

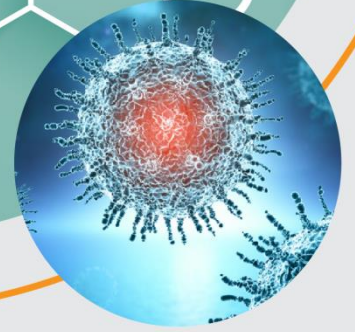


6th

INTERNATIONAL
**HIPPOCRATES
CONGRESS**

ON MEDICAL AND
HEALTH SCIENCES

April 30th-May 1st, 2021



TAM METİN KİTABI

PROCEEDING BOOK

Editors - Editörler

Doç. Dr. Ahu Pakdemirli

Doç Dr. Meriç Eraslan

www.hippocratescongress.com

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan

Editors/ Editörler: Assoc. Prof. Dr. Ahu PAKDEMİRLİ, Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Cover Design / Kapak Tasarımı: Emre Uysal

ISBN: 978-625-7813-74-7

Asos Yayınevi

1st Edition / 1.baskı: May/Mayıs 2021

Address / Adres: Çaydaçıra Mah. Hacı Ömer Bilginoğlu Cad. No:

67/2-4/MERKEZ/ELAZIĞ

E-Mail: asos@asosyayinlari.com

Web: www.asosyayinlari.com

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

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

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



BOARDS / KURULLAR

Düzenleme Kurulu Başkanları

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

Doç. Dr. Tomasz Niznikowski, Józef Piłsudski Üniversitesi Polonya

Düzenleme Kurulu

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

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

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

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi İsmail Biri, Ankara Özel Korum Hastanesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Canan Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Yücel Gültekin, Uşak Üniversitesi, Türkiye

Uzm. Dr. Ali Bekraki, Trablus Devlet Hastanesi, Lübnan

Bilim ve Hakem Kurulu

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

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

Prof. Dr. Hasan Ekim, Yozgat Bozok Üniversitesi, Türkiye

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

Prof. Dr. Hülya Çiçek, Gaziantep Üniversitesi, Türkiye

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

Prof. Dr. Mustafa Metin Donma, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

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

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

Prof. Dr. Robert C. Schneider, New York Devlet Üniversitesi, ABD

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

Doç. Dr. Ahmet Özdemir Kayseri Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Aykut Eliçora Kocaeli Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Gizem Çalıbaşı Koçal, Dokuz Eylül Üniversitesi, Türkiye

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

Doç. Dr. Meral Ekim, Yozgat Bozok Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Meryem Kuru Pekcan, Ankara Şehir Hastanesi, Türkiye

Doç. Dr. Pınar Gül, Atatürk Üniversitesi, Türkiye

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

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

Doç. Dr. Taşkın Erkinüresin, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Dr. Öğretim Üyesi Ali Gür, Atatürk Üniversitesi, Türkiye

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

Dr. Öğr. Üyesi Büşra Yaprak Bayrak Kocaeli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Canan Demir, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Erhan Şensoy, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Kurt Çolak, Sütçü İmam Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Gökçenur Gökçe İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Fatih Sezer, Kocaeli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Fatih Gül, Kafkas Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi İtir Erkan, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Özgür Eroğul, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Mazhar Özkan - Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Yalçınöz, Yakın Doğu Üniversitesi, KKTC

Dr. Öğr. Üyesi Mir Hamid Sleaihan, İslamik Azad Üniversitesi, İran

Dr. Öğr. Üyesi Miraç İlker Pala, İstanbul Medipol Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Kurt, Hitit Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Reza Behdari, İslamik Azad Üniversitesi, Tahran, İran

Dr. Öğr. Üyesi Sema Çifçi, Mardin Artuklu Üniversitesi, Türkiye

Uzm. Dr. Mürsel Düzova Selçuk Üniversitesi, Türkiye

Uzm. Dr. Okan Akyüz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Dr. Ali Bekraki, Trablus Devlet Hastanesi, Lübnan

Dr. Merter Gülen, Medicana Ankara Hastanesi, Türkiye

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

BOARDS / KURULLAR	III
Düzenleme Kurulu Başkanları.....	III
Düzenleme Kurulu	III
Bilim ve Hakem Kurulu.....	III
Plevral Efüzyon Tanısında Toplam Oksidan Kapasite, Toplam Antioksidan Kapasite ve Piruvat Kinaz Değerlerinin Belirleyiciliği.....	1
Nk Hücre ve İmmünoterapideki Rolü	6
Kolorektal Adenokarsinom Hücre Hattında Hidatik Kist Sıvısının Canlılık ve Apoptotik Genler Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi	21
Effect of Pomegranate Seed Oil on Erythrocyte Deformability During Lower Extremity Ischemia-Reperfusion Injury in Rats	24
Hemodinamik Tablonun İzleminde End-Tidal Karbondioksit Düzeyi.....	30
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Lisans Öğrencilerinin Bilgisayar Kullanma Becerisi Uzaktan Eğitime Yönelik Tutumları Üzerinde Etkili Mi?	37
Östrus Fazı Sırasında Fare Endometriyumunda MIWI ve MILI Ekspresyonu.....	44
Pseudomonas Aeruginosa (PAO1) Suşunun Değişik Isı ve Değişik Üreme Fazlarında Housekeeping Gen Anlatımı Düzeyleri	51
Dispepsi ile Başvuran Hastalarda Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Tanısı, Prevelansı ve Tedavi Yanıtı	64
Çeşitli Beta Laktamaz Üreten Klebsiella Pneumoniae ve Escherichia Coli Kökenlerinde Mutant Engelleme Konsantrasyonunun Belirlenmesi	70
Ratlarda 4-Nitroquinoline 1-Oxide ‘in Tetiklediği Dil Yassı Hücreli Karsinomasının Oluşumuna ve Gelişimine Propranololun Etkisi.....	77
Protetik Diş Tedavisi Uygulamalarında Adezyonun Önemi	89
Endodontik Tedavili Maksiller Molar Dişlerdeki Bukkal Kemik Kalınlığının Değerlendirilmesi: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Çalışması	103
Birinci ve İkinci Maksiller Molar Dişlerdeki Bukkal Kemik Kalınlığının Değerlendirilmesi: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Çalışması	109
Ortodontik Tedavinin Periodontal Dokular ve Diş Çürüğü Üzerine Etkisi: İki Olgu Sunumu	124
Şekil ve Boyut Anomalisi Bulunan Maksiller Lateral Kesici Dişlere Uygulanan Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi.....	133
Evaluation of Oral Health Management of Implant Patients by Analyzing Dental Panoramic Radiographs in Private Dental Clinics: A Preliminary Study	140
Rezorbe Alt Çeneye Sahip Dişsiz Bir Hastanın İmplant Destekli Overdenture ile Tedavisi: 5 Yıllık Takipli Vaka Raporu.....	147
Ortodontik Tedavilerin Anatomik Yapılar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi	154

Maksiller Anterior Dişlerde Estetik Sabit Protez Uygulamalarının ve Klinik Başarılarının Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme	158
Diş Hekimliğinde Sonlu Elemanlar Stres Analiz Yöntemi	168
Konjenital Diş Eksikliği ve Transpozisyon Bulunan Hastanın Preprotetik Ortodontik Tedavisi	178
Geriatrik Hasta Profilleri ve Dental Tedavilerinin Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma	184
İlaça Bağlı Diş Eti Büyümesi Bulunan Bireyde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Periodontal Dokular Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi:Olgu Sunumu.....	191
Direk Kompozit Rezin Uygulamaları İle Diastema Kapatılması: Olgu Sunumu	198
Ofis Tipi Vital Diş Beyazlatma: Bir Olgu Sunumu	204
Yetişkin Bireylerde Daimi Birinci Büyük Azı Dişlerin Değerlendirilmesi	210
Hipodonti ve Mikrodonti Olgularına Bağlı Şekil ve Konum Bozukluklarının Kompozit Rezin ile Tedavisi: 3 Olgu Sunumu	217
Self- Etch Adezivlerin Mineral Trioksit Agregat'ın Yüzey Sertliğine Etkisi ve Makaslama Bağlanma Dayanımı.....	222
Sistemik Hastalığı Bulunan Hastanın Ortodontik Tedavisi: Olgu Sunumu.....	233
Krononütrisyon ve Zaman Kısıtlı Beslenme.....	241
Hemiplejik Bireylere Uygulanan Ayna Terapisi ile Brunnstrom Tedavi Yönteminin El Fonksiyonları Üzerine Etkisi.....	249
Acute Myocardial Infarction in a 32-Year-Old Patient Due to Covid-19.....	266
2019-2020 Yılları Arasında Sakarya ve Çevresinde Otopsi Yapılan İntihar Olguları: Retrospektif Çalışma.....	269
Analog İnsülinlere Direnç Vakası; Olgu Sunumu.....	274
Benign ve Malign Tiroid Nodülü Ayırıcı Tanısında Elastografi ve Strain İndeksinin Önemi	276
Beklenmedik Bir Özofagal Yabancı Cisim	281
Tümünden Sahte Çeklerdeki İmza ve Yazıların Değerlendirilmesi	284
Elektriksel Kardiyoversiyon Uygulanan Atriyal Fibrilasyonlu Olgularda Sinüs Ritminin Sağlanması İçin Gereken Kardiyoversiyon Enerjisiyle Sol Atriyum ve Sol Atriyal Apendiks Doku Doppler Bulguları Arasındaki İlişki.....	289
Non Steroidal Aromataz İnhibitörü Kullandıktan Sonra Hiperlipidemi Gelişen Bir Meme Kanseri Hasta Olgusu	302
Preterm Erken Membran Ruptürü Olan Anne Bebeklerinin Kısa Dönem Sonuçları	305
Akciğer Kanseriinde Deri Bulguları.....	309
Baş Ağrısında Kupa Tedavisinin Yeri.....	319
Covid-19 PCR Testinin Yanlış Pozitif Sonuç Verebilmesi Olasılığının Test Sayısı ve Vaka Sayılarıyla Oluşturulan Modellemelerle Desteklenmesi.....	323
Konjestif Kalp Yetmezliği, Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anemi: Zincir Teoremi.....	332
Metastatik Gep-Net (Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör) Tanılı Hastalarımızda Prrt (Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavisi) Deneyimimiz.....	335

Implante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatörlü Hastalarda Farklı Ejeksiyon Fraksiyonu Seviyelerinin Ventriküler Aritmi Yükü Üzerine Etkileri	338
Acil Serviste Nadir Bir Olgu: Septik Emboli.....	344
Ventriküler Asist Device Varlığında Tekrarlayan Pediatrik Strok İçin Fibrinolitik Uygulaması.....	348
Acil Serviste ‘do Not Attempt Resuscitation’ DNAR Kavramının Uygulanabilirliği.....	351
Scombroid Balık Zehirlenmesi.....	357
Pandemi Döneminde Kanser Tanılı Üç Hastada Eş Zamanlı Gelişen Sol Alt Lob Pnömonisi	361
Presence of Chronic Kidney Disease Worsens Clinical Outcomes in Hf Patients Hospitalized With COVID-19	364
Akut Apandisit Tanılı Erişkin Hastalarda Sonografik Olarak Periportal Cuffing Varlığının Değerlendirilmesi	366
COVID 19 Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Faktörler.	374
Bilgisayarlı Tomografi ile Stiloid Proseslerin Servikal Vertebral Aks ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	376
Differences in Sleep Pattern and Circulating Neurotransmitters Concentrations Associated with Pubertal Onset During Sleep: Comparison Between Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty and Premature Thelarche	380
Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Uzun Dönemde Bleomisin Solunum Fonksiyon Testlerine Etkisi.....	389
Yenidoğan Döneminde Fungal Enfeksiyonlar	396
Acil Servise Bilinç Bulanıklığı ile Gelen Hastalarda; Optik Diskin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesinin, Tanı ve Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolünün Belirlenmesi	400
Perkütan Kapama Yapılan Atriyal Septal Defekt Hastalarında Atriyal İleti Zamanlarının Değerlendirilmesi	415
Karvedilol İntoksikasyonu: Olgu Sunumu	421
Erzurum İli 65 Yaş Üzeri Alzheimer Demans Hastalarında Bilinçsel Bozukluğun İşlevsel Yönüyle Değerlendirilmesi	426
Kronik Böbrek Hastalığında Aterojenisite; Etkileyen Faktörler ve Asimetrik Dimetiltarjininin Yeri.....	436
Romatizmal Mitral Darlığında Atrial Elektromekanik Fonksiyonların Doku Velosite Doppler ile Değerlendirilmesi	453
Low Serum Magnesium Level Can Be a Risk Factor for Retinopathy in Diabetic Patients	467
Talasemi Majör Tanılı Olgularda Endokrin Bozukluklarının Değerlendirilmesi.....	474
Interferon Tedavisi Uygulanan Kronik Hepatit Hastalarında Tiroid Fonksiyon Bozukluğu Sıklığı.....	485
Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinde Akıllı Telefon Kullanımı ve Bağımlılığının İncelenmesi.....	497
Hematolojide Covid-19 Etkisi	506

Karaciğer Metastazı ile Prezente Olan Desmoplastik Small Round Cell Tümör	509
Temporal Variability Regarding Structured Chest CT Findings of COVID-19	515
Son 6 Ayda ALS Tanısı ile Takipli Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Seyirleri ...	529
Traumatic Aortic Transection	534
Sedation Practice Outside the Operating Room for Pediatric Gastrointestinal Endoscopy in Turkey	536
Covid-19 ile İlişkili Guillain Barre Sendromu Olguları	544
Investigation of Incidentally Detected Cancers In Thoracic CT Screening With Covid-19 Indication	547
Gebelik Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı Geç Preterm Bebeklerde Neonatal Morbiditeler	552
Kronik İskemik Kalp Hastalığı Öntanısıyla Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arter Görüntülemesi Yapılan Hastaların Koroner Arter Kalsiyum Skoru ile Serum Kalsiyum, Fosfor ve Gama Glutamil Transferaz Düzeylerinin Karşılaştırılması	557
İmmün Trombositopenik Purpuralı Hastaların Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	579
Gonartroz Hastalarında Lokal % 1 Lik Lidokain Enjeksiyon Tedavisinin Ağrı ve Diz Fonksiyonuna Etkisi.....	601
Proteinürili Olgularda Tedavinin Nabız Dalga İndeksleri Üzerine Etkisi	607
Pediyatrik Popülasyonda Abdominal Aortanın Ana Dallarının Vertebral Korpus Üzerindeki Topografik Konumu	616
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonlu Pediyatrik Hastalarda Egzersiz Kapasitesinin Solunum Kas Kuvveti ve Fiziksel Aktiviteyle İlişkisi.....	624
Koroner Arter Hastalığının Şiddetini Belirlemede Kullanılan Gensini Skoru ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki Korelasyon	631
Farklı Ortodontik Tedavilerde Ağrı Düzeyinin İncelenmesi	637
Investigation of QTc Prolongation in Patients Using Hydroxychloroquine for COVID-19	641
The Effect of Breast Cancer-Related Lymphedema Severity on Sensory Perceptions	649
Hemşirelikte Teorik Eğitim ve Mesleki Uygulama Arasındaki Etkileşimin, Öğrencilerin Öz Yeterlik Düzeyi ile İlişkisi.....	653
Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Kadınlarda Görülen Ruhsal Durum Değişiklikleri ve Bunların Karşılaştırılması.....	666
Radyoterapi Uygulanan Kanser Hastalarında Karşılanmamış Bakım Gereksinimlerinin Hemşirelik Yönetimi	688
The Importance of Health Literacy for Elderly Health and the Role of Nurse's.....	701
Investigation of Some <i>Prunus</i> Species Leaf Extracts for Cosmetic Potential: Mushroom Tyrosinase Inhibition	709
Nanoçiçek Sentezi ve Aktiviteleri Üzerine pH'nın Etkisi: Safran, Safranal ve Krosin	714

Kırktekesakalı (<i>Scorzonera pygmaea</i> Sibth.&Sm.) Bitkisinin In-Vitro Anti-Alzheimer Aktivitesi	728
Amatör ve Profesyonel Futbolcuların Beslenme , Ergojenik Yardımcı, Vitamin, Enerji ve Sporcu İçeceği Kullanma Alışkanlıkları	735
Voleybol Federasyonuna Bağlı Liglerde Aktif Olarak Oynayan Kadın Voleybolcuların Beslenme, Besin Destek Ürünü, Sporcu İçeceği ve Vitamin Kullanma Alışkanlıkları.....	750
Kardiyak Kateterizasyon Sonrası Cerrahi Gerektiren Komplikasyonlar.....	762
Küçük Yaşlı Kadının Fıtığı: Obturator Herni	772
Koroner Arter Baypas Greftleme Operasyonlarında Aortik Kros-Klemp Süresinin Miyokard Hasarı Üzerine Etkisi.....	776
Mesane Çıkım Obstrüksiyonu ile Prostatik İndentasyon, Prostatik Üretra Uzunluğu ve Mesane-Üretra Açısının İlişkisi.....	781
Midenin Nadir Görülen Gastrointestinal Stromal Tümör Olgusu Sunumu ve Literatür Taranması	791
Topiramate-Induced Ciliochoroidal Effusion Syndrome	793
İnce İğne Aspirasyon Biopsilerinin Meme Kanserlerindeki Tanısal Değeri	798
Yara Yeri İnfiltrasyon Kateteri Yerleştirilen Olgularda Lokal Anestezik İnfüzyon ve Bolus Dozlarının Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri	802
Pediyatrik Posterior Fossa Tümörleri: Bir Merkezin Cerrahi Deneyimi.....	833
Diz Protezi Ameliyatlarında Uygulanan Anestezi Yöntemlerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi.....	842
Malin ve Atipik Meninjiomlar	853
Kastamonu Bölgesinde Acil Servise Yılan Isırması Tanısı ile Başvuran Hastalarda Isırmanın Gerçekleştiği Bölge ve Antivenom Kullanımının İlişkisi	856
Osteosarkomların Tedavisindeki Değişimler ve Klinik Yansımaları.....	864
Metanol Zehirlenmesi Sebepi Ventilatöre Bağımlı Hastada Trakeoözofageal Fistül Tanı ve Tedavisi	874
Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Hastalarında Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi.....	878
Burunda Yabancı Cisimler: 185 Olgusu Deneyimimiz	883
Skolyozun Cerrahi Tedavisinde USS ve Isola Posterior Spinal Enstrümantasyon Sistemlerinin Orta Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması	887
Dış Kulak Yolu Yabancı Cisimleri	897
Rektal Yabancı Cisim Tanılı Hastalarda Anestezi Yaklaşımı	900
Kliniğimizde Uyguladığımız Vajinoplasti ve Perineoplasti Ameliyatı İle İlgili Sonuçlarımız	904
Enhanced Recovery After Gynecologic Surgery: Review of the Literature.....	908
Thin Prep Prossessor ve Konvansiyonel Yöntemle Hazırlanan Smearlerin Servikal Sitolojik Anormallikleri Saptamadaki Yeri ve Yeterliliklerinin Karşılaştırılması.....	916
Static and Dynamic Pupillometry Changes After Uneventful Phacoemulsification Surgery	924

Femur Başı Avasküler Nekroz Tedavisinde İlovedin ve Helixor Etkinliklerinin Karşılaştırılması : Deneysel Çalışma	929
Vücut Geliştirme İçin Doping Amaçlı Androjenik Steroid Kullanan Bir Hastada Bilateral Kronik Santral Seröz Korioretinopati	941
Parenteral Metoklopramid Kullanımı Sonrası Gelişen Bir Gebede Akut Distoni ve Okulerjik Kriz: ‘olgu Sunumu’	947
Comparison of Ultrasonographic Measurements with Surgical Observation Results in Evaluating Benign Ovarian Cysts	949
Erişkin Enürezisin Klinik Değerlendirilmesi, Tedavi Seçenekleri ve Uzun Dönem Takip Sonuçları: Prospektif Gözlemsel Çalışma	955
Nadir Bir Epidermoid Kist Nedeni: Retrorektal/presakral Epidermoid Kist Olgusu	960
Psödoeksfolyasyon Sendromlu Olgularda Katarakt Cerrahisi Sonuçlarımız	965
Histeroskopi İşlemlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Tek Merkezin 5 Yıllık Deneyimi	971
Bacakta Ağrısız Şişlikle Karakterize Derin Ven Trombozu	973
Ön Kol Çift Kırığı Saptanmış Erişkinlerde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız	977
Akciğer Skuamöz Hücreli Karsinomu ile Servikal Preinvaziv Lezyonlar Arasındaki İlişki	980
Nadir Görülen Bir Leiomyom Vakası: Cilt Altı Sellüler Leiomyom	991
Acute Intoxication Cases Followed Up and Treated in the Intensive Care Clinic Retrospective Evaluation	995
Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Uygulanan İntravenöz Dekstran-40 İnfüzyonunun Cilt Flep Dolaşım Bozukluğu Üzerine Etkisi	999
Yoğun Bakım Ünitesinde Peripartum Kardiyomyopati Olgusu	1008
Mide Kanserli Hastalarda HSP90 Proteini Ekspresyonunun Klinikopatolojik Kriterlerle ve Genel Sağ Kalımla İlişkisinin Araştırılması	1014
Fasiyal Orta Hat Ateşli Silah Yaralanması	1026
Baş Ağrısının Nadir Görülen Bir Sebebi; Serebellar Kist Hidatik	1029
Lidokain İçin Dexmedetomidinin Adjuvan Ajan Olarak Kullanımının	1032
in vitro Koşullarda Değerlendirilmesi	1032
Pandemi Döneminde Göğüs Cerrahları Açısından Hızlı ve Hasta Koruyucu Cerrahi Prosedür: Awake (Uyanık) VATS	1037
Periferik Biyodegradable Stent Re-Stenozunda Ortalama Trombosi Hacmi ve Trombosit Sayısının Etkileri	1039
Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Cerrahi Alan Enfeksiyonları Sürveyans Çalışması	1046
Orbitanın Basınçlı Hava Travması ile İlişkili Pnömoşefali	1063
İhmal Edilmiş Dirsek Çıkığında Tedavi Yönetimimiz	1067
Anesthetic Management of a Patient with Keutel Syndrome	1072

Hipogonadotropik Hipogonadizimli İnfertil Erkek Hastalarda İntrasitoplazmik Sperm İnjektasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	1077
Intrakranial Kanama Nedeniyle Opere Edilen 65 Yaş ve Üzeri Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi	1081
Varis Tedavisinde Endovenöz Radyofrekans Ablasyon Yöntemi	1084
Melanoma ve Travmatik Nöroma Zemininde Gelişen Malign Granüler Hücreli Tümör	1087
Anüler Elastolitik Dev Hücreli Granülom:Olgu Sunumu.....	1090
Nadir Bir Meme Neoplazmı: Mezenkimal Diferansiyasyon Gösteren Metaplastik Karsinom	1093
Uyluk Yerleşimli Dediferansiye Liposarkom:Olgu Sunumu	1096
Veteriner Mikrobiyolojide Bakteriyel Biyofilmlerin Antibiyotik Direnç ve İnfeksiyonlardaki Rollerini.....	1099
Gabapentin Therapy for Chronic Prostatitis/ Chronic Pelvic Pain Syndrome.....	1104
Mid-Term Results in Adult Humeral Fractures With Titanium Elastic Nail Fixation Versus Plate and Screw Fixation and Locking Intramedullary Nailing.....	1109
Yüksekten Düşme Sonrası Meydana Gelen Spinal Şok.....	1127
Epidural Anestezi Sonrasında Sıkça Karşılaşılan Bir Sorun Olan Bel Ağrısının 25 Hastada İncelenmesi.....	1129
Nadir Görülen Bir Olgu: Tubanın Orta Segmentinin Biletaral Agenezisi	1134
The Efficacy of Nifedipine Tocolysis for Preterm Labor	1137
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Yapılan Adrenalektomi Materyallerinin Patolojik Değerlendirilmesi: Son 10 Yıllık Deneyim	1145
The efficacy of Tadalafil in Preventing Lipid Peroxidation, Cerebral Vasospasm Caused by Experimental Subarachnoid Bleeding and in Protection of Cognitive Functions After Vasospasm in Rats.....	1148
COVID-19 Pandemisi Sırasında Canlı Donör Böbrek Nakli: Tek Merkez Deneyimi.....	1170
Polikistik Over Sendromu Tanısında Anti-Mülleryan Hormon Değerlerinin Etkinliği ..	1178
Göz Yaşarması Olan Çocuklarda Dakriyosintigrafinin Güvenilirliği	1184
Böbrek Nakli Sonrası Postoperatif 1.Gün İdrar Miktarının Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi.....	1188
Covid-19 Koroid Kalınlığını Etkiler Mi?	1193
Meningiomalarda Ki 67 Proliferasyon İndeksi ile Who ve Perry Gradelendirme Sistemi Arasındaki İlişki	1198
Arteriovenöz Fistül Komplikasyonlarının Yönetimi ve Sekonder Fistül Seçenekleri	1208
Palyatif Bakım Hastasında Gelişen Trakeözofageal Fistül Olgusu	1211
Granülatöz Lobüler Mastit: Nüks ve Malignite Açısından Tek Merkez Uzun Süreli Takip Sonuçları	1213
Dermatofibrosarkoma Protuberans: 8 Yıllık Retrospektif Değerlendirme	1220
Adolesan ve Genç Erişkinlerde Servikal Sitolojik Anormallik ve Yüksek Riskli HPV Prevelansı	1226

Bir Üniversite Hastanesinin Altı Yıllık Kist Hidatik Deneyimi (397 Olgu).....	1228
Olgu Sunumu: Genç Kadında Sternal Bölgede Pilonidal Hastalık	1232
The Evaluation of Flow Mediated Dilatation and Blood Parameters in Raynaud Phenomenon Running Title: Possible Predictors of Raynaud Disease	1234
Kliniği Ağır Olan ve Olmayan COVID-19 Tanılı Hastaların Oküler İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması	1242
Fournier Gangrenin Nadir Görülen Bir Sebebi: Perfore Rektal Kanser	1246
Geniş Metafizler Defekti Olan Revizyon Diz Artroplastilerinde Femoral Full Kondiler Stem Uygulamaları	1250
Çimentosuz Total Kalça Artroplastisi Uygulamalarımız ve Değerlendirilmesi.....	1253
Kolorektal Kanser Vakaları Üzerinden Bir Tartışma: Tarama Programlarında Revizyona İhtiyaç Var mı'	1258
Çocuklarda Akut Hepatit ile İlişkili Kemik İliği Aplazisi Tanı ve Tedavisi.....	1262
Comparison Of Cervical Lordosis Measurement Techniques.....	1268
Comparison of Open Versus Laparoscopic Complete Mesocolic Excision for Right Colon Cancer	1270
Effect of Cytokine And Estrogen Levels on Arthrocentesis Outcome In Female Patients with Temporomandibular Joint Disorders	1275



Oral Presentation / Sözlü Sunum**Plevral Efüzyon Tanısında Toplam Oksidan Kapasite, Toplam Antioksidan Kapasite ve Piruvat Kinaz Değerlerinin Belirleyiciliği****Muhammed Emin DÜZ***Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya***Özet**

Giriş-Amaç: Plevral boşlukta sıvı birikimine plevral efüzyon (PE) denilmektedir. Normalde plevral boşluğa olan sıvı üretimi ve emilimi denge halindedir . Bu denge bozulduğunda plevral efüzyon (PE) oluşur. Plevral efüzyonda (PE) transuda/eksuda ayırımında Light kriterlerinde belirtilen (protein, LDH) çeşitli biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bizde bu çalışmada, Piruvat Kinaz (PK) , Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS) kullanarak transuda/eksuda ayırımının yapılıp yapılamayacağını araştırmayı amaçladık. **Materyal-Metod:** 01 Ocak 2019 ile 01 Aralık 2019 tarihleri arasında PE tespit edilen 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan torasentezle 2 adet sıvı örneği ve eş zamanlı 1 adet kan örneği alındı. Birer tanesi Light kriterlerine göre çalışılarak transuda/exuda ayırımı yapıldı. Diğer sıvı ise -21°C derecede saklandı. Toplanan sıvıda TAS/TOS ve PK kullanılarak transuda/exuda ayırımının yapılıp yapılamayacağı bilirlenmeye çalışıldı. **Bulgular:** Toplam hasta sayısı 64 olup 28 (43,75%) kadın, 36 (56.25%) erkek, yaş ortalaması 67.07±12.26 idi. Total transuda sayısı 32 olup 16 (50%) kadın, 16 (50%) erkek, total exuda sayısı 32 olup 12 (37,5%) kadın, 20 (62,5%) erkek idi. Transuda/eksuda tanısı almış hastalarda kanda bakılan biyokimyasal değerler istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Plevral sıvıda ligt kriterleri açısından bakılan biyokimyasal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut idi(protein için $p<0,004$, LDH için $p=0,06$). Hastaların saklanan plevral sıvılarında transuda/eksuda ayırımı için ayrı ayrı çalışılan PK, TAS ve TOS değerlerinin cutt off değerine göre, hepsinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(sırasıyla $p=0,04$, $p=0,02$, $p=0,01$). **Sonuç:** PE bulunan hastalarda plevral efüzyon sıvısında TAS, TOS ve PK çalışılarak transuda/eksuda ayırımında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

The Determinants of Total Oxidant Capacity, Total Antioxidant Capacity, And Pyruvate Kinase Values In The Diagnosis of Pleural Effusion**Abstract**

Introduction: Fluid collection in the pleural space is called pleural effusion (PE). Typically, fluid production and absorption into the pleural space are in equilibrium. When this balance is disturbed, pleural effusion (PE) occurs. Various biomarkers specified in Light criteria (protein, LDH) are used to differentiate transudate/exudate in pleural effusion (PE). This study investigated whether the separation of transudate/exudate can be made using Pyruvate Kinase (PK), Total Antioxidant Status (TAS), and Total Oxidant Status (TOS). **Materials and Methods:** 64 patients diagnosed with PE between January 01, 2019,

and December 01, 2019, were included in the study. Transudate / exude distinction was made by studying one of them according to Light criteria. The other liquid was stored at -21°C . It was tried to know whether the separation of transudate/exudate can be made using TAS / TOS and PK in the collected fluid. Results: Of all 64 patients, 28 (43.75%) female, 36 (56.25%) male, with a mean age of 67.07 ± 12.26 . The total number of transudates was 32, 16 (50%) female, 16 (50%) male, total exudate number 32, 12 (37.5%) female, 20 (62.5%) male. Biochemical values in the blood of patients diagnosed with transudate/exudate did not show a statistically significant difference. There was a significant difference between the biochemical values of the pleural fluid in terms of light criteria ($p < 0.004$ for protein, $p = 0.06$ for LDH). There was a statistically significant difference according to the cut-off value of the PK, TAS, and TOS values studied separately for the differentiation of transudate/exudate in the stored pleural fluids of the patients ($p = 0.04$, $p = 0.02$, $p = 0.01$, respectively). Conclusion: We think that it can be used to differentiate transudate/exudate by studying TAS, TOS, and PK in pleural effusion fluid in patients with PE.

Introduction

Both visceral and parietal pleura play an essential role in maintaining fluid balance in the pleural space. The pleural fluid is determined by the equilibrium of hydrostatic and oncotic pressure changes between the systemic, pulmonary, and lymphatic circulation and the pleural space. The average rate of both the production and the absorption of pleural fluid is generally 0.2 mL/kg/hr , which suggests that the total capacity of the pleural fluid typically hands over within one hour [1]. A pleural effusion (PE) indicates a defect of this equilibrium, presumably because of increased production and decreased resorption. Hypoalbuminemia, raised pulmonary capillary pressure, increased permeability, lymphatic occlusion, and depressed, negative intrapleural pressure are pathophysiological components that lead to PE.

Benign and malign circumstances can occasion excess fluid collection in the pleural space. The widely acknowledged division of effusions into transudates and exudates is appropriate [2]. A transudate consists of when systemic factors affecting the order and absorption of pleural fluid (hydrostatic and oncotic pressures) are changed so that fluid gathers [3]. An exudate occurs when pleural surfaces or attached lungs display raised vascular permeability [4]. Lactate dehydrogenase (LDH) and protein are measured to differentiate the two possibilities. The distinguishing Light criteria have proven their value in many years of use and are 99.5% sensitive for the diagnosis of an exudate [5]. In almost all cases, Light criteria successfully distinguish between transudate and exudate. Unlike situations that cause transudate, early diagnosis of malignant pleural effusions (MPE) is vital, like cancer, lung, and pleural infections, which are considered life-threatening clinically.

MPE is a challenging issue since pleural fluid cytology findings are positive in only 60% of cases typically [6]. It is essential to apply faster and less invasive methods to make an early diagnosis and benefit the patient. A substantial number of markers have been appraised for use in MPE diagnosis, but to date, studies have not defined their role in clinical practice. Pyruvate-kinase (PK) is a controlling enzyme in the glycolytic pathway and induces ATP synthesis. In tumor cells, isoenzyme M2-PK is an isozyme that is overproduced during multistage carcinogenesis and circulates in both blood and other body fluids, possibly released by necrosis and cell cycle [7]. In this respect, although it helps distinguish MPE that develops in cancer patients, there are not many studies conducted on the subject. Investigations have shown that some antioxidants and oxidants are higher in malignant or tuberculous exudates than in transudates. Their level rises even more in cases of empyema and complicated effusions [8]. In normal physiological processes, oxidants and antioxidants in the lung are in balance. Both the increase in oxidant production and the depletion of antioxidants can disrupt this balance in favor of destruction. Although it is thought that it may result in PE, it cannot be said that the imbalance between oxidants and antioxidants can fully explain PE. For this purpose, we aim to investigate if total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) ratio can distinguish transudates from inflammatory effusions. This study investigated potential differences in TOS, TAS, and PK levels of transudates and exudates of PEs in adults compared to findings obtained using Light's criteria.

Materials and Methods

Subjects

Sixty-four patients diagnosed with PE between January 01, 2019, and December 01, 2019, were included in the study. The age range of the patients was 49-76, and 43.75% were women. Patients with suspected suprahepatic effusion and empyema were excluded from the study. Pregnant women were omitted from the study. Again, individuals with insufficient samples were not included in the study. Clinical, laboratory and radiographic data were obtained from medical records. The individuals volunteered for the study by signing the informed consent form.

Study Design

Pleural effusion samples were taken by thoracentesis from the cases. Samples were taken into tubes without additives (Becton Dickinson, U.S) and centrifuged at $1500 \times g$ for 15 minutes, and stored at -80 degrees Celsius until the working day. While pleural effusion samples were taken, blood samples were drawn from patients for biochemical analysis in gel-free tubes (Becton Dickinson, U.S). Biochemical analyzes were performed on the sampling day. After the frozen PE samples were thawed at 37 degrees, TAS (microMole), TOS (microMole), and PK (nanomole/microL) levels were determined by colorimetric method via Merck subbrand reagents (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) on a BioTek ELx800 brand (Winooski, VT, USA) plate reader.

Statistics

A comparison was made in terms of exudate-transudate between parameters studied with Light criteria. After removing the extreme values, the compatibility of the data to normal distribution was examined using the Shapiro-Wilk test. While comparing the mean/median values of the investigated markers, parametric data were analyzed with paired sample t-test and non-parametric data with Mann Whitney-U test. We summarized variables as mean \pm standard error (SE), mean \pm standard deviation (SD). P-values below 0.05 were considered significant. Statistical analyses were assessed via Minitab 19 statistical software (State College, Pennsylvania, USA).

Results

The total number of patients was 64, 28 (43.75%) female, 36 (56.25%) male, with a mean age of 67.07 ± 12.26 . There was no difference in age between the genders ($p = 0.716$). The total number of transudates was 32, 16 (50%) female, 16 (50%) male, total exudate number 32, 12 (37.5%) female, 20 (62.5%) male. Biochemical values in blood in patients diagnosed with transudate/exudate did not show a statistically significant difference. There was a substantial increase in PK and TOS measurements in patients with exudate and decreased TAS levels detected according to Light criteria compared to those detected in transudate ($p = 0.04$, $p = 0.02$, $p = 0.01$, respectively). No difference was found between TAS, TOS, and PK values regarding age and gender in patients with transudate or exudate groups.

Discussion

Although the effect of oxidant and antioxidant status in PE cases has not been entirely determined in the literature, we believe that TAS, TOS, and PK measurements are determinative in exudate cases, based on our study results. The lung is submitted to elevated oxygen levels, along with its large surface area and blood supply, making it susceptible to injury mediated by radical oxygen species [9]. Although this exposure can be compensated for inflammatory and non-malignant events, the balance may shift towards oxidant damage in chronic inflammation and cancer cases. Accordingly, the increased permeability of the lung in patients with PE allows the transport of inflammatory mediators, pleural fluid, and proteins. As shown in a previous study in children with acute pneumonia, enzymatic and non-enzymatic antioxidant activity decreased, and oxidative stress increased [10]. A previous study showed that pneumonia increases the oxidant load by releasing bacterial components to the epithelial surface of the lung [11]. In the light of this information, we believe that the disruption of lung epithelial integrity by oxidant factors will cause PEs with an exudate nature. Therefore, these parameters can support the Light criteria in terms of exudate separation [12].

Although lung cancer commonly causes MPE, almost all types of cancer can also cause MPE, including ovarian and stomach cancer, lymphoma, Hodgkin's, and non-Hodgkin's disease [13,14]. As for MPE formation, primary or metastatic tumors may invade the visceral pleura, affecting normal absorbent fluid flow from the parietal to the visceral pleura, or cause increased capillary leakage and increased fluid production [15,16]. The search for cancer cells in serous effusions is somewhat tricky due to their scarcity or many problems distinguishing them from reactive mesothelial or inflammatory cells [17]. In the glycolytic enzyme pyruvate kinase, loss of tissue-specific isoenzymes and expression of pyruvate kinase isoenzyme type M2 (M2-PK) has been described in all tumors so far studied [18]. The results show that the M2-PK tumor is a non-organ specific marker reflecting the metabolic activity of tumors [19]. Considering this information, the evaluation of this marker in pleural fluid in the study results showed that patients with tumors are significantly differentiated from non-neoplastic patients [20]. Although we did not allocate the patient group to malignancy in our study results, the increase in PK values in patients with exudate may be the findings of cancer patients who have not yet been diagnosed. We believe that the use of PC in PE tests will increase the diagnosis of malignancy, especially in the early period, and prolong survival in patients.

Conclusion

As a result, we think that in patients with PE in exudate content, oxidant balances are disrupted, and TOS and PK values increase. In transudate patients, TAS values increase due to the dominance of antioxidants. In addition, we believe that PK measurements will be helpful in malignancy patients or undiagnosed cancer cases.

References

1. Miserocchi G. Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular lung water. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):244-252. doi:10.1183/09059180.00002709.
2. Ferreiro L, Toubes ME, San José ME, Suárez-Antelo J, Golpe A, Valdés L. Advances in pleural effusion diagnostics. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(1):51-66. doi:10.1080/17476348.2020.1684266.
3. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(5):161-165. doi:10.1016/j.arbres.2013.11.007.
4. Heidari B, Bijani K, Eissazadeh M, Heidari P. Exudative pleural effusion: effectiveness of pleural fluid analysis and pleural biopsy. *East Mediterr Health J.* 2007;13(4):765-773.
5. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77(4):507-513. doi:10.7326/0003-4819-77-4-507.
6. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest.* 2004;126(6):1757-1763. doi:10.1378/chest.126.6.1757.
7. Elia S, Massoud R, Guggino G, et al. Tumor type M2-pyruvate-kinase levels in pleural fluid versus plasma in cancer patients: a further tool to define the need for invasive procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(4):723-727. doi:10.1016/j.ejcts.2008.01.014.
8. Dace Dubava, Madara Tizite, Inga Stukena, Alvilis Krams, Aivars Lejnicks. Potential role of total antioxidant status ratio in differential diagnosis of pleural effusion. *European Respiratory Journal* Sep 2013, 42 (Suppl 57) P3097.
9. Antus B. Oxidative Stress Markers in Sputum. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2930434. doi:10.1155/2016/2930434.
10. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1334-1356. doi:10.1183/09031936.00018908.
11. Zahlten J, Kim YJ, Doehn JM, et al. Streptococcus pneumonia-Induced Oxidative Stress in Lung Epithelial Cells Depends on Pneumococcal Autolysis and Is Reversible by Resveratrol. *J Infect Dis.* 2015;211(11):1822-1830. doi:10.1093/infdis/jiu806.

12. Papageorgiou E, Kostikas K, Kiropoulos T, Karetsi E, Mpatavanis G, Gourgoulialis KI. Increased oxidative stress in exudative pleural effusions: a new marker for the differentiation between exudates and transudates?. *Chest*. 2005;128(5):3291-3297. doi:10.1378/chest.128.5.3291.
13. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer*. 2006;54(1):1-9. doi:10.1016/j.lungcan.2006.04.016.
14. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med*. 1998 Jun;19(2):351-61. doi:10.1016/s0272-5231(05)70082-4. PMID: 9646986.
15. DeCamp MM Jr, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. *Chest*. 1997;112(4 Suppl):291S-295S. doi:10.1378/chest.112.4_supplement.291s.
16. Silverberg I. Management of effusions. *Oncology*. 1970;24(1):26-30. doi:10.1159/000224501.
17. Passebosc-Faure K, Li G, Lambert C, et al. Evaluation of a panel of molecular markers to diagnose malignant serous effusions. *Clin Cancer Res*. 2005;11(19 Pt 1):6862-6867. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0043.
18. Schneider J, Neu K, Velcovsky HG, Morr H, Eigenbrodt E. Tumor M2-pyruvate kinase in the follow-up of inoperable lung cancer patients: a pilot study. *Cancer Lett*. 2003;193(1):91-98. doi:10.1016/s0304-3835(02)00720-6.
19. Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol*. 2005;15(4):300-308. doi:10.1016/j.semcancer.2005.04.009.
20. Schneider J, Neu K, Velcovsky HG, Morr H, Eigenbrodt E. Tumor M2-pyruvate kinase in the follow-up of inoperable lung cancer patients: a pilot study. *Cancer Lett*. 2003;193(1):91-98. doi:10.1016/s0304-3835(02)00720-6.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Nk Hücre ve İmmünoterapideki Rolü****Zeynep AKİDAĞI^{1,2}**¹*Kapadokya Üniversitesi Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı*²*Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı***Özet**

NK hücreler doğal immün sistemin geniş granüllü lenfositleri olarak anılan hücre grubudur. NK hücreler, doğal immünitinin bir elemanı olmanın yanı sıra gerek patojenleri karşılayan hücre olarak gerekse edinselimmünite hücreleriyle sürekli koordinasyon halinde bulunarak immün sistemin ilk savunma hattını oluştururlar. NK hücrelerin virüs ve tümör hücreleriyle mücadele etme mekanizması her ne kadar T lenfositlere benzese de taşıdıkları geniş reseptör repertuarlarıyla T lenfositlerden ayrılırlar. NK hücre yanıtı hücrelerin yüzeylerinde MHC-1 yüzey markırının bulunmasıyla ilişkilidir ve ancak yüzeyinde MHC-1 markırını bulunduran hücreler NK hücrelerin sitotoksik etkisinden korunabilirler. Ayrıca NK hücreler antikorla kaplı patojenlere Fc reseptörleriyle bağlanır ve böylelikle antikor bağımlı hücrel sitotoksitede görev olarak edinselimmüniteye yardımcı olurlar. NK hücrelerin gelişim süreçlerinden başlayarak hücrel yanıtın yönlendirilmesi veya şekillendirilmesine kadar birçok olaydan sorumlu bazı sitokinler bulunur ve bu sitokinlerden bazılarını NK hücrenin kendisi üretir. NK hücreler diğer immün hücrelerde olduğu gibi gerek sitokin aracılı gerekse antikor aracılı alınan aktivatör ve inhibitör sinyallerin şekillenmesinde hücrel yanıtı yön veren çeşitli sinyal iletim mekanizmalarına sahip olmak gibi daha birçok özelliğe sahiptir. NK hücrelerin edinselimmünite hücrelerinden farklı olan özelliklerinden yola çıkarak yapılan çalışmalarda kayda değer olumlu sonuçlar elde edilmiş ve böylelikle modern tedavi yöntemleri geliştirilerek birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. NK hücreler, başta kanser immünoterapi alanında olmak üzere enfeksiyon hastalıklarının tedavisinden otoimmün hastalıkların tedavisine kadar geniş bir araştırma alanı içinde yerini almaktadır. Bu derlemede NK hücre özellikleri ile bu özelliklerin kanser ve immünoterapide kullanımı hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar kelimeler: NK Hücre, Kanser, İmmünoterapi**Abstract**

NK cells are a group of cells of the innate immune system called large granulated lymphocytes. In addition to being a member of the innate immunity, NK cells form the first line of defense of the immune system by being in constant coordination with both pathogen host cells and acquired immunity cells. Although NK cells' fighting mechanism against virus and tumor cells is similar to T lymphocytes, they are separated from T lymphocytes with the large repertoire of receptors they carry. NK cell response is associated with the presence of the MHC-1 surface marker on the cells' surface, and only cells with MHC-1 marker on their surface can be protected from the cytotoxic effect of NK cells. In addition, NK cells bind to antibody-coated pathogens with Fc receptors, thereby assisting in acquisition immunity by taking part in

antibody-dependent cellular cytotoxicity. There are some cytokines responsible for many events from the development processes of NK cells to the direction or shaping of the cellular response, and the NK cell itself produces some of these cytokines. NK cells, as in other immune cells, have many more features such as having various signal transduction mechanisms that direct the cellular response in the formation of both cytokine-mediated and antibody-mediated activator and inhibitory signals. Based on the properties of NK cells that differ from acquired immunity cells, significant positive results have been obtained in studies, and thus modern treatment methods have been developed and started to be used in many areas. NK cells take place in a wide range of research areas, from the treatment of infectious diseases to the treatment of autoimmune diseases, especially in the field of cancer immunotherapy. In this review, information is given about NK cell properties and their use in cancer and immunotherapy.

Keyword: NK Cells, Cancer, Immunotherapy

GİRİŞ

1. NK Hücre ve Özellikleri

İmmünoloji alanında yapılan araştırmaların artmasıyla ortaya çıkan immün sistem hücreleri ve özellikleri giderek merak konusu olmuş ve bu özellikler çağın hastalığı olan kanserin tanı ve tedavisinde kullanılabilme düşüncesi bir umut ışığı olmuştur. Özellikle kanserle savaşta immün sistem hücreleri arasında en fazla dikkati çeken ve araştırılmaya değer görülen hücrelerden ilk sırayı NK (Nature Killer) hücreler almaktadır. Doğal bağışıklıkta rol oynayan ve lenfoid hücre popülasyonundan biri olan NK hücreler, kemik iliğindeki lenfoidprogenitör hücrelerden gelişirler. (1). En son yapılan çalışmalar, NK hücrelerin lenf nodlarında ve karaciğerde de gelişebildiğini ayrıca dalak, akciğer, rahimde de bulduklarını göstermiştir (2). NK hücreleri periferik kan lenfositlerinin %5-10 unu kadarını oluşturur fakat yaşa bağlı olarak periferik kanda bulunma oranları değişebilir (3). Olgun NK hücreler sahip oldukları geniş bir sitoplazma içindemembran parçalayan proteinler (perforin) ve proteolitik aktivite gösteren enzimler içeren (granzim) granüllerle morfolojik olarak diğer lenfositlerden farklıdırlar (4).

İşlevleri arasında doğal sitotoksitede görev almak ve sitokin üretmek de olan NK hücreleri, adaptifimmün sistemde görevli olan T ve B lenfositlerden farklı olarak TCR reseptörü taşımazlar. Bir antijen sunumuna ihtiyaç duymaksızın hücre yüzeylerinde taşıdıkları konak hücre reseptörleri sayesinde direkt ve çabuk bir şekilde aktive olabilirler. Bu sayede NK hücreler patojenlere karşı ilk savunma hattını oluştururlar (5).Hücre aracılı doğal sitotoksiteden sorumlu NK hücreleri taşıdıkları CD56 yüzey belirteciyle diğer lenfositlerden ayrılırlar ve CD3⁻CD56⁺ hücreler olarak anılırlar (6). Doğal immünitinin bu önemli hücreleri yaklaşık 30 yıl önce keşfedilmiş olup o zamanlardan günümüze kadar sahip oldukları başka yetenekleri de hala ortaya çıkarılmaktadır (7).

NK hücrelerinin yeteneklerinden biri, rekombinant aktivasyon geninin (RAG) kodladığı B ve T lenfositlerin sahip olduğu reseptörlerden farklı olarak kodlanmış, inhibitör ve aktivatör reseptörler sayesinde önceden bir duyarlılaşma olmadan anormal hücreleri hızlı bir şekilde tanıyıp cevap vermesidir (8). Ayrıca MHC-1(majör histocompatibility) molekülünü tanıyan baskılayıcı reseptörler NK hücreler tarafından ifade edilir bu sayede MHC-1 molekülünü hücre yüzeyine sunan normal hücreler NK hücrelerin öldürücü etkisinden korunur fakat transforme hücreler ya da virüsün MHC-1 sentezini bloke ettiği enfekte hücreler NK hücre tarafından tanınmaz ve tehdit oluşturan hücre olarak algılanarak NK hücrenin sitotoksik etkisine maruz kalırlar (9).

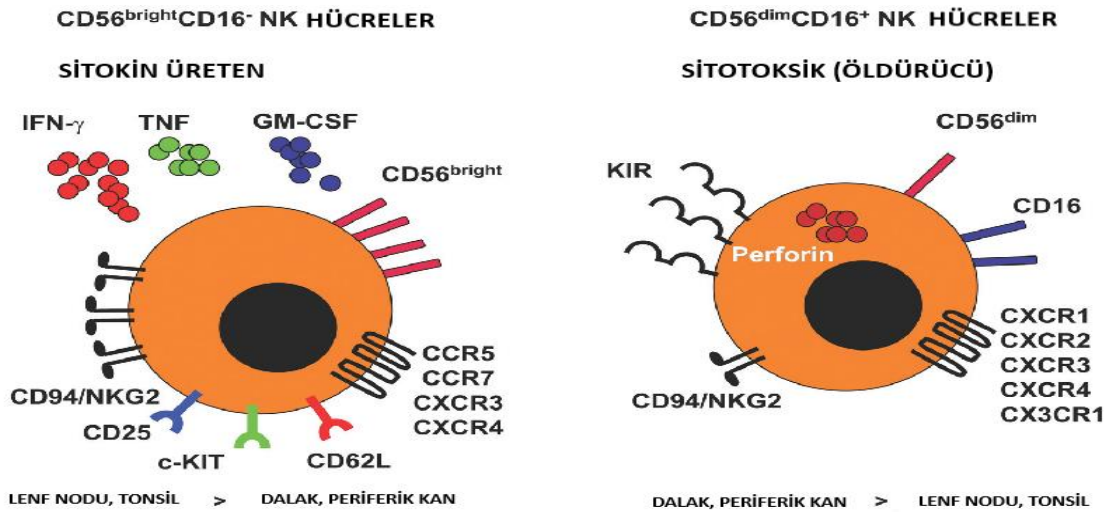
NK hücreler CD8⁺ ve CD4⁺ T lenfositlerden farklı olarak antijen bağımsızdır. Bu hücreler patojenleri NK reseptörleri (NKR'ler) aracılığıyla tanıyıp ortadan kaldırarak görevlerini yerine getirirken bir yandan da diğer immün sistem hücrelerini de bazı sitokinler salgılayarak uyarırlar (10). NK hücreler immün yanıtta kritik bir rol oynayan IFN- γ gibi sitokinler üretirler. IFN- γ , Makrofajlarla koordineli bir şekilde iş birliği içinde bulunan NK hücreler arasında iletişimi sağlamakla görevli bir sitokindir. IFN- γ tümör hücrelerinin ve virüsle enfekte olmuş hücrelerin proliferasyonu azaltırken, antijen sunan hücrelerde MHC-1 molekülünün ekspresyonunu artırarak T hücre immün yanıtının şekillenmesini sağlar (11).

NK hücrenin bilinen etki mekanizmalarından sonuncusu ise humoralimmün yanıtta üstlendiği görevdir; NK hücreler membran yüzeylerinde IgG antikörlerinin bağlanabileceği Fc reseptörleri taşırlar ve bu sayede antikörle kaplı hücrelere bağlanarak sitolitik aktivitelerini gerçekleştirirler (12). NK hücrelerinin sahip

oldukları çeşitli reseptörlerle kanser hücrelerini tanıyıp onları farklı mekanizmalar kullanarak ortadan kaldırma özellikleri klinikimmünoterapötik yöntemler için halen bir araştırma konusudur (13). NK hücre özellikleri sayesinde kanser immünoterapisi hızla ilerlemekte, antikorlar ya da interlökinler kullanarak yapılan basit tedaviler yanında genetik mühendisliği ile modifiye edilmiş NK hücre genleri kullanılarak yapılan kompleks tedaviler de gün be gün keşfedilip geliştirilmektedir (14). Ayrıca NK hücrelerin virüs kontrolü üzerindeki etkilerinin İnfluenza virüsü, HIV, HCV, Coxsackievirus ve Poxvirüs gibi modeller dahil olmak üzere farklı enfeksiyon modellerinde de kilit bir rol oynadığı kanıtlanmış bir durumdur (15). Otoimmün hastalıklarda da elde edilen kanıtların çoğu, NK hücrelerin immnoregülasyondaotoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (16).

1.1. NK Hücre Kimliği (NK reseptörleri)

NK hücelere kimlik kazandıran reseptörler (NKR'ler) lektin yapıda olup germ-line kodlanmış transmembran proteinlerinden oluşmaktadır. Bu transmembran proteinler NK hücre aktivasyonunu ve hemaostazı düzenleyen doğal sitotoksiste ve immünglobulin reseptörlerini kapsayan geniş bir gruptur (17). NK hücreler T ve B lenfositlerin taşıdıkları reseptörlerden farklı olarak hücre yüzeylerinde CD16 ve CD56 yüzey belirteçlerini ifade ederken CD3 markırı taşımazlar ve CD56⁺CD3⁻fenotipinde lenfositler olarak tanımlanırlar (18). Bu grup NK hücreler ayrıca CD56 ve CD16 (FcγRIII)markırlarını hücre yüzeylerinde bulundurmalarına göre alt gruplara ayrılır; CD16 molekülü, CD56^{dim} NK hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilirken, CD56^{bright} hücreler de ise bu oran daha düşüktür (19). CD56^{dim}CD16⁺ hücreler periferik kanda bulunan yüksek sitotoksik aktivite göstererek tümör hücrelerini yok eden aktif NK hücreleri olarak tanımlanırlarken CD56^{bright} CD16⁻ hücreler ise daha çok lenfoid organlarda bulunan, bol miktarda sitokin üretebilen fakat yeterli sitotoksik aktivite gösteremediği için tümör hücrelerini yok etmekte yetersiz kalan NK hücre tipleridir (20). (Şekil-1)



Şekil-1: NK Hücrelerin CD56 CD16 markırına göre sahip olduğu reseptörler (94)

NK hücreye kimlik kazandıran temel hücre yüzey markırları (CD56 ve CD16) dışında bazı reseptörler ise NK hücrenin olgunlaşmanın son aşamasında hücre yüzeylerinde belirirler; CD57 yüzey markırı bunlardan biri olup, CD56^{dim}CD16⁺ NK hücrelerin çoğunda bulunan, proliferasyon yetenekleri oldukça azalmış olan olgun NK hücre reseptörleridir (21). CD56^{dim} hücreler CD56^{bright} hücrelerden farklı olarak IL-2 ve IL-15 sitokinlerinin bağlandığı IL2Rb/IL2Rc reseptörlerini eksprese eder, CD56^{bright} hücrelerde ise IL-2'nin yüksek afiniteyle bağlandığı IL2Ra reseptörü ile kök hücrefaktörünün (SCF) ligandı olan CD117 ve CD 127 (IL-7Ra) ifadesi vardır (22-23). Sitokinlerden başka doğal ve edinsel bağışıklık arasında bağlantı kurulmasında önemli rolleri olan NK hücrelerin inflamasyon alanına göçünde, adezyon ve kemotaksis olayında aracılık yapan CXCR4, CXCR3 ve CX3CR1 gibi NK hücrelerinin alt gruplarına ve aktivasyon seviyelerine göre düzenlenen bazı kemokinler NK hücreler tarafından eksprese edilir (24). NK kemokin

reseptörleri hücre alt gruplarına göre farklılık gösterir örneğin;CD16⁺ hücreler CXCL8 / IL-8, CXCL10/ IP-10 ve CX3CL1 / Fraktalkinligandlarına bağlanan CXCR1, CXCR3, CXCR4 ve CX3CR1 reseptörleri ifade ederken CCR1, CCR2, CCR3,CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9 ve CXCR5 reseptörlerini taşımazlar. CD16⁺ hücrelerinde ise CCL19/MIP-3b ligandına bağlanan yüksek oranda CCR7 reseptörü düşük oranda CXCR3 ve CXCR4 reseptörlerin ifadesi vardır (25).

NK hücreler fenotiplerini belirleyen tüm bu markırlar dışında immün yanıtlarını düzenleyici MHC-1 (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-E) ilişkili inhibitör KIRs ve CD94/NKG2A gibi reseptörler ile aktivatör reseptörler olan immünglobulin benzeri (KIRs) reseptörleri, NKG2D reseptörleri ve 3 alt gruptan (NKp30, NKp44, NKp46) oluşan doğal sitotoksik reseptörlerini (NCRs) taşırlar(26-27).Fakat NC(doğalsitotoksikite) reseptörlerinden NKp30(CD337) ve NKp46 (CD335) reseptörleri aktif ve inaktif NK hücrelerin her ikisinde de eksprese edilirken NKp44 (CD336) reseptörü yalnızca aktif NK hücrelerinde ifadesi olan reseptörlerdir (28).

NK hücre aktivasyonunun düzenlenmesinde hedef hücreye bağlanmayı kuvvetlendiren LFA(1,2,3) gibi adezyon reseptörleri mevcuttur. Bu reseptörler hedef hücre yüzeyinde bulunan ICAM ve CD2 gibi ligandlara bağlanarak işlevlerini yerine getirirler (29). NK hücre adezyon molekülleri arasında hücre yapışması, hücre iskeleti, proliferasyon ve sağkalımdan sorumlu diğer bir önemli grup olan nektin ve nektin benzeri immünglobulin süper ailesine ait CD226, CD96 ve TIGIT(T cellimmunoreceptorwithimmunoglobulinand ITIM domains) gibi reseptörler ile bu reseptörlerin hedef hücreye bağlanmasını sağlayan liganları olan CD122 ve CD155 molekülleri NK hücre aracılı sitotoksikite ve IFN- γ üretimini düzenlenmektedir (30).

Tümör kaynaklı İmmün baskılamada önemli bir kontrol noktası olan ve programlanmış hücre ölümünü tetikleyen PD-1 (CD279) ölüm reseptörü,olgun NK hücrelerde bulunur ve hedef hücrenin PD1- L ligandına bağlanarak hücrenin apoptozuna sebep olur ayrıca PD-1⁺ NK hücrelerde (KIR+NKG2A-CD57+) sitolitik aktivite de azalmıştır (31). Fas, TRAIL ve PD-1 gibi ölüm reseptörlerinin mekanizması NK hücrenin litik granüllerinden bağımsız olarak caspase-8 ekstrinsik apoptoz yolunu kullanarak NK hücrenin sitotoksik fonksiyonunu aktive etmelerine dayanır (32).

NK hücrenin aktivatör reseptörleri arasında yer alan bir diğer önemli grup ise CD150 (SLAM), CD244 (2B4), CD84, CD299 (Ly-9), NTB-A (Ly-108), CD319 (CRACC: CD2 Benzeri) gibi reseptörleri ihtiva eden SLAM (sinyal oluşturan lenfosit aktivasyon molekülü) reseptör ailesidir (33). Bu aktivatör reseptör ailesinde sinyal iletimini gerçekleştiren en önemli adaptör protein olan SAP, ilk kez NK hücrelerinde keşfedilmiştir (34). NK hücrelerin yanı sıra SAP proteini T ve B lenfositler ile makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, trombositler, granülositler, hematopoetik kök hücreler ile progenitör hücrelerde de bulunur (35-36). SAP proteini immün sistemde oldukça önemli bir protein olmakla birlikte bu proteini kodlayan SH2D1A genindeki mutasyondan dolayı primer immün yetmezlik hastalıklarından biri olan XLP (X⁺ e bağlı Lenfoproliferatif Sendrom) hastalığı ortaya çıkmaktadır (37).

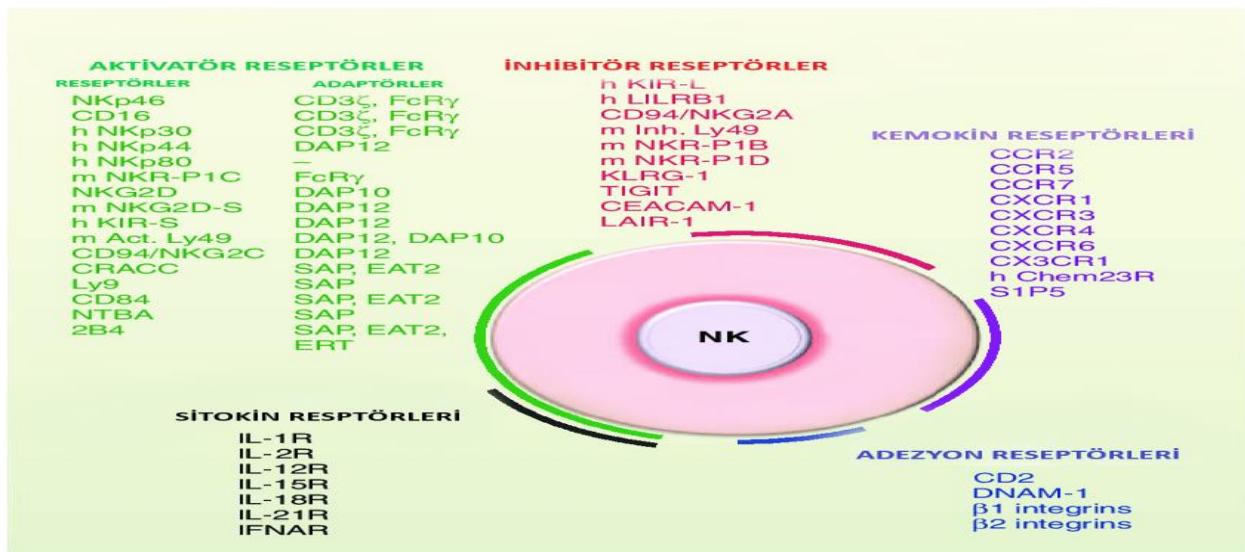
NK hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen aktivatör reseptörlerle koordineli bir şekilde çalışan ve immün yanıtın aşırıya kaçmasını engelleyen İnhibitör reseptörler de bulunmaktadır ve bu reseptör ailesi,KIRs (Killer inhibitör reseptors) ile CD94⁺ NKG2A olarak tanımlanır. Bu aile üyeleri, sağlıklı hücreler üzerinde self-MHC sınıf I ligandlarını tespit etmeye ve NK hücre aktivasyonunu engellemeye yardımcı olurlar (38). NK hücrelerinin self, non- self ayrımı yapmasına yarayan MHC-1 molekülüne spesifik yada MHC-1 ile ilişkili ligandların dışında sitotoksik aktivitelerini düzenleyen CD16, CD69, NKR-P1, NTBA, 2B4, DNAM-1, NKp30, NKp44, NKp46, NKp65 ve NKp80 gibi aktivatör ve inhibitör NK hücre reseptörleri bulunur.Ayrıca G1 (KLRG1), LAIR-1 gibi Lektin benzeri reseptörleri ve bu reseptörlere bağlanan IgGfC (CD16), C1r (NKR-P1), CD48 (2B4), CD155 (DNAM-1), B7-H6 (NKp30), keratinocyte ilişkili C-lectin; KACL (NKp65), AICL (NKp80), E-cadherin (KLRG1) ve kollejen (LAIR-1) gibi ligandlara bağlanan reseptörler de taşırlar (39). Tüm bu NK hücre reseptörleri; killer Ig- like, lökosit Ig- like reseptör ve doğal sitotoksikite reseptörlerini (NKp46) içeren İmmünglobulin süper reseptör ailesidir ve 19. Kromozomda yer alan LRC (lökosit reseptör kompleksi) bölgesinden köken alır. Hücre yüzeyindeki 30' dan fazla glikoprotein yapısındaki C-Lektin tipi süper reseptör ailesi ise genetik olarak 12. Kromozom(12p13) üzerinde bulunan NK gen kompleksi (NCR) olarak bilinen gen bölgesinden köken alırlar ve bu genetik köken NK dışındaki diğer immün sistem hücrelerinde için de ortakır (40-41).

NK hücre yüzeyinde bulunan tüm bu inhibitör (KIRs, CD94, NKG2) ve aktivatör (NCRs) reseptörlerin hücre içine sinyal iletimi mekanizmaları ITIM ve ITAM olarak tanımlanan sitoplazmik motiflere dayanmaktadır.Bu moleküllerin tirozinlenmesi ya da fosfatlanması sinyal iletim yönünü belirleyen

faktörlerdir (42). ITIM (immunoreceptorTyrbasedinhibitory motif) reseptörleri sitoplazmik bölgeye uzanan kuyruklarında tirozin bağlı olup bu bölgeler, gelen sinyalle fosforile olur daha sonra SHP1 veya SHP2 gibi fosfatazlar içeren SH2 domein proteininin işleviyle aktive edici sinyal bloke olur ve böylelikle MHC-1 taşıyan sağlıklı hücelere karşı NK hücre devre dışı bırakılır(43).

ITAM (immunoreseptörtyrozin-basedaktivatör motif) moleküllerinin NK hücreleri aktive etmesi ise çeşitli yollarla olmaktadır; bunlardan biri CD16 reseptörlerince alınan sinyallerin FcERI1

adaptör molekülü aracılığıyla NK hücrelerin aktivasyonunu sağladığı yol olup bir diğeri ise NCR'ler arasında yer alan ve aktivatör reseptörlerden olan NKp30 ve NKp46 reseptörlerinin NK hücreleri aktif hale getirmek ve sinyal iletimini gerçekleştirebilmek için FcERI1 adaptör molekülü ile birlikte bir diğerk aktivatör reseptör olan B24 reseptörüne ihtiyaç duymasısıdır (44). Enfekte ya da DNA hasarı olan stress altındaki hücrelerde eksprese edilen ULBP ailesine ait MICA ve MICB gibi ligandlara bağlanan ve aktivatör bir reseptör olan NKG2D reseptörünün aldığı sinyaller DAP10 denilen transmembran molekül üzerinden gerekli cevabı oluşturmak üzere YxxM (ITAM) motifi ile hücre içine aktarılır (45).



Şekil-2: NK hücre reseptörleri. NK hücreleri, aktive edici (yeşil), inhibe edici (kırmızı), yapışma (mavi), sitokin (siyah) ve kemotaktik reseptörler (mor) olarak gruplandırılabilen birçok hücre yüzeyi reseptörünü eksprese eder. MHC sınıf I özel reseptörlerine ek olarak, MHC olmayan ligandlara özgü diğerk NK hücre inhibitör reseptörleri de NK hücre reaktivitesini düzenler (95)

1.2. NK Hücre yanıtında sitokinlerin rolü

NK hücrelerin hematopoetik kök hücrelerden olgun hücre haline erişinceye kadar geçen tüm bu gelişim ve farklılaşma süreçlerinin her bölümünde sitokinler büyük roller üstlenirler ve bu süreç transkripsiyon faktörlerinin ve HSC lerden kaynaklanan sitokinlerin koordineli bir şekilde çalışmasıyla tamamlanır (46).

NK hücreler innatelenfoid hücre gruplarının (ILC1, ILC2, ILC3) üçüncü grubunda yer alır ve diğerk innate lenfositler gibi IFN-gama ve TNF- beta salgırlarlar (47). NK hücreler gelişimlerini ve fonksiyonlarını gerçekleştirmeleri için ise transkripsiyon faktörleri (E4BP4, T-bet, Eomes, GATA-3) ve çoklu sitokinlerin sağladığı hücre içi ve hücre dışı sinyallerin koordinasyonlu bir şekilde çalışmasına ihtiyaç duyarlar (48). NK hücreler gelişimleri sırasında tek tip homojen bir grup olmaktan ziyade hem sitotoksik, regülatör ve tolere edici NK hücreler olarak ayrılmakta hem de çeşitli dokularda farklı heterojen gruplar halinde bulunmaktadırlar (49). Buldukları doku ve organlardaki fenotipleri ise taşıdıkları CD69 (deri), CD103(uterus) ve CD49a (karaciğerk) gibi yüzey belirteçlerine göre belirlenir (50).

NK hücrelerin gelişimlerinde ve farklı fenotiplere bürünmesinde IL-12,IL-15, IL-18, IL- 3, IL-10, IL-2 gibi sitokinlerin yanı sıra IFN-gama, TGF-beta gibi faktörler etkili olmaktadır, örneğin CD56^{dim} NK hücrelerin güçlü sitotoksik etkiye sahip olmaları IL-12,IL-15 ve IL-18 gibi sitokinlerin etkisiyle olmaktadır (51-52). Bu gibi NK hücre aktivasyonunu arttıran sitokinlerle yapılan deneysel çalışmalarda, tasarlanan rekombinant IL-15 gibi aktivatörsitokinlerin bilhassa antikor bağımlı NK hücre sitotoksitesitesini arttırarak kanser hücreleriyle savaşta etkili olabileceği görülmüştür (53). IL-8 gibi farklılaşmada görevli sitokinler sayesinde bazı myeloid hücre yüzey markırlarını taşıyan hücre öncülleri NK hücreye farklılaşabilirler (54). NK hücre progenitörleri ayrıca (IL)-13, GM-CSF ve IL-22 gibi farklılaşmaya yönelik sitokinler de salgırlar (55).IL-21 ile yapılan deneysel çalışmalarda ise bu sitokininin NK hücre poliferasyonunu azalttığı fakat matürasyonsürecinde hücre yüzeyine matürNK hücrelere özgü yüzey belirteçlerinin ifadesini arttırdığı saptanmıştır (56). IL-18 ise NK hücre farklılaşmasında, NK hücrelerin sitolitik aktivasyonunu arttırmadan yalnızca matürasyonun farklı bir yolağını indükleyen bir sitokindir (57).

Sitokinlerin yanı sıra NK aracılı immün yanıtta; NK hücrelerin inflamasyon alanına göçü, sitotoksikaktivetelerinin düzenlenmesi gibi görevleri üstlenen sitokinlerin alt grupları olan MIP-1_α, MIP-1_β, IL-8, and RANTES gibikemokinler de iş görürler (58). Dört ana gruptan oluşan kemokin ailesi (C, CC, CXC, CX3C) üyeleri olan CXCR1, CXCR4, CX3CR1, CCR2,CCR5 VE CXCR3 gibi reseptörler sayesinde de kemokin proteinleriyle oluşan sinyali hücre içine aktarıp gerekli cevabı başlatabilirler (59). Ayrıca NK hücre gelişimi ve farklılaşmasında sitokin ve kemokinlerin yanı sıra miRNA' larında rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (60). miRNA' larla birlikte kodlanmayan bölge (Noncoding) olarak anılan ncRNAların çeşitli genleri regüle ederek NK hücre fonksiyonlarını düzenledikleri son çalışmalarla ortaya konulmuştur (61).

2. NK HÜCRE ALT GRUPLARI

Tümör hücrelerine ve virüslere karşı savaşan İmmün sistemin geniş granüllü büyük lenfositleri olarak adlandırılan NK hücreler aslında çok da homojen bir hücre grubu değildir. NK hücreler buldukları dokuya ya da üstlendikleri görevlere göre NK^{tolerant} (CD56^{bright}CD27⁻CD11b⁻), NK^{sitotoksik} (CD56^{dim}CD27⁺CD11b⁺) ve NK^{regulator} (CD27⁺CD11b⁺) olmak üzere üç ana alt gruplara ayrılırken bu ayrım taşıdıkları CD27 ve CD11b yüzey belirteçlerine göre yapılmaktadır (62).

NK hücrelerin bir başka grubu olarak bilinen NKT (NK T hücreler) hücreleri NK hücrelerden farklı olarak endojen ve ekzojen lipid yapıdaki antijenleri MHC sınıf -1 benzeri bir molekül olan CD1b reseptörleri ile tanıyabilir ve salgıladıkları IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-13, IL-17, 1L- 21 ve IL-22 gibi sitokinlerle T ve B lenfositleri uyararak immün yanıtı tetikleyebilirler (63). NKT hücreler Tip I ve Tip II NKT olarak iki alt gruba daha ayrılır ve her iki grup da lipid yapıda (glikolipit veya fosfolipit) antijenlere yanıt vermektedir. Fakat NKT-I (iNKT) olarak anılan grup yarı değişken T hücre reseptörü (semi- variant TCR) eksprese ederken NKT-II tip hücrelerinin TCR reseptör repertuarı daha geniş olup α - β TCR zincirlerini kullanarak ligandlarına bağlanırlar. NKT-I hücrelerin yarı değişken TCR reseptörü α GalCer/CD1d ligandına bağlanarak aktif olurken bu ligand NKT-II hücrelerini aktif hale getirme de yetersiz kalır. NKT-II hücrelerin α -TCR, β -TCR reseptörleri ise farklı yapıdaki lipitleri (sfingolipitler, gliserolipit ve fosfolipit) tanıyarak bunların β GlcCer ve β GalCergibi ligandlara bağlanmasıyla aktivasyon gerçekleşir (64-65).

Tipki T ve B lenfositler gibi edinselimmünite hücrelerinin bir özelliği olan bellek oluşumu, biraz farklı mekanizmalarla NK hücrenin alt gruplarından biri olan NK bellek hücreye dönüşümü sırasında da meydana geldiği dolayısıyla da NK hücreler sayesinde aslında doğal immüntenin de bir hafızaya sahip olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66).

3. NK HÜCRE VE İMMÜNÖTERAPİDEKİ YERİ

Günümüzde kanser hücrelerini ve tümörleri yok etmek için kullanılan kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerinin artık kanser kök hücrelerini yok etmede yetersiz kaldığı ispatlanmıştır ve bu sebeple gerek tümörlere gerekse kanser kök hücrelerine yönelik yeni yöntemler geliştirme ihtiyacı doğmuştur (66). Günümüze kadar immünoterapidemonoklonal antikolar, sitokinler, TLR (Tolllike reseptörler) ve önceden uyarılmış immün hücreler gibi çeşitli terapötik ajanlar kullanılmış olup gün geçtikçe farklı yaklaşımlar da türetilmektedir (67).

Kanser tedavisine yönelik farklı yaklaşımlardan biri immün sistem hücrelerinin özelliklerinden faydalanmak olmuştur. NK hücreler bu konuda sahip oldukları bir takım özelliklerle diğer hücrelerden daha avantajlı durumdadır. Örneğin NK hücreler spesifik bir antijene özgü olmayıp belirli bir HLA allotipi üzerinde taşınan spesifik bir antijen ifadesine gerek duymaz. Aşı terapileri ya da monoklonal antikörlerle yapılan terapiler gibi spesifik antijenin kullanıldığı tek tip immün yanıtı başlatan tedavilerden farklı olarak NK hücrelerin aynı anda farklı sitolitik yanıtı uyarabilen çeşitli ligandları mevcuttur ayrıca NK hücrelerin izolasyonu ve in vitro ortamda çoğalması daha kolaydır. T hücreye dayalı terapilerde yanıtın aşırıya kaçmasını önlemek için bir de intihar vektörü gerekirken NK hücrelerin zaten kısa olan ömürleri sayesinde ayrıca böyle bir vektöre gereksinim duyulmaz (68). NK hücrenin buna benzer daha birçok özelliği immünoterapide hem bir avantaj hem de bir umut ışığı olmuştur.

4. NK HÜCRENİN İMMÜNOTERAPİYE UYARLANIŞI

NK Hücreler yapılan araştırmalar sonucu birçok modifikasyonla kanser tedavi çalışmalarında kullanılmaktadır. Bunların başında aşağıda belirtilen Adaptif hücre transferi (ACT) yöntemleri ilk sırada gelmektedir. (Şekil-3)

4.1. Allojenik NK hücreler

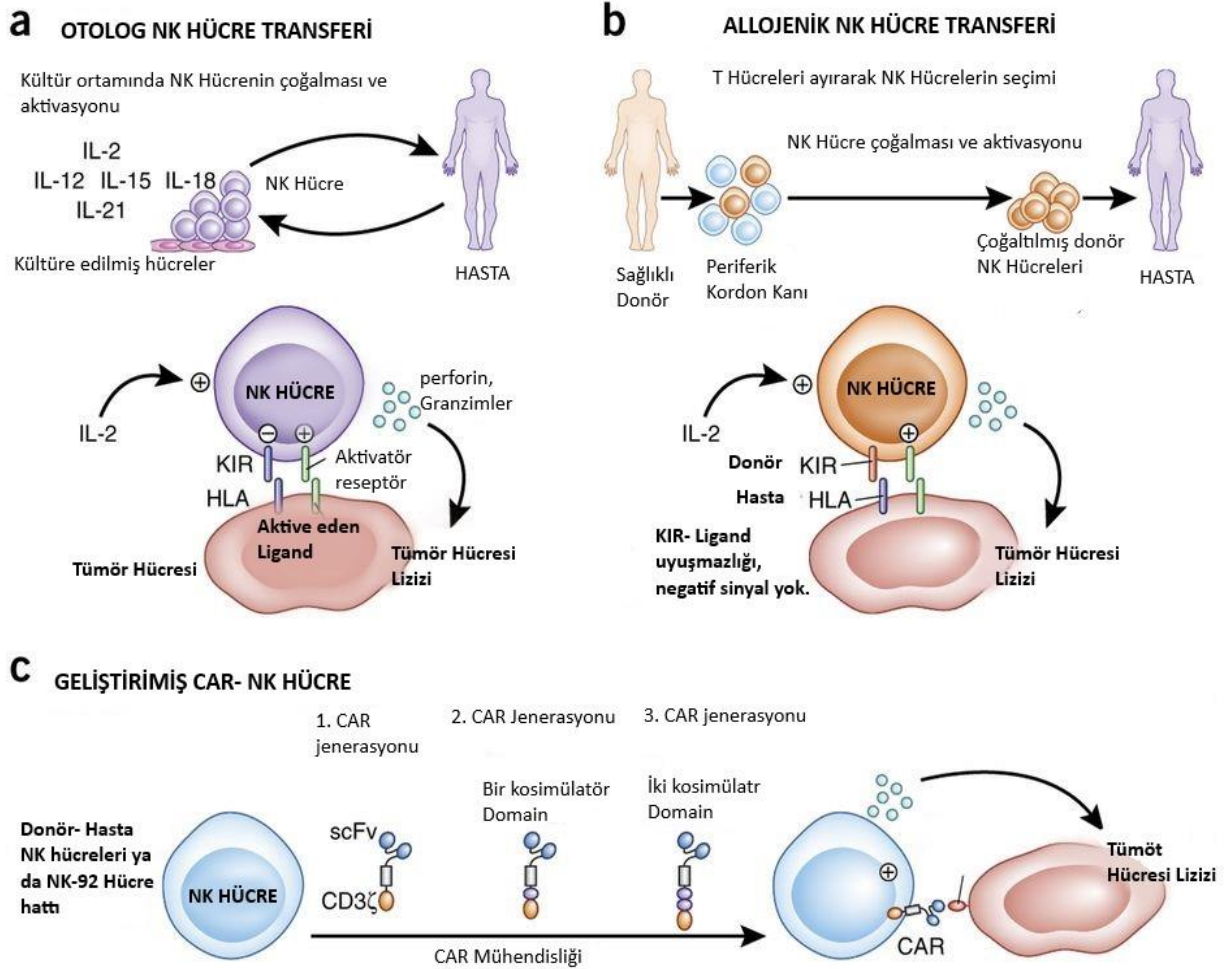
Sağlıklı insan kanından izole edilen NK hücreler IL-2 ve IL-5 gibi sitokinlerle in vitro uyarılarak aktive edilip (Lenfokinle aktive olan hücreler; LAK) hastaya transfer edilir. Uygulanan bu yöntemde 1. Evrede birçok kanser türünde kemoterapi ile birlikte kullanıldığında güvenli bir şekilde etkili olduğu fakat tek dezavantajının ise KIR ve MHC uyumsuzluğu olduğunda bazı olumsuzlukların yaşanabileceği ve graft-versus-host (Gvhd) reaksiyonları oluşturma riskinin olduğu gösterilmiştir (69).

4.2. Otolog NK hücre terapi

Bu yöntemde hastada aktive edilen NK hücreler alınarak kültür ortamında IL-15, IL-18 ve IL-12 gibi sitokinlerle in vitro olarak çoğaltılır ve hastaya geri transfer edilir fakat bu uygulamada sitokinlerce aktive olmuş NK hücreler tümör hücreleri üzerindeki stres moleküllerini tanımaktadır. Fakat kanser hücrelerince hücre yüzeyinde ifade edilen HLA molekülleri yüzünden NK hücre anti-tümör aktiviteleri kısıtlanmaktadır (70).

4.3. NK Hücre Hattı ve Genetik Modifiye edilmiş NK Hücre Terapi

Kanser hastalarındaki antitömörfaliyetin bozulmasından yola çıkarak NK hücre aktivasyonunu artırıcı ya da inhibisyonunu azaltıcı yollar arayışına girilmiş ve bu yolla terapötik antikörler, bispesifik proteinler kullanılmış aynı zamanda genetik modifikasyona uğratılmış kimerik antijen reseptörü (CAR) ifadesinde bulunan onkolitik NK hücreler geliştirilmiştir (71). Bu yöntemde hücre hattı olarak allojenik NK hücreler kullanarak IL-21, IL-2, IL-15 gibi sitokinlerle antitömör aktivitesi artırılmış ve CD19 ve CD20 pozitif kanser hücrelerine karşı yüksek afiniteli CAR reseptörü ile genetik olarak modifiye edilmiş CAR-NK-92 hücreler kullanılmaktadır (72).



Şekil-3: NK Hücrelerin immünoterapide kullanımı (96)

5. GÜNCEL İMMÜNÖTERAPİ YÖNTEMLERİNDE NK HÜCRELERİN KULLANIMI

Kanserle mücadelede uygulanan kemoterapi ve radyoterapi gibi klasik yöntemler artık günümüzde modern yöntemlerle birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Keza NK hücre (allojenik) ile adenokarsinomlu ve skuamöz karsinomlu hastalarda yapılan immünoterapilerin kemoterapi ile birlikte kombine olarak uygulanmasının özellikle faz 1 evresinde olan bu hastalarda klinik olarak oldukça etkili olduğu görülmüştür (73). Son zamanlarda NK hücre ile yapılan immünoterapi çalışmaları farklı stratejiler kullanılarak yapılmaktadır. Bu stratejilerde; NK hücrelerle, monoklonal antikörlerin, sitokinlerin, inhibitör reseptörlerin ve Nobel ödüllerine de konu olan immün kontrol noktalarının birlikte kullanılması NK hücreye dayalı yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (74). (Şekil-4)

5.1. İmmünoterapide NK hücre İmmün kontrol Noktalarının Blokajı ve Monoklonal Antikörlerin Kullanımı

Kansere karşı immünoterapi ile yürütülen savaşta en başta immün kontrol noktaları olarak işlev gören inhibitör KIR: MHC etkileşimini ile CD94: NKG2A inhibitör reseptör ve ligandının etkileşimini ortadan kaldırarak sitotoksititeyi artırma çalışmaları gelmektedir (75). İmmün kontrol noktalarından olan CTRL-4 ve PD-1 inhibitör reseptörleri dışında yakın zamanda yapılmış çalışmalarda tümör ilişkili NK hücrelerinde ifadesi artan TIGIT inhibitör reseptörüne mAb (monoklonal antikör) bağlanarak bloke edilmiş ve tümör dokusunun çok küçüldüğü gösterilmiştir (76). Bunların dışında KIR, CD25 (IL-2R α),

CD16(FcEIII), IL-2R ve IL-5R gibi NK hücre reseptörleri monoklonal antikorlarla birlikte kanser terapide en çok kullanılan reseptörlerdir (77). Bazı kanser türlerinin 1. evresinde adaptif NK hücrelerin Cetuximab (anti-EGFR) ya da Trastuzumab (anti-HER2) gibimonoklonal antikorlarla birlikte kullanımı daha güçlü bir anti-kanser yanıtın ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır (78).

Monoklonal antikorlardan NK hücre reseptörleri için geliştirilmiş anti- KIR mAb'lar özellikle AML hastalarında kullanılarak NK hücre inhibisyonu ortadan kaldırarak anti-tümör aktivitesini arttırdığının yanı sıra anti-CD20 antikoruna olan rituximabile birlikte kullanıldığında Lenfomalarda da etkin olduğu görülmüştür (79-80). AML ve ALL hastalarında da Monalizumab antikoruna ile NKG2A-CD94 reseptörleri bloke edildiğinde NK hücrelerin sitotoksik aktivitelerinin artmış olduğu gösterilmiştir (81-82). Nazofarenksve MM (multiplemyeloma) kanserlerinde mAb'larla yapılan FcγR3 reseptörünü hedef alan antikor bağımlı hücresel sitotoksikiteye dayalı NK hücre aracılı bir immün yanıt oluşturularak yapılan yöntemlerin, IMiDs (immunomodulator) ilaçlarla kombine bir şekilde kullanımı immünoterapide yaygın bir hale gelmiştir. Monoklonal antikorlardan trastuzumab veya pertuzumab gibi kanser hücrelerinde ifadesi olan HER2 (Human Epitelyalgrowth faktör reseptör 2) reseptörüne karşı kullanılan antikorların yanı sıra son zamanlarda geliştirilen bispesifik antikorlardan oluşan üçlü antikor kombinasyonlarının kullanımının [(HER2)2xCD16] meme, ovaryum ve mide gibi kanser türlerinde CD16 taşıyan NK hücrelerin sitotoksik aktivitesini artırarak trastuzumab antikorunun kullanıldığı immünoterapilerden daha etkin olduğu gösterilmiştir (83-84).

5.2. NK Hücre ve CAR antijeni (NK-CAR)

NK hücre ile yapılan immünoterapilerin en son çalışmalar CAR antijeni ile yapılan terapiler olmaktadır zira NK hücrelerin anti tümör faaliyetlerine karşı direnç kazanmış olan başta B hücreli malignansiler dahil bir çok kanserle mücadelede kimerik antijen reseptörü etkili sonuçlar vermiştir (85). CAR antijeni ile yapılan çalışmalarda Retrovirüslerle da elektroporasyon yöntemi kullanıp genetik mühendisliğinden yararlanarak CD19 a bağlanabilen IL-15 ekspres edebilen ve GVHD ye (graft-versus-host hastalığı) neden olmayan CAR-NK hücreler kordon kanından elde edilmiştir. Elde edilen bu CAR-NK hücreler B hücreli lösemilerde hem invivo hem de invitro denenerek iyi sonuçlar alınmıştır (86).

Adaptif hücresel terapide kullanılan NK hücreler Periferik kandan ve kordon kanından elde edilebildiği gibi pluripotent kök hücrelerden üretilebilmekte ve solid organ tümörlerine karşı kullanılmaktadır (87). Ayrıca CAR antijeni sayesinde NKG2C+ NK hücrelerin, HLA-E ifadesi olan hedef hücrelere karşı anti tümör yanıtının arttığı görülmüştür (88). Neticede TCR yerine viral vektörlere gen aktarımı ile modifiye edilmiş CAR ekspresyonu yapan ve bu sayede MHC antijeninin aksine hedef hücredeki tüm antijeni tanıma yeteneğine sahip NK hücreler geliştirilmektedir. Aynı zamanda aşırı toksisite faaliyetini önlemeye yönelik bir takım yeni çalışmalar da devam etmektedir (89).

5.3. Sitokinlerin NK Hücreli İmmünoterapide Kullanımı

Sitokinler NK hücrelerin aktivasyonunu sağladıkları için immünoterapide son derece önemli bir yer tutar zira adaptif NK hücre transferi için üretildikleri hücre hatlarında IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 gibi sitokinlerce aktive olmaktadır (90). Genetik olarak modifiye edilmiş K562 ile NK-92 gibi NK hücre hatları IL-2 ve IL-21 sitokinleri ekspres ederek NK hücrelerin uyarılmasını ve adaptif NK hücrelerin immünoterapide kullanılmasını sağlamaktadır (91)

SONUÇ

İçinde bulunduğumuz çağın en önemli hastalığı olan Kanser, ortaya çıkışından bu yana çeşitli tedavi yöntemleri kullanılarak ve geliştirilerek yok edilmeye çalışılmıştır. Bu yönde günbegün artan araştırmalar ve buluşlar belki de kanser tedavisini mümkün hale getirebilecek hatta kanser tarih olabilecektir. Kemoterapi, radyoterapi gibi bilinen klasik tedavi yöntemlerinin yanı sıra NK Hücreleri ya da diğer immün sistem hücrelerinin sahip olduğu özellikler kullanarak yapılan terapötik yöntemler, kanserle mücadelede yapılan son dönem immünoterapötik modern yöntemler arasında yer almaktadır. Zira tek başına yetersiz kalan kemoterapi ve radyoterapi immün hücre terapileri ile kombine kullanıldığında daha efektif sonuçlar

vermektedir (92). NK hücre ile yapılan immünoterapilerde NK hücrenin inhibisyonunu engellemek, sitokinler aracılığıyla daha fazla uyarmak, aktivasyonunu arttırmak, viral vektörler kullanarak genetik olarak modifiye edilmiş kimerik antijen reseptörü (CAR) gibi antijene spesifik reseptörleri kullanmak kanser tedavide önemli yollar kat edilmesini sağlamıştır. Her ne kadar tüm bu yöntemler klinikte kullanılmaya başlanmış olsa da NK hücrelerin aşırı aktivasyonundan dolayı artan sitokisite ve sitokin kaynaklı makrofaj aktivasyon sendromu ve hemafagositiklenfositosis gibi etkiler görülebilmektedir (93). Yaşanan en büyük zorluklardan biri de NK hücrelerin *in vivo* olarak aktif hale getirilmesi ile ilgilidir ve bu zorluk aşıldığı vakit NK hücre dayalı immünoterapiler daha özgül hale gelebilecektir. Dolayısıyla adaptif immün hücre terapiler tek başlarına kullanılmaktan ziyade kombine tedavilerle daha efektif hale getirilerek ilerleyen zamanda kanserle mücadelede kişiye özgü tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir kaynak oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Shifrin, N., Raulet, D. H., & Ardolino, M. (2014, April). NK cell self tolerance, responsiveness and missing self recognition. In *Seminars in immunology* (Vol. 26, No. 2, pp. 138-144). Academic Press.
2. Mandal, A., & Viswanathan, C. (2015). Natural killer cells: in health and disease. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 8(2), 47-55.
3. Pegram, H. J., Andrews, D. M., Smyth, M. J., Darcy, P. K., & Kershaw, M. H. (2011). Activating and inhibitory receptors of natural killer cells. *Immunology and cell biology*, 89(2), 216-224.
4. Morvan, M. G., & Lanier, L. L. (2016). NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer*, 16(1), 7..
5. Peng, H., & Tian, Z. (2014). NK cell trafficking in health and autoimmunity: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 47(2), 119-127.
6. Cichocki, F., Sitnicka, E., & Bryceson, Y. T. (2014, April). NK cell development and function—plasticity and redundancy unleashed. In *Seminars in immunology* (Vol. 26, No. 2, pp. 114-126). Academic Press.
7. Nouroz, F., Bibi, F., Noreen, S., & Masood, N. (2016). Natural killer cells enhance the immune surveillance of cancer. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 17(2), 149-154.
8. Zamora, A. E., Grossenbacher, S. K., Aguilar, E. G., & Murphy, W. J. (2015). Models to study NK cell biology and possible clinical application. *Current protocols in immunology*, 110(1), 14-37.
9. Montaldo, E., Vacca, P., Moretta, L., & Mingari, M. C. (2013). Understanding human NK cell differentiation: clues for improving the haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Immunology letters*, 155(1-2), 2-5.
10. Mah, A. Y., & Cooper, M. A. (2016). Metabolic regulation of natural killer cell IFN- γ production. *Critical Reviews™ in Immunology*, 36(2).
11. Berrien-Elliott, M. M., Wagner, J. A., & Fehniger, T. A. (2015). Human cytokine-induced memory-like natural killer cells. *Journal of innate immunity*, 7(6), 563-571.
12. Abbas AK, Lichtman AH. (2007). *Basic Immunology*; 31-32
13. Ames, E., & Murphy, W. J. (2014). Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 63(1), 21-28.
14. Luevano, M., Madrigal, A., & Saudemont, A. (2012). Generation of natural killer cells from hematopoietic stem cells *in vitro* for immunotherapy. *Cellular & molecular immunology*, 9(4), 310-320.
15. Miletić, A., Krmpotić, A., & Jonjić, S. (2013). The evolutionary arms race between NK cells and viruses: Who gets the short end of the stick?. *European journal of immunology*, 43(4), 867-877.
16. Zhang, C., & Tian, Z. (2017). NK cell subsets in autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*, 83, 22-30.
17. Silva-Santos, B., & Strid, J. (2018). Working in “NK mode”: natural killer group 2 member D and natural cytotoxicity receptors in stress-surveillance by $\gamma\delta$ T cells. *Frontiers in immunology*, 9, 851.
18. French, A. R., & Yokoyama, W. M. (2003). Natural killer cells and autoimmunity. *Arthritis Res Ther*, 6(1), 1-7.
19. ARAS, Ş. Y., & SARI, E. K. (2017). İmmün Sistem Hücrelerinde CD Molekülleri. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 206-214.
20. Fu, B., Tian, Z., & Wei, H. (2014). Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology*, 141(4), 483-489.

21. Lopez-Vergès, S., Milush, J. M., Pandey, S., York, V. A., Arakawa-Hoyt, J., Pircher, H., ... & Lanier, L. L. (2010). CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16+ NK-cell subset. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(19), 3865-3874.
22. Montaldo, E., Zotto, G. D., Chiesa, M. D., Mingari, M. C., Moretta, A., Maria, A. D., & Moretta, L. (2013). Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry Part A*, 83(8), 702-713.
23. Romagnani, C., Juelke, K., Falco, M., Morandi, B., D'Agostino, A., Costa, R., ... & Ferlazzo, G. (2007). CD56brightCD16- killer Ig-like receptor- NK cells display longer telomeres and acquire features of CD56dim NK cells upon activation. *The Journal of Immunology*, 178(8), 4947-4955.
24. Bernardini, G., Antonangeli, F., Bonanni, V., & Santoni, A. (2016). Dysregulation of chemokine/chemokine receptor axes and NK cell tissue localization during diseases. *Frontiers in immunology*, 7, 402.
25. Maghazachi, A. A. (2010). Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *The Chemokine System in Experimental and Clinical Hematology*, 37-58.
26. Del Zotto, G., Marcenaro, E., Vacca, P., Sivori, S., Pende, D., Della Chiesa, M., ... & Moretta, L. (2017). Markers and function of human NK cells in normal and pathological conditions. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 92(2), 100-114.
27. Guia, S., Fenis, A., Vivier, E., & Narni-Mancinelli, E. (2018, July). Activating and inhibitory receptors expressed on innate lymphoid cells. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 40, No. 4, pp. 331-341). Springer Berlin Heidelberg
28. Baychelier, F., Sennepin, A., Ermonval, M., Dorgham, K., Debré, P., & Vieillard, V. (2013). Identification of a cellular ligand for the natural cytotoxicity receptor NKp44. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(17), 2935-2942.
29. Todros-Dawda, I., Kveberg, L., Vaage, J. T., & Inngjerdigen, M. (2014). The tetraspanin CD53 modulates responses from activating NK cell receptors, promoting LFA-1 activation and dampening NK cell effector functions. *PLoS One*, 9(5), e97844.
30. De Andrade, L. F., Smyth, M. J., & Martinet, L. (2014). DNAM-1 control of natural killer cells functions through nectin and nectin-like proteins. *Immunology and cell biology*, 92(3), 237-244.
31. Della Chiesa, M., Pesce, S., Muccio, L., Carlomagno, S., Sivori, S., Moretta, A., & Marcenaro, E. (2016). Features of memory-like and PD-1+ human NK cell subsets. *Frontiers in immunology*, 7, 351.
32. Zhu, Y., Huang, B., & Shi, J. (2016). Fas ligand and lytic granule differentially control cytotoxic dynamics of natural killer cell against cancer target. *Oncotarget*, 7(30), 47163.
33. Demir, N., & Ilhan, F. (2007). Regulation of immune response with signaling lymphocyte activation molecule related receptors. *TURKIYE KLINIKLERI TIP BILIMLERI DERGISI*, 27(4), 540-546.
34. Wu, N., & Veillette, A. (2016). SLAM family receptors in normal immunity and immune pathologies. *Current opinion in immunology*, 38, 45-51.
35. Alari-Pahissa, E., Grandclément, C., Jeevan-Raj, B., Leclercq, G., Veillette, A., & Held, W. (2016). Activation by SLAM family receptors contributes to NK cell mediated "missing-self" recognition. *PLoS One*, 11(4), e0153236.
36. Dragovich, M. A., & Mor, A. (2018). The SLAM family receptors: potential therapeutic targets for inflammatory and autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 17(7), 674-682.
37. van Driel, B. J., Liao, G., Engel, P., & Terhorst, C. (2016). Responses to microbial challenges by SLAMF receptors. *Frontiers in immunology*, 7, 4.
38. Martinet, L., & Smyth, M. J. (2015). Balancing natural killer cell activation through paired receptors. *Nature Reviews Immunology*, 15(4), 243-254.
39. Mariuzza, R., & Li, Y. (2014). Structural basis for recognition of cellular and viral ligands by NK cell receptors. *Frontiers in immunology*, 5, 123.
40. Li, Y., Wang, Q., Chen, S., Brown, P. H., & Mariuzza, R. A. (2013). Structure of NKp65 bound to its keratinocyte ligand reveals basis for genetically linked recognition in natural killer gene complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(28), 11505-11510.
41. Hao, L., Klein, J., & Nei, M. (2006). Heterogeneous but conserved natural killer receptor gene complexes in four major orders of mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(9), 3192-3197.

42. Kumar, S. (2018). Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*, 154(3), 383-393.
43. Kelley, J., Walter, L., & Trowsdale, J. (2005). Comparative genomics of natural killer cell receptor gene clusters. *PLoS Genet*, 1(2), e27.
44. Koch, J., Steinle, A., Watzl, C., & Mandelboim, O. (2013). Activating natural cytotoxicity receptors of natural killer cells in cancer and infection. *Trends in immunology*, 34(4), 182-191.
45. Long, E. O., Sik Kim, H., Liu, D., Peterson, M. E., & Rajagopalan, S. (2013). Controlling natural killer cell responses: integration of signals for activation and inhibition. *Annual review of immunology*, 31, 227-258.
46. Sawai, C. M., Babovic, S., Upadhaya, S., Knapp, D. J., Lavin, Y., Lau, C. M., ... & Reizis, B. (2016). Hematopoietic stem cells are the major source of multilineage hematopoiesis in adult animals. *Immunity*, 45(3), 597-609.
47. Zhang, Y., & Huang, B. (2017). The development and diversity of ILCs, NK cells and their relevance in health and diseases. *Regulation of Inflammatory Signaling in Health and Disease*, 225-244.
48. Daussy, C., Faure, F., Mayol, K., Viel, S., Gasteiger, G., Charrier, E., ... & Walzer, T. (2014). T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. *Journal of Experimental Medicine*, 211(3), 563-577.
49. Wu, Y., Tian, Z., & Wei, H. (2017). Developmental and functional control of natural killer cells by cytokines. *Frontiers in immunology*, 8, 930.
50. Marquardt, N., Kekäläinen, E., Chen, P., Lourda, M., Wilson, J. N., Scharenberg, M., ... & Michaëlsson, J. (2019). Unique transcriptional and protein-expression signature in human lung tissue-resident NK cells. *Nature communications*, 10(1), 1-12.
51. Björkström, N. K., Ljunggren, H. G., & Michaëlsson, J. (2016). Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues. *Nature Reviews Immunology*, 16(5), 310-320.
52. Juelke, K., Killig, M., Luetke-Eversloh, M., Parente, E., Gruen, J., Morandi, B., ... & Romagnani, C. (2010). CD62L expression identifies a unique subset of polyfunctional CD56dim NK cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(8), 1299-1307.
53. Conlon, K. C., Lugli, E., Welles, H. C., Rosenberg, S. A., Fojo, A. T., Morris, J. C., ... & Waldmann, T. A. (2015). Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *Journal of clinical oncology*, 33(1), 74.
54. Montaldo, E., Vitale, C., Cottalasso, F., Conte, R., Glatzer, T., Ambrosini, P., ... & Mingari, M. C. (2012). Human NK cells at early stages of differentiation produce CXCL8 and express CD161 molecule that functions as an activating receptor. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(17), 3987-3996.
55. Freud, A. G., & Caligiuri, M. A. (2006). Human natural killer cell development. *Immunological reviews*, 214(1), 56-72.
56. Stabile, H., Fionda, C., Santoni, A., & Gismondi, A. (2018). Impact of bone marrow-derived signals on NK cell development and functional maturation. *Cytokine & growth factor reviews*, 42, 13-19.
57. Mailliard, R. B., Alber, S. M., Shen, H., Watkins, S. C., Kirkwood, J. M., Herberman, R. B., & Kalinski, P. (2005). IL-18-induced CD83+ CCR7+ NK helper cells. *The journal of experimental medicine*, 202(7), 941-953.
58. Fauriat, C., Long, E. O., Ljunggren, H. G., & Bryceson, Y. T. (2010). Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. *Blood*, 115(11), 2167-2176.
59. Nagarsheth, N., Wicha, M. S., & Zou, W. (2017). Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 17(9), 559.
60. Narni-Mancinelli, E., Ugolini, S., & Vivier, E. (2013). Tuning the threshold of natural killer cell responses. *Current opinion in immunology*, 25(1), 53-58.

- 61.** Yang, C., Shen, C., Feng, T., & Li, H. (2019). Noncoding RNA in NK cells. *Journal of leukocyte biology*, *105*(1), 63-71.
- 62.** Fu, B., Tian, Z., & Wei, H. (2014). Subsets of human natural killer cells and their regulatory effects. *Immunology*, *141*(4), 483-489.
- 63.** Marrero, I., Maricic, I., Feldstein, A. E., Loomba, R., Schnabl, B., Rivera-Nieves, J., ... & Kumar, V. (2018). Complex network of NKT cell subsets controls immune homeostasis in liver and gut. *Frontiers in immunology*, *9*, 2082.
- 64.** Kumar, A., Suryadevara, N., Hill, T. M., Bezbradica, J. S., Van Kaer, L., & Joyce, S. (2017). Natural killer T cells: an ecological evolutionary developmental biology perspective. *Frontiers in immunology*, *8*, 1858.
- 65.** Dasgupta, S., & Kumar, V. (2016). Type II NKT cells: a distinct CD1d-restricted immune regulatory NKT cell subset. *Immunogenetics*, *68*(8), 665-676.
- 66.** Fábíán, Á., Vereb, G., & Szöllösi, J. (2013). The hitchhikers guide to cancer stem cell theory: markers, pathways and therapy. *Cytometry Part A*, *83*(1), 62-71.
- 67.** Cheng, M., Chen, Y., Xiao, W., Sun, R., & Tian, Z. (2013). NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cellular & molecular immunology*, *10*(3), 230-252.
- 68.** Ames, E., & Murphy, W. J. (2014). Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *63*(1), 21-28.
- 69.** Uppendahl, L. D., Dahl, C. M., Miller, J. S., Felices, M., & Geller, M. A. (2018). Natural killer cell-based immunotherapy in gynecologic malignancy: a review. *Frontiers in immunology*, *8*, 1825.
- 70.** Guillerey, C., Huntington, N. D., & Smyth, M. J. (2016). Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Nature immunology*, *17*(9), 1025-1036.
- 71.** Li, Y., & Sun, R. (2018). Tumor immunotherapy: new aspects of natural killer cells. *Chinese Journal of Cancer Research*, *30*(2), 173.
- 72.** Klingemann, H., Boissel, L., & Toneguzzo, F. (2016). Natural killer cells for immunotherapy—advantages of the NK-92 cell line over blood NK cells. *Frontiers in immunology*, *7*, 91.
- 73.** Stojanovic, A., & Cerwenka, A. (2018). Checkpoint inhibition: NK cells enter the scene. *Nature immunology*, *19*(7), 650-652.
- 74.** Suen, W. C. W., Lee, W. Y. W., Leung, K. T., Pan, X. H., & Li, G. (2018). Natural killer cell-based cancer immunotherapy: a review on 10 years completed clinical trials. *Cancer investigation*, *36*(8), 431-457.
- 75.** Iliopoulou, E. G., Kountourakis, P., Karamouzis, M. V., Doufexis, D., Ardavanis, A., Baxevanis, C. N., ... & Perez, S. A. (2010). A phase I trial of adoptive transfer of allogeneic natural killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer immunology, immunotherapy*, *59*(12), 1781-1789.
- 76.** Ishikawa, T., Okayama, T., Sakamoto, N., Ideno, M., Oka, K., Enoki, T., ... & Itoh, Y. (2018). Phase I clinical trial of adoptive transfer of expanded natural killer cells in combination with I g G 1 antibody in patients with gastric or colorectal cancer. *International journal of cancer*, *142*(12), 2599-2609.
- 77.** Romagné, F., André, P., Spee, P., Zahn, S., Anfossi, N., Gauthier, L., ... & Wagtmann, N. (2009). Preclinical characterization of 1-7F9, a novel human anti-KIR receptor therapeutic antibody that augments natural killer-mediated killing of tumor cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *114*(13), 2667-2677.
- 78.** Kohrt, H. E., Thielens, A., Marabelle, A., Sagiv-Barfi, I., Sola, C., Chanuc, F., ... & André, P. (2014). Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *123*(5), 678-686.
- 79.** Nguyen, S., Beziat, V., Dhedin, N., Kuentz, M., Uzunov, M., Vernant, J. P., ... & Vieillard, V. (2009). HLA-E up-regulation on IFN-g-activated AML blasts impaired CD94/NKG2A-dependent NK

cytolysis following haplo-identical haematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 43(S1), S302-S302.

80. Godal, R., Bachanova, V., Gleason, M., McCullar, V., Yun, G. H., Cooley, S., ... & Miller, J. S. (2010). Natural killer cell killing of acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia blasts by killer cell immunoglobulin-like receptor–negative natural killer cells after NKG2A and LIR-1 blockade. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(5), 612-621.

81. Tan, L. S. Y., Wong, B., Gangodu, N. R., Lee, A. Z. E., Kian Fong Liou, A., Loh, K. S., ... & Lim, C. M. (2018). Enhancing the immune stimulatory effects of cetuximab therapy through TLR3 signalling in Epstein-Barr virus (EBV) positive nasopharyngeal carcinoma. *Oncoimmunology*, 7(11), e1500109.

82. Fionda, C., Stabile, H., Molfetta, R., Soriani, A., Bernardini, G., Zingoni, A., ... & Santoni, A. (2018). Translating the anti-myeloma activity of Natural Killer cells into clinical application. *Cancer treatment reviews*, 70, 255-264.

83. Oberg, H. H., Kellner, C., Gonnermann, D., Sebens, S., Bauerschlag, D., Gramatzki, M., ... & Wesch, D. (2018). Tribody [(HER2) 2xCD16] is more effective than trastuzumab in enhancing $\gamma\delta$ T cell and natural killer cell cytotoxicity against HER2-expressing cancer cells. *Frontiers in immunology*, 9, 814.

84. Fionda, C., Stabile, H., Molfetta, R., Soriani, A., Bernardini, G., Zingoni, A., ... & Santoni, A. (2018). Translating the anti-myeloma activity of Natural Killer cells into clinical application. *Cancer treatment reviews*, 70, 255-264.

85. Romanski, A., Uherek, C., Bug, G., Seifried, E., Klingemann, H., Wels, W. S., ... & Tonn, T. (2016). CD 19-CAR engineered NK-92 cells are sufficient to overcome NK cell resistance in B-cell malignancies. *Journal of cellular and molecular medicine*, 20(7), 1287-1294.

86. Liu, E., Tong, Y., Dotti, G., Shaim, H., Savoldo, B., Mukherjee, M., ... & Rezvani, K. (2018). Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia*, 32(2), 520-531.

87. Zhu, H., Lai, Y. S., Li, Y., Blum, R. H., & Kaufman, D. S. (2018). Concise Review: Human Pluripotent Stem Cells to Produce Cell-Based Cancer Immunotherapy. *Stem Cells*, 36(2), 134-145.

88. Oei, V. Y. S., Siernicka, M., Graczyk-Jarzynka, A., Hoel, H. J., Yang, W., Palacios, D., ... & Malmberg, K. J. (2018). Intrinsic functional potential of NK-cell subsets constrains retargeting driven by chimeric antigen receptors. *Cancer immunology research*, 6(4), 467-480.

89. Barbaros, M. B., & Dikmen, M. (2015). Kanser immünoterapisi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31(4), 177-182.

90. Matosevic, S. (2018). Viral and nonviral engineering of natural killer cells as emerging adoptive cancer immunotherapies. *Journal of immunology research*, 2018.

91. Granzin, M., Wagner, J., Köhl, U., Cerwenka, A., Huppert, V., & Ullrich, E. (2017). Shaping of natural killer cell antitumor activity by ex vivo cultivation. *Frontiers in immunology*, 8, 458.

92. Dahlberg, C. I., Sarhan, D., Chrobok, M., Duru, A. D., & Alici, E. (2015). Natural killer cell-based therapies targeting cancer: possible strategies to gain and sustain anti-tumor activity. *Frontiers in immunology*, 6, 605.

93. Zhao, Z., Chen, Y., Francisco, N. M., Zhang, Y., & Wu, M. (2018). The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(4), 539-551.

94. Lünemann, A., Lünemann, J. D., & Münz, C. (2009). Regulatory NK-cell functions in inflammation and autoimmunity. *Molecular medicine*, 15(9), 352-358.

- 95.** Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., ... & Ugolini, S. (2011). Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *science*, *331*(6013), 44-49.
- 96.** Guillerey, C., Huntington, N. D., & Smyth, M. J. (2016). Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. *Nature immunology*, *17*(9), 1025-1036

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Kolorektal Adenokarsinom Hücre Hattında Hidatik Kist Sıvısının Canlılık ve Apoptotik Genler Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi****Asst. Prof. Dr. Ipek Baysal¹ , Asst. Prof. Dr. Serra Örsten¹**¹Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye**Giriş**

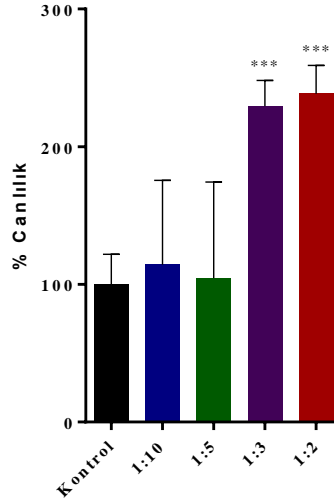
Helmintik parazit enfeksiyonları ile insanlarda karsinogenez arasındaki ilişki birçok etken açısından araştırılmıştır. Şimdiye kadar sadece üç helmint (*Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis* ve *Opisthorchis viverrini*) doğrudan karsinogenez ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın başka helmintler de karsinojenik veya anti-karsinojenik olarak raporlanmaktadır. Kistik Ekinokokkoz etkeni olan *Echinococcus granulosus* ile karsinogenez arasında korelasyon olduğu bildirilmiş; direkt ve/veya indirekt olarak *E.granulosus* enfeksiyonunun anti-karsinojenik veya karsinojenik etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Ek olarak *E.granulosus*'un kanser ile olan ilişkisi konusunda çelişkili raporlar bulunmasına karşın çoğu çalışma anti-karsinojenik olduğunu savunmaktadır. Ancak bu etkinin moleküler mekanizmaları belirsizliğini halen korumaktadır.

Yöntem

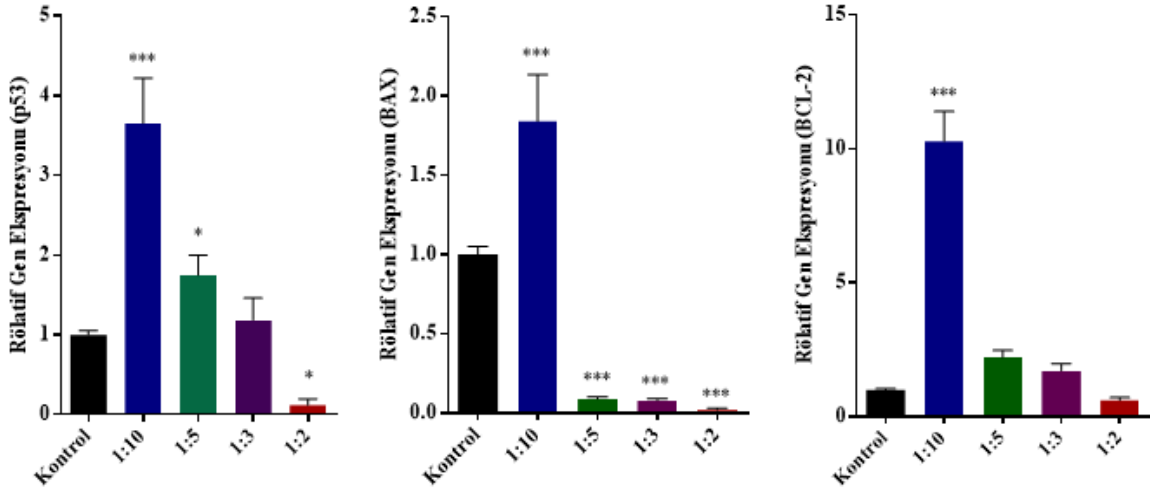
Bu çalışmanın amacı, *E.granulosus* kaynaklı sığırlardan elde edilen kist sıvısı uygulamasının insan kolorektal adenokarsinom (Caco-2) hücre hattında hücre proliferasyonu ve bazı apoptotik gen (BCL-2, p53 ve BAX) ekspresyonları üzerine etkisinin değerlendirilmesi; *E.granulosus* kist sıvısının olası anti-karsinojenik veya karsinojenik etki mekanizmasının altında yatan moleküler mekanizmanın aydınlatılmasıdır. *E.granulosus* kist sıvısının hücre proliferasyonuna ve apoptotik gen ekspresyonları üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla sırasıyla hücre proliferasyonu deneyi (XTT) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Hidatik kist sıvısı uygulamasının ardından hücre proliferasyonunda uygulama dozu ile orantılı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir (Şekil 1). Çalışmanın devamında istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere, BAX ve p53 gen ekspresyonlarında doz ile bağımlı olarak azalma ve BCL-2 gen ekspresyonunda ise artış tespit edilmiştir (Şekil 2). Bu çalışma ile hidatik kist sıvısı uygulamasının direkt olarak hücre proliferasyonunu artırarak; Caco-2 hücre hattının apoptoza karşı çok daha dirençli hale gelmesine neden olmuştur.



Şekil 1. Doz Bağımlı Hücre Proliferasyon Sonuçları



Şekil 2. Doz bağımlı BAX, BCL-2 ve p53 gen ekspresyonları

Sonuç

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, hidatik kist sıvısı uygulaması sonucu Caco-2 hücrelerin canlılığının arttığı ve apoptoza dirençli hale geldikleri gösterilmiştir. Son dönemde, A375 insan melanoma kanser hücreleri ve A549 insan akciğer adenokarsinom hücre hatlarında yapılan hidatik kist sıvısı uygulaması sonrası, hücrelerin apoptoza duyarlı hale geldiği gösterilmiştir. Çalışmalar beraber değerlendirildiğinde, kanser oluşum mekanizmalarına göre hidatik kist sıvısının etki mekanizmasının değişiklik gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışma ile ilk kez Caco-2 hücre hattında hidatik kist sıvısı uygulamasının apoptotik yolaktaki olası mekanizmasına ışık tutulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Echinococcus granulosus*, hidatik kist sıvısı, kanser, apoptoz

Kaynaklar

Arora N, Kaur R, Anjum F, Tripathi S, Mishra A, Kumar R, Prasad A. Neglected Agent Eminent Disease: Linking Human Helminthic Infection, Inflammation, and Malignancy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Dec 6;9:402. doi: 10.3389/fcimb.2019.00402.

Mohammadi M, Spotin A, Mahami-Oskouei M, Shanebandi D, Ahmadpour E, Casulli A, Rostami A, Baghbanzadeh A, Asadi M. MicroRNA-365 promotes apoptosis in human melanoma cell A375 treated

with hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus sensu stricto*. *Microb Pathog*. 2021 Apr;153:104804. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104804.

Baysal İ, Örsten S. BEAS-2B ve A549 Hücre Hatlarında Hidatik Kist Sıvısının Apoptoz Yolağı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi [Evaluation of the Effect of Hydatid Cyst Fluid on the Apoptosis Pathway in BEAS-2B and A549 Cell Lines]. *Mikrobiyol Bul*. 2021 Apr;55(2):248-255. Turkish. doi: 10.5578/mb.20219910.

Guan W, Zhang X, Wang X, Lu S, Yin J, Zhang J. Employing Parasite Against Cancer: A Lesson From the Canine Tapeworm *Echinococcus Granulosus*. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 25;10:1137. doi: 10.3389/fphar.2019.01137.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Effect of Pomegranate Seed Oil on Erythrocyte Deformability During Lower Extremity Ischemia-Reperfusion Injury in Rats**

Dr. Ummu Gulsen Bozok¹, Dr. Aydan Iremnur Ergorun², Assoc. Prof. Dr. Faruk Metin Comu³, Prof. Dr. Aysegul Kucuk¹, Asst. Prof. Dr. Ali Doğan Dursun⁴, Assoc. Prof. Dr. Mustafa Arslan²

¹*Kutahya Health Sciences University, Medical Faculty, Department of Physiology, Kutahya-Turkey.*

²*Gazi University, Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara-Turkey.*

³*Kırıkkale University, Medical Faculty, Department of Physiology, Kırıkkale-Turkey.*

⁴*Atılım University Medical Faculty, Department of Physiology, Ankara-Turkey.*

**Corresponding author: Mustafa Arslan*

Abstract

Background: Pomegranate fruit preparations has an antioxidant, antiinflammatory, antimicrobial, anticancer and chemopreventive effects. Approximately 12-20% of the weight of pomegranate seeds is composed of pomegranate seed oil. Although its protective effects have been already studied and shown in ischemia reperfusion injury. There is no study in the literature showing that the effects of pomegranate seed oil on erythrocyte deformability. Therefore, we aimed to investigate the effects of pomegranate seed oil on erythrocyte deformability in lower extremity ischemia reperfusion (IR) injury model. **Materials and Methods:** After ethics committee approval, 24 Wistar Albino rat were randomly divided into 4 groups (n:6) as; control (C), ischemia reperfusion (IR), ischemia reperfusion+pomegranate seed oil low dose (IR+PSO-L) and ischemia reperfusion+ pomegranate seed oil high dose (IR+PSO-H). Rats were subjected to 2 hour ischemia and 2 hour reperfusion. 0.15ml/kg and 0.30 ml/kg pomegranate seed oil was applied intraperitoneally 30 minutes before the ischemia procedure. Erythrocyte packs were prepared from heparinized blood samples and deformability was measured. Results were analyzed with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. **Results:** Erythrocyte deformability index was higher in IR and IR+PSO-L groups compared to control group (p=0.001, p=0.038, respectively). PSO-H application decreased the erythrocyte deformability index according to IR group (p=0.014), (Figure). **Conclusion:** In this study we found that PSO-H had beneficial effects by reversing undesirable effects of IR. In our opinion, further studies on dose and time of administration are required to support our results.

Keywords: Erythrocyte deformability, ischemia reperfusion, pomegranate seed oil, rat

1. INTRODUCTION

Ischemia is characterized by reduced blood flow to the tissue. Thus, tissue cannot fixed up its metabolic needs and ATP deficiency triggers cellular damage. Osmotic balance is disturbed. With reperfusion, the blood and nutrients are provided again. While expected from reperfusion is to prevent ischemic damage, it can lead to new cell damage. Reactive oxygen radicals are produced, on the other hand, the mitochondrial permeability pores (mPTP) are opened and the cell is dragged to death by lipid

peroxidation. Tissue damage and death mechanisms that occur in the cell with ischemia and reperfusion are called ischemia-reperfusion injury (1).

The ability of the erythrocyte to change shape due to the forces applied during blood flow is called erythrocyte deformability. Deformability depends on the cell's membrane surface-area-to-volume ratio, cell shape, viscosity, and mechanical properties. The greatest effect is the membrane skeleton's physical properties (2–4). Typically, a human erythrocyte has a biconcave disc structure, about 8 μ in diameter and 2 μ thick. This morphologic feature is very important when passing through narrow capillary and veins with high flow rate. The continuity of blood flow is ensured by the deformability of the erythrocytes (5).

Pomegranate (*Punica granatum* L) is rich from bioactive phytochemicals, is based on the origin of Southeast Asia and Turkey, the Mediterranean and is an important Lythracea plant belonging to the family which has a large growing area; such as the Arab countries. For centuries, it has been used in traditional and folk medicine in various parts of the world treatment of numerous illness. Pomegranate seed oil (PSO) is obtained at a rate of 12-20% of the total seed weight of the pomegranate fruit (6). PSO is a rich source of conjugated octadecadienoic fatty acids (7). PSO has an anti-inflammatory (8,9), antioxidant (10), nephroprotective (11), neuroprotective (12,13), anticarcinogenic (14,15) effects. In IR models, PSO has an antioxidant and anti-inflammatory activities and protective effects (16,17). Conjugated linolenic acids, especially punicic acids, are the source of these properties (6). Despite all these features, there is no study in the literature showing that the effects of pomegranate seed oil on erythrocyte deformability. For this purpose we want to explain the effects of PSO on erythrocyte deformability in lower extremity IR model.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Animals and experimental protocol

This study was approved by the animal experiments local ethics committee of Gazi University. 24 Wistar Albino rats were maintained at 24°C under a 12-h light/12-h dark cycle in polycarbonate cages. 2 hours before the anesthesia procedure, food was restricted. All surgical procedures were performed under sterile conditions with ketamine (50 mg/kg) and xylazine (20 mg/kg) anesthesia. Rats were randomly divided into 4 groups (n:6) as; control (C), ischemia-reperfusion (IR), ischemia reperfusion+pomegranate seed oil low dose (IR+PSO-L) and ischemia reperfusion+pomegranate seed oil high dose (IR+PSO-H). A midline laparotomy was performed in all groups. In a control group, a midline laparotomy performed without any additional surgical interventions. The infrarenal aorta was clamped for 2 hour during ischemia period, then the clamp was removed and the tissue was reperfused for 2 hour in IR group. In the IR+PSO-L and IR+PSO-H group, 0.15ml/kg and 0.30 ml/kg pomegranate seed oil was applied intraperitoneally 30 minutes before the ischemia procedure. The group was then subjected to 2 hour of ischemia and 2 hour of reperfusion as in the other groups. After the reperfusion period, blood samples were taken and all rats were sacrificed.

2.2. Chemicals

PSO was purchased from Troils oil industry CO (Antalya, Turkey). PSO contains 3-4% palmitic acid, 2-3% stearic acid, 6-7% oleic acid, 6-7% linoleic acid, 0-1% arachidic acid, 0-3% 11-eicosenoic acid, 79-84% punicic acid.

2.3. Measurement of Deformability

Blood samples were taken to the citrate phosphate dextrose solutions to avoid coagulation of erythrocytes. Serum and buffy coat were removed and erythrocytes removed. Erythrocytes washed 3 times with PBS. For the measurement of deformability, erythrocyte suspension were used. Suspension has %5 Htc and PBS buffer. Deformability analysis were performed at 22 °C. The constant-current filtrometer system was used the measurement 1.5 ml/min with flow rate which was held constant with an infusion pump. For measurement the deformability 10 ml of erythrocyte suspension and PBS buffer were used. A 28 mm nucleopore polycarbonate filter with a 5 μ m pore diameter was preferred. Pressure changes while the erythrocytes passed through the filter were detected by the pressure transducer. Then the data were transferred to the computer with the help of an MP30 system. The necessary calculations were performed with related computer programs by measuring the pressure changes at various times. Pressure calibration of the system was performed before each sample measurement. The buffer and the erythrocytes were passed through the filtration system and the changes in pressure were measured. The relative refractory period value was calculated by relating the pressure value of the erythrocyte suspension to the pressure

value of the buffer. Increasing Rrel in the deformability index was interpreted to adversely affect the erythrocytes' deformability (18–20).

2.4. Statistical Analysis

SPSS 24.0 computer program was used. Erythrocyte deformability variations assessed using the Kruskal–Wallis test. Mann–Whitney U test was used after significant Kruskal–Wallis test to determine which groups differed from the others. Results were expressed as the Mean ± Standard Deviation. $p < 0.05$ was considered significant.

3. RESULTS

Erythrocyte deformability index was higher in IR and IR+PSO-L groups compared to control group ($p=0.001$, $p=0.038$, respectively). PSO-H application decreased the erythrocyte deformability index according to IR group ($p=0.014$), (Figure 1).

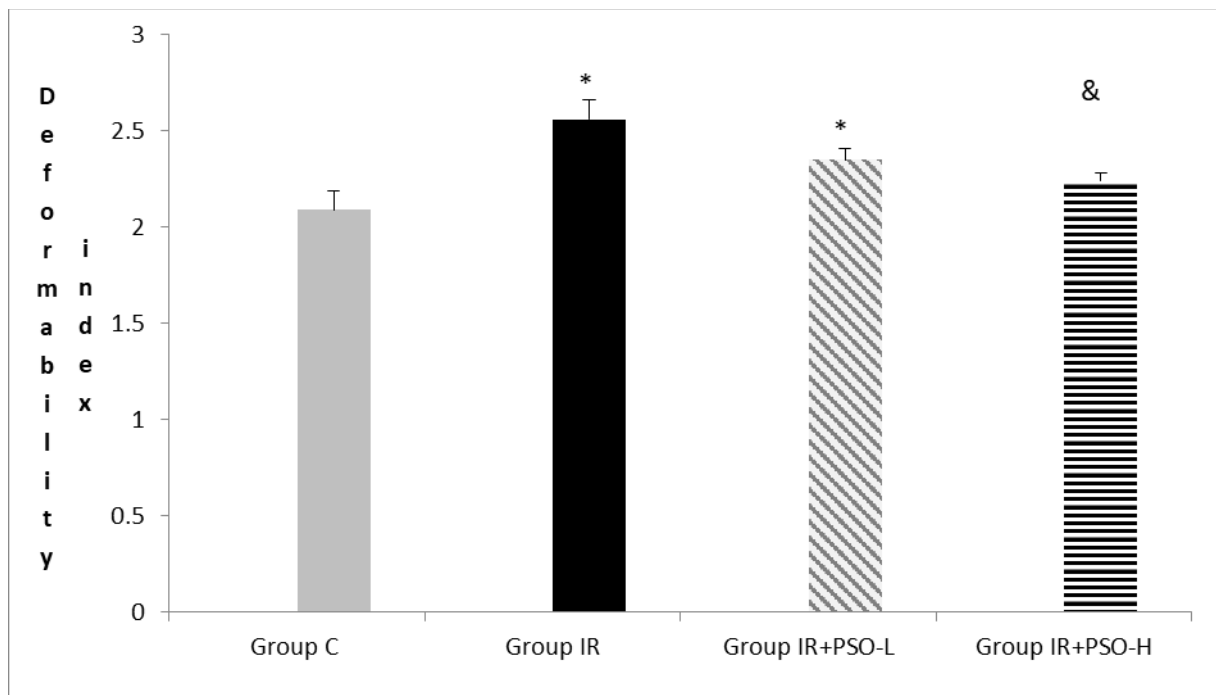


Figure 1. Erythrocyte deformability values of the groups.

Each bar represents the Mean ± SD.

* $p < 0.05$ compared to group C,

$p < 0.05$ compared to group IR.

4. DISCUSSION

In ischemia, since the cell cannot fix upon metabolic needs, it starts to produce ATP with anaerobic respiration. Lactic acid, H^+ , and $NADH^+$ accumulate in the cell. Na^+/H^+ antiport mechanism is activated to regulate the deteriorating acid-base balance. Na^+ ions accumulate in the cell and activate the Na^+/Ca^{+2} pump. The cell starts to swell to maintain an osmotic balance (1). Further with reperfusion, the activity of the Na^+/H^+ antiport mechanism increases. Protein gradient formed throughout the plasma, Ca^{+2} -ATPase (SERCA) pumps are disturbed and Ca^{+2} releasing through ryanodine receptors is also increased. All of them cause the increased Ca^{+2} in the cytoplasm, opening the mitochondrial permeability pores (mPTP) and lipid peroxidation (21,22). Increased cytosolic Ca^{+2} activates the cytosolic proteases. Besides, ATP that accumulates in tissues turns into hypoxanthine. As hypoxanthine converts to uric acid with reperfusion and reactive oxygen metabolites (ROS) are formed. After that lipid peroxidation, cell damage and the other step of death occur (1).

The ability of erythrocytes to change shape is called deformability. Deformability allows erythrocytes to pass easily through capillaries and reduce viscosity in high shear rates large vessels. In low shear rate vessels' viscosity increases and erythrocytes become aggregated (23). In the cell that produces sufficient ATP for its metabolic needs, Na⁺/K⁺ATP pumps regulate cytoplasmic viscosity by maintaining the erythrocyte volume and osmotic balance (24). Erythrocyte deformability is maintained by the Ca²⁺ATPase keeping intracellular Ca²⁺ concentration constant (25,26). In IR, reduced pH, ATP depletion, experimental mechanism trauma, free radical formation, and inflammation reduce the deformability of erythrocytes and cause aggregation (27).

During IR, PH decrease, ATP deficiency and Ca accumulation cause changes in the morphology of blood cells. The decrease in pH reveals stomacid or spherostomacid, ATP depletion, and calcium deposition of blood cells cause echinocyte, and spheroid-echinocyte morphologies. Also, the swelling of the cell due to the disruption of the osmotic balance is another reason for the decrease in erythrocyte deformability (28–31). Shear stress caused by mechanical trauma during IR experimental procedure may cause reduced deformability and aggregation of red blood cells (32). Lipid peroxidation, which occurs as a result of the formation of free radicals during IR, changes the structure and function of receptors, ion pumps, and structural proteins, damage to the erythrocytes membrane proteins, creating methemoglobin and Heinz-bodies. Deformability of erythrocytes with altered structure and function is impaired (33,34). Inflammatory processes during IR cause an increase in plasma viscosity. Increased red blood cell aggregation with inflammation is increased viscosity and flow resistance (33–35). Microvascular spasm, swelling of endothelial cells, bleb formation on the endothelial surface, increased capillary permeability, interstitial edema, microthrombus, local acidosis, decreased deformability of red blood cells and aggregation play a role in the "no-reflow" phenomenon and prevents blood new flow with reperfusion and causes more cellular damage (36,37).

The results of our study confirm previous studies on erythrocyte deformability in the IR model. In our study, we showed that the erythrocyte deformability index was higher in the IR group compared to the control group in Wistar Albino rats ($p=0.001$), (Figure 1). The erythrocyte deformability analyzes of this study is similar with our previous study (38). Our results show that erythrocyte deformability impaired in IR and causes microcirculation disorders. Besides, we think that the erythrocyte deformability measurement is useful in IR as an additional parameter because of causing the no-reflow phenomenon.

PSO has been one of the most consumed fruits since ancient times. PSO contains 3-4% palmitic acid, 2-3% stearic acid, 6-7% oleic acid, 6-7% linoleic acid, 0-1% arachidic acid, 0-3% 11-eicosenoic acid, %79-84 punicic acid. PSO shows an anti-inflammatory, antioxidant, nephroprotective, neuroprotective and anticarcinogenic effects with these compounds (6–15). The protective effect of PSO has been demonstrated in different experimental IR models. It has been emphasized that PSO achieves these effects by reducing oxidative stress, increasing antioxidants, and preventing inflammation (13,17). However, there is no information in the literature about the effect of PSO on erythrocyte deformability. In our study, we showed that the erythrocyte deformability index was higher in IR and IR + PSO-L groups compared to the control group ($p = 0.001$, $p = 0.038$, respectively). PSO-H application decreased the erythrocyte deformability index according to the IR group. PSO-H had beneficial effects by reversing the undesirable effects of IR. Thus, to our knowledge, this is the first study demonstrating the protective effect of PSO on IR injury by erythrocyte deformability in an experimental lower extremity IR injury rat model. We think that the results of our study 0.30 ml/kg dose PSO, reduce the erythrocyte deformability index so that preventing the occlusion in the microcirculation in IR and also contributes to a tissue blood supply by preventing "no reflow" phenomenon after reperfusion. For this reason, we think that it may be promising in patients with ischemic diseases as a result of reduced erythrocyte deformability, due to its cheapness, easy accessibility and ease of use. However, we think that these promising studies should be further supported in larger and more detailed studies.

5. REFERENCES

1. Cowled P, Fitridge R. Pathophysiology of reperfusion injury. In: Mechanisms of vascular disease, 3th edition: pp 415-440, 2020.
2. Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape:

- Regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Seminars in Hematology*, 30(3):171-92, 1993.
3. Mohandas N, Chasis JA, Shohet SB. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape. *Semin Hematol.*, 20(3):225-242,1983.
 4. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, et al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.*, 284(5):H1577-84, 2003.
 5. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: Past, present, and future. *Blood*, 112(10):3939-48, 2008.
 6. Boroushaki MT, Mollazadeh H, Afshari AR, et. el. Pomegranate seed oil: A comprehensive review on its therapeutic effects. *Int J Pharm Sci Res.*, 7(2):430-442, 2016.
 7. Trichur Khabeer S, Prashant A, Haravey Krishnan M. Dietary fatty acids from pomegranate seeds (*Punica granatum*) inhibit adipogenesis and impact the expression of the obesity-associated mRNA transcripts in human adipose-derived mesenchymal stem cells. *J Food Biochem.*, 43(3):e12739, 2019.
 8. Boussetta T, Raad H, Lett eron P, et al. Punicic acid a conjugated linolenic acid inhibits TNF α -induced neutrophil hyperactivation and protects from experimental colon inflammation in rats. *PLoS One*, 4(7): e6458, 2009.
 9. Coursodon-Boydiddle CF, Snarrenberg CL, Adkins-Rieck CK, et al. Pomegranate seed oil reduces intestinal damage in a rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.*, 303(6):G744-51, 2012.
 10. Emami A, Ganjkanlou M, Fathi Nasri MH, et al. Antioxidant status of dairy goats fed diets containing pomegranate seed oil or linseed oil. *Small Rumin Res.*, 153(2017):175-179, 2017.
 11. Boroushaki MT, Mollazadeh H, Rajabian A, et al. Protective effect of pomegranate seed oil against mercuric chloride-induced nephrotoxicity in rat. *Ren Fail.*, 36(10):1581-6, 2014.
 12. Morzelle MC, Salgado JM, Telles M, et al. Neuroprotective effects of pomegranate peel extract after chronic infusion with amyloid- β peptide in mice. *PLoS One*, 11(11): e0166123, 2016.
 13. Sarkaki A, Rezaie M, Gharibnaseri MK, et al. Improving active and passive avoidance memories deficits due to permanent cerebral ischemia by pomegranate seed extract in female rats. *Malaysian J Med Sci.*, 20(2):25-34, 2013.
 14. Zare M, Shaverdi H, Ebrahimi Vosta Kalae S. Anti-cancer effects of pomegranate seed oil on esophageal cancer cell line (KYSE-30). *Gene, Cell Tissue.*, 8 (1); e108995, 2021.
 15. Mahmoudi R, Servatkah M, Fallahzadeh AR, et al. Pomegranate seed oil shows inhibitory effect on invasion of human breast cancer cell lines. *J Clin Diagnostic Res.*, 11(11): BC05-BC10, 2017.
 16. Ahmed MAE, El Morsy EM, Ahmed AAE. Pomegranate extract protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and preserves brain DNA integrity in rats. *Life Sci.*, 110(2):61-9, 2014.
 17. Yayla M, Cetin D, Adali Y, et al. Potential therapeutic effect of pomegranate seed oil on ovarian ischemia/reperfusion injury in rats. *Iran J Basic Med Sci.*, 21(12):1262-1268, 2018.
 18. Kuypers FA. Red cell membrane damage. *Journal of Heart Valve Disease*, 1 7(4):387-95, 1998.
 19. Sivilotti MLA. Oxidant stress and haemolysis of the human erythrocyte. *Toxicological Reviews*, 23(3):169-88, 2004.
 20. Kartal H, Comu FM, Kucuk A, et al. Effect of apelin-13 on erythrocyte deformability during ischaemia-reperfusion injury of heart in diabetic rats. *Bratislava Med J.*, 118(3):133-136, 2017.
 21. Ong SB, Samangouei P, Kalkhoran SB, et al. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiol.*, 78:23-34, 2015.

22. Szydłowska K, Tymiański M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*, 47(2):122-9, 2010.
23. Başkurt OK. Pathophysiological significance of blood rheology. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 33:347-355, 2003.
24. Mohandas N, Shohet SB. The role of membrane-associated enzymes in regulation of erythrocyte shape and deformability. *Clinics in Haematology*, 10(1):223-37, 1981.
25. Murakami J, Maeda N, Kon K, et al. A contribution of calmodulin to cellular deformability of calcium-loaded human erythrocytes. *BBA - Biomembr.*, 863(1):23-32, 1986.
26. Oonishi T, Sakashita K, Uyesaka N. Regulation of red blood cell filterability by Ca²⁺ influx and cAMP-mediated signaling pathways. *Am J Physiol - Cell Physiol.*, 273(6):C1828-34, 1997.
27. Nemeth N, Peto K, Magyar Z, et al. Hemorheological and microcirculatory factors in liver ischemia-reperfusion injury—an update on pathophysiology, molecular mechanisms and protective strategies. *Int J Mol Sci.*, 22(4):1864, 2021.
28. Meiselman HJ. Morphological determinants of red cell deformability. *Scand J Clin Lab Invest.*, 156:27-34, 1981.
29. Nemeth N, Deak A, Szentkereszty Z, et al. Effects and influencing factors on hemorheological variables taken into consideration in surgical pathophysiology research. *Clin Hemorheol Microcirc.*, 69(1-2):133-140, 2018.
30. Reinhart WH, Gaudenz R, Walter R. Acidosis induced by lactate, pyruvate, or HCl increases blood viscosity. *J Crit Care.*, 17(1):68-73, 2002.
31. Reinhart WH, Chien S. Red cell rheology in stomatocyte-echinocyte transformation: Roles of cell geometry and cell shape. *Blood*, 67(4):1110-8, 1986.
32. Nemeth N, Sogor V, Kiss F, et al. Interspecies diversity of erythrocyte mechanical stability at various combinations in magnitude and duration of shear stress, and osmolality. *Clin Hemorheol Microcirc.*, 63(4):381-398, 2016.
33. Baskurt OK. Mechanisms of blood rheology alterations. In: *Handbook of hemorheology and hemodynamics*, 69: 170-190, 2007.
34. Hendricks NE. The microcirculation. *South African J Anaesth Analg.*, 26(6 Suppl 3):S62-65, 2020.
35. Nash GB, Watts T, Thornton C, et al. Red cell aggregation as a factor influencing margination and adhesion of leukocytes and platelets. In: *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 39(1-4):303-10, 2008.
36. Menger MD, Steiner D, Messmer K. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: Significance of “no reflow.” *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.*, 263(6 Pt 2):H1892-900, 1992.
37. Reffelmann T, Kloner RA. “The no-reflow” phenomenon: Basic science and clinical correlates. *Heart*, 87(2):162-8, 2002.
38. Özer A, Demirtaş H, Çomu FM, et al. Protective effect of erdosteine on erythrocyte deformability in a rat model of lower limb ischemia/reperfusion injury. *Turkish J Med Sci.*, 48(1):187-190, 2018.

Presentation ID/Sunum No= 242

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hemodinamik Tablonun İzleminde End-Tidal Karbondioksit Düzeyi

Researcher Ahmet Emre Azaklı¹, Asst. Prof. Dr. Ani Kıçık², Assoc. Prof. Dr. Nergiz Sungur³,
Assoc. Prof. Dr. Özlem Akman²

¹Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Acıbadem Bakırköy Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Birimi, İstanbul

*Corresponding author: AHMET EMRE AZAKLI

Özet

Amaç: End-tidal karbondioksit (EtCO₂) monitörizasyonu, genel anestezi altındaki hastalarda rutin olarak uygulanan ve hastanın ventilasyon-perfüzyon düzeyleri ve metabolizması hakkında devamlı ölçüm sağlayan non-invazif bir yöntemdir. Literatürde EtCO₂ ile arteriyel basınç arasındaki olası ilişkinin direk olarak incelendiği kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. EtCO₂ ve arteriyel basınç değerleri arasındaki korelasyonun gösterilmesi, EtCO₂ düzeyleri üzerinden hastanın fizyolojik koşullarıyla ilgili hızlı ve non-invazif bir geribildirim alınmasını sağlayabilir. Bu çalışmada, genel anestezi altındaki hastalarda EtCO₂ düzeyi ile sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı değerleri ve kalp hızı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ameliyathanesi'nde genel anestezi altında, elektif koşullarda entübe opere olan, ASA I-II grubu, 18-55 yaşlarında 85 kadın ve erkek hasta dahil edilmiştir. Hastaların, tüm operasyon süresince beş dakikalık aralıklarla, EtCO₂ düzeyleri, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ve kalp hızı değerleri kaydedilmiştir. EtCO₂ ile kan basınçları ve kalp hızı arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Her bir hasta için ilgili değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları hesaplanmış ve elde edilen korelasyon katsayılarının katılımcılar arasındaki tutarlılığı tek örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir. Bulgular: Analizler neticesinde, EtCO₂ düzeylerinin sistolik arter basıncı değerleri ile (p<0,0001), diyastolik arter basıncı değerleri ile (p<0,0001), ortalama arter basıncı değerleri ile (p<0,0001) ve kalp hızı ile pozitif bir korelasyon (p<0,0001) gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuç: Sonuçlarımız, EtCO₂ düzeyi ve arteriyel kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu sonuçlar, intra-operatif dönemde non-invazif ve devamlı ölçüme imkân tanıyan EtCO₂ monitörizasyonunun, hastanın akut arteriyel kan basıncındaki değişimler hakkında hızlı bir geribildirim sağlama olanağına sahip olabileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: End-tidal karbondioksit, Sistolik arter basıncı, Diyastolik arter basıncı, Ortalama arter basıncı, Kalp hızı

1. Giriş

End-tidal karbondioksit (EtCO₂), ekspirasyon sırasında dışarıya verilen havadaki karbondioksitin parsiyel basıncıdır (1). EtCO₂ izlemi, genel anestezi pratiğinde rutin olarak kullanılmakta ve ekspirasyon havasından kapnograf yardımıyla non-invazif olarak gerçekleştirilmektedir. Kapnografik izlemin klinik

pratikteki birincil yararlanım noktası, hava yolu ekipmanlarının doğru anatomik yerleşiminin teyit edilmesi ve uygulanan yapay solunum faaliyetinin etkinliğinin değerlendirilmesidir. Kapnografi ile EtCO₂ izlemi yalnızca solunumsal fonksiyonların izleminde değil, aynı zamanda dolaşım fonksiyonların takibinde de kritik düzeyde önem taşır. Buna rağmen, klinik pratikte intra-operatif EtCO₂ izleminin dolaşım fonksiyonların takibi için kullanılması yaygın değildir (2-6).

Literatürde EtCO₂ düzeyi ve dolaşım fonksiyonları arasındaki ilişkiyi irdeleyen klinik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Karaciğer transplantasyonu olguları üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, portal ven ve vena cava inferiorun klemlenmesini takiben, kalp debisi ile EtCO₂ düzeylerinin birlikte eş zamanlı olarak azaldığı tespit edilmiştir (7). Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda, kalp debisi ve EtCO₂ düzeylerinin kontrollü bir kanama oluşturulması esnasında, hemorajik şoka bağlı olarak birlikte azaldığı, hemorajik şoku takiben kan transfüzyonu yapılmasıyla birlikte EtCO₂ düzeyi, kalp debisi ve arteriyel kan basıncı değerlerinin yeniden artarak bazal değerlerine ulaştığı saptanmıştır (8,9). Bu sonuçlara benzer olarak, insanlarda hemorajik şok sırasında intravasküler hacmin arttırılmasını takiben, EtCO₂ düzeyi ve ortalama arteriyel kan basıncında artış saptanmıştır (10). Kalp debisi ile EtCO₂ düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonun tespit edilmesiyle birlikte kapnografinin kardiyak arrest olgularının resüsitasyonunda kullanımının etkinliği sorgulanmış ve etkin kompresyonlarla EtCO₂ düzeylerinin yükseldiği, yüksek EtCO₂ düzeyinin sağ kalımın belirlenmesi açısından kardiyak görüntüleme yöntemlerinden daha üstün bir parametre olduğu belirlenmiştir (5,6,11).

Genel anestezi ilaçların uygulanmasını takiben sıklıkla kardiyovasküler depresyon ve kalp debisinde azalma meydana gelir (12). Dolaşım sistemi üzerindeki bu etkiler, non-invazif hemodinamik monitörizasyonun, genel anestezi altındaki hastalar için kritik önemini işaret eder. Arteriyel kan basıncı değişikliklerinin daha yakından izlenmesinin gerektiği özel durumlarda non-invazif arteriyel kan basıncı ölçümleri her zaman yeterli olmamaktadır. Non-invazif ölçümler aralıklı gerçekleştiğinden ve sık tekrarlanması sonucunda fiziksel travmaya bağlı komplikasyonlar gelişebildiğinden, daha yüksek zamansal çözünürlükte bir izlem amacıyla invazif arter basıncı monitörizasyonu gerçekleştirilmektedir. Ancak bu arteriyel invazif teknik hem kendine has komplikasyonları içermekte, hem de özel ekipman ihtiyacı, yüksek bilgi ve uygulama becerisi gerektirmektedir (13-15).

Kapnografik izlem neticesinde elde edilen EtCO₂ düzeyi ile kalp debisinin pozitif korelasyonu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen (7-11), EtCO₂ düzeyinin non-invazif arteriyel basınç ile ilişkisini direkt olarak tanımlayan kapsamlı bir araştırma bulunmamaktadır. Eğer EtCO₂ düzeyi ile non-invazif arteriyel kan basıncı değerleri arasındaki olası ilişkisi tanımlanırsa, dolaşım fonksiyonlarının izlemi için non-invazif bir yöntem olarak kapnografi daha yaygın olarak kullanılabilir ve EtCO₂ düzeylerindeki değişimlerle hemodinamik tablo hakkında fikir elde edilebilir. Bu sayede bazı olgularda gerekli olabilecek daha ileri girişimler non-invazif, komplikasyonsuz, kullanımı kolay ve daha ekonomik bir izlem sayesinde planlanabilir.

İntraoperatif hemodinamik izlem ve yönetim oldukça önemlidir. Çalışmamız, genel anestezi altındaki hastalarda EtCO₂ düzeyi ile sistolik, diyastolik, ortalama arteriyel kan basıncı ve kalp hızı değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmak, hemodinamik tablonun non-invazif izleminde kapnografinin olası yararlanım noktalarını belirlemek üzere gerçekleştirilmiştir.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Etik Onay ve Katılımcılar: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı (no: 2019/139) ve hastalardan veri toplanabilmesi hususunda İstanbul İl Sağlık Müdürlüğünden gerekli izinler alınmıştır. Tüm hastalara çalışma protokolü hakkında bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Araştırmaya Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde 02.12.2019-29.12.2020 tarihleri arasında opere olan 85 kadın ve erkek hasta dahil edilmiştir.

2.3. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri: Çalışmaya 18-55 yaş arasında, endotrakeal yolla entübe olan, en az 6 saatlik açlık süresine sahip, elektif koşullarda ve supin pozisyonda opere olan, Amerikan Anesteziyoloji Derneği sınıflandırmasına göre ASA-1 ya da ASA-2 risk düzeyine sahip, aynı genel anestezi ve mekanik ventilasyon protokolü uygulanacak hastalar dahil edilmiştir. Kardiyovasküler, solunumsal ya da renal sistem ilişkili ek hastalığı olanlar, diyabetes mellitus hastaları, laparoskopik cerrahi geçiren hastalar ve supin pozisyonda opere olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.4. Hastaların Hazırlanması ve İndüksiyon Öncesi Verilerin Alınması: Damar yolu açılmasını takiben göğüs elektrotları yardımıyla elektrokardiyografi, pulse oksimetre yardımıyla oksijen saturasyonu ve manşon yardımıyla non-invazif arteriyel kan basıncı monitörizasyonu Drager Infinity Delta XL monitör ile gerçekleştirilmiştir. Anestezi öncesinde uyanık olan hastaya tek kullanımlık bir nazal örnekleme hattı bağlantısı takılmıştır. Bu örnekleme hattı yardımıyla EtCO₂ düzeyinin tepe değeri belirlenmiş, eş zamanlı olarak sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri kaydedilmiştir.

2.5. İndüksiyonu Takiben Verilerin Alınması: Rutin anestezi ve mekanik ventilasyon protokolü izlenerek gerçekleştirilen anestezi indüksiyonunu takiben entübe edilen hastaların verileri birinci dakika itibariyle kaydedilmeye başlanmıştır. EtCO₂ düzeyi entübe hastalarda birinci ve devam eden dakikalarda anestezi devresine bağlı olan örnekleme hattından belirlenmiş, eş zamanlı olarak sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerleri kaydedilmiştir. Tüm bu parametreler, anestezi idamesi süresince her beş dakikada bir, 30-60 dakikalık süre boyunca kaydedilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) paket programı ile yapılmıştır. Kolmogorow-Smirnov testi kullanılarak verilerin normal dağılıma uygunluğu belirlenmiştir. EtCO₂ düzeyi ile sistolik, diyastolik ortalama arteriyel basınç değerleri ve kalp hızı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla her katılımcı için Spearman korelasyon testiyle korelasyon katsayıları (r) hesaplanmıştır. Ardından Fisher'in Z dönüşümü uygulanarak elde edilen r değerlerinin örneklem dağılımının, normal dağılıma uygun olması sağlanmıştır. Elde edilen r değerlerinin katılımcılar arasındaki tutarlılığı tek örneklem için çift yönlü t-test ile analiz edilmiştir. p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar demografik verilerde ortalama ± standart sapma (SS), şekillerde ise ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir.

3. Bulgular

3.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 18-55 yaş arasındaki 85 hastaya ait demografik ve klinik veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik verileri.

	Hasta (n)	Yüzde (%)	Ortalama ± SS
Cinsiyet			
Kadın	20	23,52	
Erkek	65	76,48	
Yaş (yıl)			37,24 ± 12,33
Ağırlık (kg)			78,6 ± 16,67
Boy (cm)			173,64 ± 9,1
ASA			
ASA-1	78	91,76	
ASA-2	7	8,34	
Sigara Kullananlar	20	23,52	
Önceden Operasyon Geçirenler	19	22,35	
Ek Hastalığı Olanlar	5	5,88	
İlaç Kullananlar	7	8,24	
Anestezi Süresi (dk)			63,68 ± 24,63
Ameliyat Süresi (dk)			52,82 ± 22,6

SS = Standart sapma

Sigara kullanım öyküsü olan hastaların günlük sigara kullanım adeti ortalama $16,95 \pm 9,26$ 'dır. Ek hastalığı olan hastalar (n=5) panik atak, reflü, karaciğer enzim yüksekliği, ankilozan spondilit ve FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) tanılarına sahiptir. Düzenli ilaç kullanım hikâyesi olan hastalar (n=7) antidepresan, antihistaminik, proton pompası inhibitörü, B12 vitamini, analjezik ve ursodeoksikolik asit ilaçları kullanmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların veri toplanması sırasında geçirdiği operasyonlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların geçirdiği operasyonlar ve yüzde dağılımları.

Operasyon	Hasta (n)	Yüzde (%)
Açık Kolesistektomi	3	3,53
El Derin Tendon Kesi Onarımı	1	1,18
Endoskopik Polip Eksizyonu	2	2,35
Femur Fraktürü	3	3,53
Humerus Fraktürü	7	8,24
İnguinal Herni	13	15,29
İnguinal Lenf Nodu Eksizyonu	1	1,18
Mastektomi	1	1,18
Mesane Tümörü Eksizyonu	1	1,18
Metakarp Fraktürü	1	1,18
Radius Fraktürü	7	8,24
Radius ve Ulna Fraktürü	1	1,18
Septoplasti	34	40
Tibia Fraktürü	10	11,76

3.2. EtCO₂ ve Hemodinamik Veriler

Anestezi induksiyonu öncesinde kaydedilen kan basıncı, kalp hızı ve EtCO₂ değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

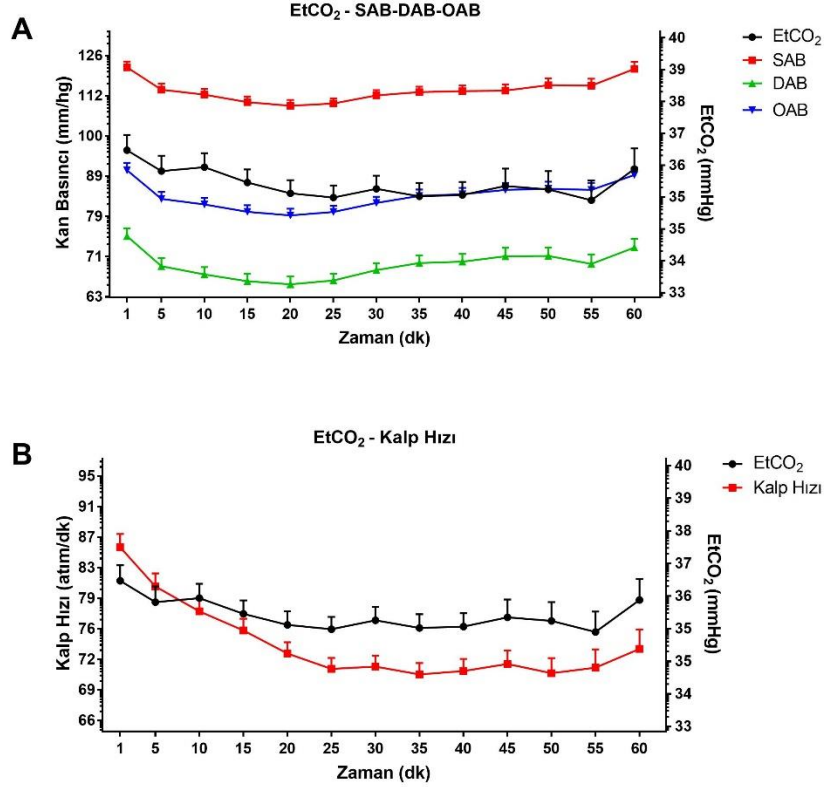
Tablo 3. Anestezi induksiyonu öncesi kaydedilen hemodinamik veriler.

İndüksiyon Değer	Öncesi	Ortalama ± SS
KAH (atım/dk)		82,72 ± 12,1
EtCO ₂ (mmHg)		37,2 ± 3,22
SAB (mmHg)		133,83 ± 16,53
DAB (mmHg)		84,57 ± 12,83
OAB (mmHg)		101,28 ± 14,65

KAH = Kalp Atım Hızı; EtCO₂ = End-tidal karbondioksit; SAB = Sistolik arter basıncı; DAB = Diyastolik arter basıncı; OAB = Ortalama arter basıncı; SS = Standart sapma.

Operasyon süresince 5 dakikalık aralıkla kaydedilmiş olan arteriyel basınç değerlerinin artış ve azalış gösterdiği dakikalarda, EtCO₂ düzeyinde de paralel değişimler izlenmiştir (Şekil 1A). EtCO₂ ile sistolik arteriyel basıncı verileri arasındaki ortalama r değeri $0,56 \pm 0,04$ olup, her bir hasta için elde edilen r

değerlerinin hastalar arasında tutarlılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,0001$). EtCO₂ ile diyastolik ve ortalama arteriyel basıncı değerleri arasındaki ortalama r değerleri sırasıyla $0,47 \pm 0,04$ ve $0,51 \pm 0,04$ olarak bulunmuştur. Sistolik arteriyel basıncı ve EtCO₂ arasındaki ilişkiye benzer olarak, diyastolik ve ortalama arteriyel basınç ve EtCO₂ arasındaki ilişkiyi gösteren r değerleri hastalar arasında tutarlılık göstermektedir ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$). EtCO₂ ile kalp hızı arasındaki ortalama r değeri $0,40 \pm 0,05$ olarak bulunmuş ve r değerlerinin hastalar arasında tutarlılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0,0001$) (Şekil 1B).



Şekil 1. EtCO₂ düzeyi ile hemodinamik parametreler arasındaki ilişki. (A) Operasyon süresince kaydedilen EtCO₂ düzeyi ve sistolik, diyastolik, ortalama arteriyel basınç değerleri. (B) Operasyon süresince kaydedilen EtCO₂ düzeyi ve kalp hızı değerleri. Veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. Şekillerin Y eksenindeki değerler logaritmik ölçekte verilmiştir. EtCO₂ = End-tidal karbondioksit; SAB = Sistolik arter basıncı; DAB = Diyastolik arter basıncı; OAB = Ortalama arter basıncı.

4. Tartışma

Elde ettiğimiz sonuçlar, intra-operatif EtCO₂ düzeyi ile sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınç ve kalp hızı arasında pozitif yönde bir korelasyonun olduğunu göstermiştir. EtCO₂ düzeyini, metabolik karbondioksit üretimi, alveolar ventilasyon, pulmoner perfüzyon ve ventilasyon/perfüzyon oranı belirler (16). Bu çalışmada, intraoperatif verilerin kaydedilmesi sürecinde, tümüne aynı ve sabit bir mekanik ventilasyon protokolü uygulanan anestezi altındaki hastalar üzerinde çalışılarak, EtCO₂ düzeyinin dolaşım fonksiyonları yönünden takibi sağlanmıştır.

Bulgularımız, EtCO₂ düzeyi ve dolaşım fonksiyonları arasındaki pozitif korelasyonu işaret eden çalışmalarla uyumludur. Ornato ve arkadaşlarının (7) koyunlar üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, kontrollü arteriyel kanama oluşturulmasını takiben kalp debisinde meydana gelen azalmayla birlikte EtCO₂ düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Benzer olarak, Dubin ve arkadaşlarının köpekler üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, hemorajik şok tablosunun takiben kalp debisindeki düşüşe, azalan EtCO₂ düzeyinin eşlik ettiği bulunmuştur (16). Shih ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyonu olgularında EtCO₂ düzeyi ile kalp debisi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, portal ven ve vena cava inferiorun klemplenmesini takiben anhepatik evrede kalp debisi ve EtCO₂ düzeyinin birlikte azaldığı, klempin açılmasını takiben kalp debisi ve EtCO₂ düzeyinin birlikte arttığı gözlenmiştir (6).

Ayrıca bu çalışmada, karaciğer nakli sırasında kalp debisindeki değişimi öngörmek için EtCO₂ düzeyinin kullanılabilmesi de belirtilmiştir.

Arteriyel kan basıncı, sistemik ve pulmoner perfüzyonun önemli bir göstergesidir (17). El-Tahan ve arkadaşları (18) tarafından laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük EtCO₂ düzeylerinin arteriyel kan basıncındaki artışı engellediği belirlenmiş; hipokapnik hastalarda sistolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Grmec ve arkadaşları (10) tarafından hemorajik şoktaki travma hastalarıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, EtCO₂ düzeyi ile ortalama arter basıncının pozitif korelasyonu gösterilmiş, intravasküler hacmin artırılmasıyla EtCO₂ düzeyi ile ortalama arter basıncı birlikte artış göstermiştir. Öte yandan, Luostarinen ve arkadaşları (17) tarafından kraniyotomi olgularında gerçekleştirilen bir çalışmada çeşitli arteriyel kan basıncı değerlerinin PaCO₂-EtCO₂ farkı üzerine etkisi araştırılmış, ancak çeşitli ortalama arteriyel basınç değerlerinde, ortalama EtCO₂ düzeyleri farklı bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak, dahil edilen hastaların yaş ortalamaları çok daha yüksek ve hastaların kardiyovasküler ve respiratuar ek hastalıkları bulunmamaktadır. Bu durum EtCO₂ düzeyinin, ventilasyon koşulları sabit tutulduğunda dolaşım fonksiyonlarından daha çok etkileneceğini açıklayabilir. Dony ve arkadaşları (19) tarafından gerçekleştirilen düşük EtCO₂ düzeylerinin mortalite ile ilişkisini araştıran bir çalışmada ise, hipokapnik ve hiperkapnik gruptaki hastalarda ortalama arteriyel basınçlar arasında fark gözlenmemiştir. Dony ve arkadaşlarının bu çalışmasında düşük EtCO₂ düzeyi saptadıkları grupta kendi çalışmamıza kıyasla daha ileri yaşa sahip ve ayrıca bizim dahil edilme kriterlerimizde var olmayan ASA-III ve ASA-IV risk sınıflamasına ait hastalar bulunmaktadır. Bu açıdan, EtCO₂ düzeyini belirleyen farklı metabolik faktörlerin etkileri bulgulardaki bu uyumsuzluğu açıklayabilir.

Çalışmamıza ait bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Veriler operasyonun ilk saat diliminde alınmış ancak bazı olgularda operasyonun sonlanmasına bağlı olarak daha kısa süreli veriler kaydedilmiştir. Ayrıca olgular içinde bulunan pandemi süreci ve operasyonların azaltılması nedeniyle standardize edilememiş, birbirinden farklı ameliyat prosedürleri üzerinde çalışılmıştır.

Non-invazif arteriyel kan basıncı izlemi anlık veriler sunmadığı için; kritik, uzun süreli ya da yüksek kanama hacmi beklenen olgularda invazif izlem ihtiyacı doğmaktadır. Çalışmamızda, EtCO₂ düzeyi ile arteriyel kan basıncı arasında pozitif bir ilişkinin belirlenmesi, özellikle bu tür olgularda, hemodinamik tablonun takibinde non-invazif ve anlık geribildirim sağlayan EtCO₂ monitörizasyonunun kullanılabilme ihtimalini göstermesi açısından önemlidir. Sonuç olarak bulgularımız, intra-operatif dönemde hemodinamik akut değişikliklerin izleminde ve klinik yaklaşımların planlanmasında EtCO₂ düzeyinin yol gösterici olabileceğini işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Michail's Clinical Anesthesiology. Çeviren: Cuhruk H. Morgan&Michail Klinik Anesteziyoloji. 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara; 2015, 92-93.
2. Nunn NJ. Ventilation and end tidal carbon dioxide tension, a study during routine anesthesia. *Anaesthesia*, 1958;13(2):124-37.
3. Çınar O. Acil Serviste Kapnografi Kullanımı. *Tr J Emerg Med* 2011;11(2):80-89.
4. Moralar DG, Kesici S. Anestezi Doktorlarının Peroperatif End-Tidal Karbondioksit Monitorizasyon Uygulamaları. *Med J SDU* 2019;26(3)312-318.
5. Öncel T.U. Puls Oksimetre, *Türk Yoğun Bakım Dergisi*, 2006, 4-2:96-106
6. Karcıoğlu Ö. Kritik Hasta Bakımında Kapnografinin Rolü. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 29(4):207-213
7. Shih YH, Huang CL, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, Juang SE, Lee YE, Wong ZW, Jawan B, Yang SC. Correlation Between Changes in End-Tidal Carbon Dioxide Concentration and Cardiac Output During Inferior Vena Cava Clamping and Unclamping in Living-donor Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2016, 48:1077-1079.
8. Ornato JP, Garnett AR, Glauser FL. Relationship between cardiac output and the end-tidal carbon dioxide tension. *Ann Emerg Med* 1990;19:1104-6.
9. Jin X, Wil MH, Tang W, Povoas H, Pernat A, Xie J, Bisera J. End-tidal carbon dioxide as a noninvasive indicator of cardiac index during circulatory shock. *Crit Care Med*. 2000 Jul;28(7):2415-9.

10. Grmec, S., Golub, M. ve Jelatancev, A. (2009). Relationship between mean arterial pressure and end-tidal partial pressure of carbon dioxide during hemorrhagic shock and volume resuscitation. *Signa vitae: journal for intensive care and emergency medicine*, 4(1), 24-26.
11. Sanders AB, Kern KB, Otto CW. End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring During Cardiopulmonary Resuscitation, A Prognostic Indicator for Survival. *JAMA*. 1989;262(10):1347-1351.
12. Edwards ND, Alford AM, Dobson PMS, Peacock JE, Reilly CS. Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation. *British Journal of Anaesthesia*. 1994, 73: 537-539.
13. Keçik Y, Alkış N, Yörükoğlu D, Alanoğlu Z. *Temel Anestezi*. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2016, 800-801.
14. Gwinnutt C, Gwinnutt M. *Clinical Anesthesia (Lecture Notes)*. Çeviren: Dikmen B, Saçan Ö. *Klinik Anestezi Ders Notları*, 4. Baskı, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, 2016, 70-71.
15. Duke JC, Keech BM. *Anesthesia Secrets*. Çeviren: Keçik Y, Alkış N. *Anestezi Sırları*. 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2017, 169-170.
16. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Sottile P, Badie J, Baran M, Rossi S, Laporte M, Palizas F, Giampieri J, Mediavilla D, Vacca E, Botta D. *Intensive Care Med* (2000) 26: 1619-1623
17. Luostarinen T, Dilmen ÖK, Niiya T, Niemi T. Effect of Arterial Blood Pressure on the Arterial to End-tidal Carbon Dioxide Difference During Anesthesia Induction in Patients Scheduled for Craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:303–308.
18. El-Tahan ME, Al'Dossary ND, Emam HE, Diab DG, Al'Saflan A, Zien H, Al'Ahmedy M, Deria A. *SurgEndosc* (2012) 26:391–397.
19. Dony P, Dramaix M, Boogaerts JG. Hypocapnia measured by end-tidal carbondioxide tension during anesthesia is associated with increased 30-day mortality rate *Journal of ClinicalAnesthesia* 36 (2017) 123–126.

Presentation ID/Sunum No= 263

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Lisans Öğrencilerinin Bilgisayar Kullanma Becerisi Uzaktan Eğitime Yönelik Tutumları Üzerinde Etkili Mi?

Asst. Prof. Dr. Raziye Şavkın¹ , Researcher Gökhan Bayrak² , Prof.Dr. Nihal Büker¹

¹*Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli, Türkiye.*

²*Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Muş, Türkiye*

**Corresponding author: Raziye Şavkın*

Özet

Amaç: Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu lisans öğrencilerinin bilgisayar kullanma becerilerinin COVID-19 pandemi sürecinde uzaktan eğitime yönelik tutumları üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulunda 2019-2020 bahar dönemi ve 2020-2021 güz döneminde kayıtlı ve çalışmaya katılmayı kabul eden 707 lisans öğrencisi çalışmaya edildi. Online araştırma formu aracılığıyla öğrencilerin bilgisayar kullanma becerisi ve uzaktan/çevrimiçi öğrenmeye karşı tutumları sorgulandı ve öğrenciler kendi beyan ettikleri bilgisayar kullanma becerisine göre temel düzey (n=185), orta düzey (n=461) ve ileri düzey (n=61) olarak 3 gruba ayrıldı. Grupların uzaktan eğitime yönelik tutumları Çevrimiçi öğrenme sistemleri kabul ölçeği, Çevrimiçi öğrenme tutum ölçeği ve Web tabanlı öğretim tutum ölçeği ile değerlendirildi. **Bulgular:** Gruplar uzaktan eğitime yönelik tutumları açısından karşılaştırıldığında; çevrimiçi öğrenme tutum ölçeği-uygulama etkililiği ve Web tabanlı öğretime karşı direnme alt boyut skoru hariç ($p<0.005$) tüm değerlendirme ölçeklerinin toplam ve alt boyut skorlarında anlamlı fark saptandı ($p\leq 0.005$). Gruplar arası karşılaştırmalar incelendiğinde, çevrimiçi öğrenme sistemleri kabul ölçeği toplam skorunda temel-orta düzey, temel -ileri düzey, orta-ileri düzey arasında ($p=0,000$); çevrimiçi öğrenme tutum ölçeği toplam skorunda temel-orta düzey, temel -ileri düzey arasında ($p=0,006$); Web tabanlı öğretimin etkililiği skorunda ise temel -ileri düzey arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,002$). **Tartışma ve Sonuç:** Yükseköğretim kurumlarının uzaktan eğitim sürecine geçtiği COVID-19 pandemi döneminde Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon öğrencilerinin bilgisayar kullanma becerilerinin yüksek düzeyde olmasının öğrencilerin uzaktan eğitime yönelik tutumlarını olumlu yönde etkilediği saptandı. COVID-19 pandemi sürecinde giderek yaygınlaşan uzaktan eğitime yönelik tutumu olumlu yönde etkilemek için sağlık bilimlerinde öğrenim gören öğrencilerin bilgisayar kullanma becerilerini arttırmaya yönelik eğitimler düzenlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Uzaktan eğitim, bilgisayar kullanma becerisi, COVID-19

Is Computer Skills Effective on Attitude to Distance Learning In Physical Therapy And Rehabilitation Students?

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to examine the effect of the computer skills of Pamukkale University, Physical Therapy and Rehabilitation School undergraduate students' attitudes towards distance education during the COVID-19 pandemic process. **Method:** A total of 707 undergraduate students enrolled in Pamukkale University, School of Physical Therapy and Rehabilitation in the spring term of 2019-2020 and in the fall term of 2020-2021, and accepted to participate were included. Students' computer skills and attitudes towards distance/online learning were questioned through the online form and students were divided into 3 groups according to their self-declared computer skills: basic level (n=185), intermediate level (n=461) and advanced level (n=61). Students' attitudes towards distance learning were evaluated with the Online Learning Systems Acceptance Scale, Online Learning Attitude Scale, Web-Based Instruction Attitude Scale. **Results:** There was a significant difference in the total and sub-dimension scores of all evaluation scales ($p \leq 0.005$), except for the effective participation subscale of Online Learning Attitude Scale and the to resist Web-Based Instruction score ($p < 0.005$). A significant difference was found between basic-intermediate level, basic-advanced level, intermediate-advanced level in total score of Online Learning Systems Acceptance Scale ($p=0.000$); basic-intermediate level, basic-advanced level in total score of Online Learning Attitude Scale ($p=0.006$), and basic-advanced levels in efficiency of Web-Based Instruction ($p=0.002$). **Discussion and Conclusion:** It was determined that Physical Therapy and Rehabilitation students' having a high level of computer skills had a positive effect on their attitudes towards distance education during the COVID-19 pandemic period, when higher education institutions transition to distance education. In order to positively affect the attitude towards distance education, which is becoming increasingly widespread during the COVID-19 pandemic process, computer skills training can be organized to increase the computer skills of students studying in health sciences.

Keywords: Distance education, computer skills, COVID-19

Giriş

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi dünya genelinde bütün eğitim sistemlerini etkileyerek geleneksel eğitim öğretim yöntemlerinde köklü değişikliklere neden olmuştur.¹ Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO), Birleşmiş Milletler İnsan Hakları Yüksek Komiserliği (OHCHR), Uluslararası Kızılhaç ve Kızılay Dernekleri (IFRC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) COVID-19 pandemisinde eğitim kurumlarındaki geçici kapanmayı takiben okullarda ve üniversitelerde iyi hazırlanmış, kabul edilebilir, uyarlanabilir ve herkes için erişilebilir eğitim ortamlarının sağlanması gerektiğini belirtmişlerdir.² Ayrıca UNESCO tarafından hazırlanan rapora göre, dünya genelinde 120'den fazla ülkede sağlık yetkililerinin tavsiyeleri göz önünde bulundurularak virüsün yayılım hızını en aza indirmek için eğitim kurumlarının kampüste yürütülen fiziksel dersleri askıya alınmış veya ertelenmiştir.³ Bu nedenle neredeyse tüm ülkeler, eğitim ve öğretim programlarını tamamen uzaktan öğrenme yöntemine uyarlamıştır.⁴ COVID-19 pandemi döneminde dersler uzaktan eğitim yöntemiyle sürdürülmeye başlanmış, sağlık alanındaki uygulamalı dersler iptal edilmiş veya yeniden düzenlenmiştir.⁵

Uzaktan eğitim, öğrencilerin ve öğretim elemanlarının fiziksel olarak aynı ortamda bulunmalarını gerektirmeyen, eğitim ve öğretimde zaman ve mekana bakılmaksızın bireylere bilgiye erişim özgürlüğü sunan bir eğitim yöntemidir.² Uzaktan eğitimde görsel medya, dijital içerikler, etkileşimli video araçları, grafikler veya web tabanlı etkileşim gibi bilgi ve iletişim teknolojilerinin kombinasyonuna dayanan bir öğrenme yaklaşımı kullanılmaktadır.⁶ Ancak uzaktan eğitimin, internet ve dijital cihazları kullanabilme becerisi, motivasyon kaybı, psikomotor ve duygusal becerilerde zorluk ve uzun süreli cihaz kullanımı ile ilişkili sağlık problemleri gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır.¹ Ancak bazı dezavantajlarına rağmen mevcut COVID-19 pandemi koşullarında uzaktan eğitim, eğitimde etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir.⁷ COVID-19 pandemisinin ardından uzaktan eğitimin rutin hale gelip gelmeyeceği

tartışılmakla birlikte, uzaktan eğitimin sürdürülebilirliği için bu eğitim modelinin temel gereksinimlerinin karşılanması önceliklidir.¹

Bilgisayar kullanım becerisi yüksek olan öğrencilerin uzaktan eğitim sürecine karşı bakış açılarının daha olumlu olabileceği,⁸ daha yüksek iletişim teknolojileri becerisine sahip öğrencilerin çevrimiçi eğitimden daha memnun oldukları bildirilmiştir.⁹ Covid-19 pandemi sürecinde uzaktan eğitim alan öğrenciler bilgisayar becerilerinin eksik olduğunu ve bilgisayar okuryazarlığı konusunda destek verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.¹⁰ Biz de çalışmamızda COVID-19 pandemi sürecinde Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu lisans öğrencilerinin bilgisayar kullanma becerilerinin uzaktan eğitime yönelik tutuma etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulunda 2019-2020 bahar dönemi ve 2020-2021 güz döneminde kayıtlı olan, çalışma hakkında bilgilendirilen ve online anketin başında ayrıntıları verilen yazılı bilgilendirilmiş onam formunu onaylayan 707 lisans öğrencisi ile gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan öğrenciler online araştırma formu aracılığıyla kendi beyan ettikleri bilgisayar kullanma becerilerini ve uzaktan/çevrimiçi öğrenmeye karşı tutumlarını sorgulayan anketleri doldurdu. Öğrenciler kendi beyan etmiş oldukları bilgisayar kullanma becerisine göre temel düzey, orta düzey ve ileri düzey olarak 3 gruba ayrıldı. Grupların uzaktan eğitime yönelik tutumları Çevrimiçi öğrenme sistemleri kabul ölçeği, Çevrimiçi öğrenme tutum ölçeği ve Web tabanlı öğretim tutum ölçeği ile değerlendirildi.

Çevrimiçi öğrenme sistemleri kabul ölçeği: Bu ölçek uzaktan eğitimde öğrenci memnuniyetini, algılanan kullanım kolaylığı ve teknoloji kabul modelinde algılanan yarar boyutları açısından değerlendirmektedir. 7'li Likert tipinde olan ölçek 2 alt boyuttan oluşmaktadır: Kullanım kolaylığı (2 madde, puan aralığı 2-14) ve Yarar (4 madde, puan aralığı 4-28) Toplam puan 6 ile 42 arasında değişmekte ve daha yüksek puan daha yüksek teknoloji kabulünü göstermektedir.¹¹

Çevrimiçi öğrenme tutum ölçeği: Bu ölçek üniversite öğrencilerinin çevrimiçi öğrenmeye yönelik tutumlarını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçek 4 alt boyuttan oluşmaktadır: Genel Kabul (puan aralığı 7-35), Bireysel Farkındalık (puan aralığı 6-30), Kullanışlılık (puan aralığı 3-15) ve Uygulama Etkililiği (puan aralığı 4-20). Toplam puan 20 ile 100 arasında değişmekte ve yüksek puan çevrimiçi öğrenmeye karşı olumlu tutumu göstermektedir.¹²

Web tabanlı öğretim tutum ölçeği: Öğrencilerin web tabanlı eğitime yönelik tutumlarını değerlendiren bir ölçektir. Ölçek 5'li Likert tipindedir (kesinlikle katılıyorum, katılıyorum, ne katılıyorum ne katılmıyorum, katılmıyorum, kesinlikle katılmıyorum) ve iki alt boyuttan oluşur: Web Tabanlı Öğretimin Etkililiği (17 madde, puan aralığı 17-85) ve Web Tabanlı Eğitime Karşı Direnme boyutu (9 madde, puan aralığı 9-45). Web Tabanlı Öğretimin Etkinliği boyutu web tabanlı eğitimin “eğitim ve öğretim etkililiğine” odaklanırken; Web Tabanlı Öğretime Karşı Direnme boyutu ise web tabanlı eğitimin dezavantajları ile ilgilidir ve bu konudaki olumsuz görüşleri yansıtır. Toplam puan 26-130 arasındadır ve yüksek puan web tabanlı öğretime karşı olumlu tutumun göstergesidir.¹³

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler (yaş) ortalama ± standart sapma, medyan (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler (cinsiyet, sınıf) sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığı yaratan grupları tespit etmek için yapılan Post-Hoc analizde varyanslar eşit ise Bonferroni, varyanslar eşit dağılmıyorsa Tamhane'in T2 testleri kullanıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis analizi ile bağımsız gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 707 lisans öğrencisi katıldı. 185 (145 kız, 40 erkek) öğrenci temel düzey, 461 (248 kız, 113 erkek) öğrenci orta düzey ve 61 (21 kız, 40 erkek) öğrenci de ileri düzey bilgisayar kullanma

becerisine sahip olduğunu bildirdi. Öğrencilerin 143'ü birinci sınıf, 178'i ikinci sınıf, 206'sı üçüncü sınıf ve 180'i dördüncü sınıfta idi (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin demografik bilgileri.

	Temel Düzey (n=185)		Orta Düzey (n=461)		İleri Düzey (n=61)	
	Min- Max	Ort±SS	Min- Max	Ort±SS	Min- Max	Ort±SS
Yaş	18-40	21,52±3,0	18-37	21,64±2,7	18-33	22,75±3,3
		5		2		3
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet						
Kız	145	78,4	248	75,5	21	34,4
Erkek	40	21,6	113	24,5	40	65,6
Sınıf						
1. Sınıf	43	23,2	90	19,5	10	16,4
2. Sınıf	51	27,6	115	24,9	12	19,7
3. Sınıf	53	28,6	136	29,5	17	27,9
4. Sınıf	38	20,5	120	26,0	22	36,1

Çevrimiçi öğrenme sistemleri kabul ölçeğinin kullanım kolaylığı ve yarar alt boyutları ve toplam puanında temel düzey ile orta ve ileri düzey, orta düzey ile ileri düzey arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,000) (Tablo 2).

Tablo 2. Öğrencilerin bilgisayar kullanma becerilerine göre çevrimiçi öğrenme sistemleri kabul ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması.

Çevrimiçi öğrenme sistemleri kabul ölçeği	Temel Düzey		Orta Düzey		İleri Düzey		p
	Ort±S	Med yan (min -max)	Ort±S	Med yan (min -max)	Ort±S	Med yan (min -max)	
Kullanım kolaylığı	7,85±3, 52	8 (2- 24)	9,21±3, 29	10 (2- 14)	11,90± 2,24	12 (5- 14)	0,000 ¹⁻ 2,1-3,2-3 ($\chi^2=68,5$ 4)
Yarar	12,81± 6,63	12 (4- 28)	14,99± 6,73	16 (4- 28)	18,92± 5,83	20 (4- 28)	0,000 ¹⁻ 2,1-3,2-3 ($\chi^2=37,8$ 5)
Toplam	20,65± 9,56	20 (6- 42)	24,20± 9,28	25 (6- 42)	30,82± 7,34	31 (10- 42)	0,000 ¹⁻ 2,1-3,2-3 (F=28,94 4)

F: Bağımsız Gruplar için Tek Yönlü Varyans Analizi, χ^2 : Kruskal Wallis Testi, ¹⁻²: temel düzey-orta düzey, ¹⁻³: temel düzey-ileri düzey, ²⁻³: orta düzey-ileri düzey

Çevrimiçi öğrenme tutum ölçeğinin genel kabul alt boyutunda ve toplam puanında temel düzey ile orta (p=0,001) ve ileri düzey (p=0,006) arasında; ölçeğin bireysel farkındalık (p=0,016) ve kullanışlılık (p=0,021) alt boyutlarında temel ve ileri düzey arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. Uygulama etkililiği alt

boyutunda ise bilgisayar kullanma becerisine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,165$) (Tablo 3).

Tablo 3. Öğrencilerin bilgisayar kullanma becerilerine göre çevrimiçi öğrenme tutum ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması.

Çevrimiçi öğrenme tutum ölçeği	Ort±SS	Temel Düzey		Orta Düzey		İleri Düzey		p	
		Medyan (min-max)		Medyan (min-max)		Medyan (min-max)			
Genel kabul	18,35±5,7	18 (7-31)	6	20,10±5,8	20 (7-35)	0	21,05±6,4	21 (7-35)	0,001 ¹⁻³ (F=7,550)
Bireysel farkındalık	13,89±6,5	13 (6-30)	6	14,87±6,5	14 (6-30)	8	16,62±6,8	16 (6-30)	0,016 ¹⁻³ (F=4,142)
Kullanışlılık (zaman-emek-maliyet)	8,58±3,51	9 (3-15)		9,19±3,39	9 (3-15)		9,89±3,54	(10 3-15)	0,021 ¹⁻³ (F=3,888)
Uygulama etkililiği (etkin katılım)	11,77±3,4	12 (4-20)	9	12,24±3,6	13 (4-20)	0	12,44±3,6	12 (4-19)	0,165 ($\chi^2=3,60$)
Toplam	52,58±17,	51 (20-94)	30	56,40±17,	56 (20-100)	39	60,00±18,	60 (20-93)	0,006 ¹⁻³ (F=5,230)

F: Bağımsız Gruplar için Tek Yönlü Varyans Analizi, χ^2 : Kruskal Wallis Testi, ¹⁻²: temel düzey-orta düzey, ¹⁻³: temel düzey-ileri düzey, ²⁻³: orta düzey-ileri düzey

Web tabanlı öğretim tutum ölçeği Web tabanlı öğretimin etkililiği alt boyutunda temel düzey ile ileri düzey arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$). Web tabanlı öğretime karşı direnme alt boyutunda ise bilgisayar kullanma becerisine göre farklılık yoktu ($p=0,165$) (Tablo 4).

Tablo 4. Öğrencilerin bilgisayar kullanma becerilerine göre öğrencilerin Web tabanlı öğretim tutum ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması.

Web tabanlı öğretim tutum ölçeği (WTÖ)	Ort±SS	Temel Düzey		Orta Düzey		İleri Düzey		p	
		Medyan (min-max)		Medyan (min-max)		Medyan (min-max)			
WTÖ'nün etkililiği	46,86±16,	48 (17-85)	07	49,92±15,	51 (17-85)	34	55,61±15,	52 (27-85)	0,002 ¹⁻³ ($\chi^2=12,$ 98)
WTÖ'ye karşı direnme	25,86±9,9	25 (9-45)	4	27,31±8,7	27 (9-45)	8	26,34±8,1	26 (11-45)	0,165 (F=1,80 9)

F: Bağımsız Gruplar için Tek Yönlü Varyans Analizi, χ^2 : Kruskal Wallis Testi, ¹⁻²: temel düzey-orta düzey, ¹⁻³: temel düzey-ileri düzey, ²⁻³: orta düzey-ileri düzey

Tartışma ve sonuç

COVID-19 pandemi sürecinde Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu lisans öğrencilerinin bilgisayar kullanma becerilerinin uzaktan eğitime yönelik tutuma etkisini incelemeyi amaçladığımız çalışmamızda bilgisayar kullanma becerisindeki artışın uzaktan eğitime yönelik tutumu olumlu yönde etkilediği ve Web tabanlı öğretim ve çevrimiçi öğrenme sistemleri kabulünü artırdığı saptandı.

Bilgisayar kullanıma konusundaki teknik beceri yetersizliği uzaktan öğrenme sürecini olumsuz etkileyen faktörler arasında yer almaktadır.¹⁴ Bilgisayar ve bilgi teknolojisi becerileri ile öğrencilerin teknoloji tabanlı öğrenme düzeyleri arasında potansiyel bir ilişki olabilir. Yüksek bilgisayar kullanma becerisine sahip olan öğrencilerin uzaktan eğitime dayalı öğrenmeyi daha çok özümstedikleri ve bilgisayar temelli öğrenme deneyimi ne kadar fazlaysa, teknoloji temelli öğrenmeye yönelik tutumlarının o kadar olumlu olduğu belirtildi.² COVID-19 salgınının yüksek öğretim öğrencilerinin yaşamına etkisinin araştırıldığı ve 62 ülkeden 30.383 öğrencinin dahil edildiği çalışmada bilgisayar becerilerinin eksikliğinin öğrencilerde daha yüksek iş yükü algısına neden olduğu ve öğrenme performanslarını etkilediği saptandı.¹⁵ Literatürdeki sonuçlar bilgisayar okuryazarlığının veya bilgisayar kullanma becerilerinin yüksek olmasının öğrencilerin uzaktan eğitime karşı tutumlarında olumlu etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Biz de Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon lisans öğrencilerinde bilgisayar kullanma becerilerindeki artışın uzaktan eğitime karşı tutumu olumlu yönde etkilediğini ve kabullenmeyi arttırdığını saptadık.

Eczacılık öğrencilerinde COVID-19 sürecindeki uzaktan eğitime yönelik tutumlarının araştırıldığı çalışmada, öğrencilerin %30'unun çevrimiçi ders yönetimi konusunda teknik eğitim ve desteğe ihtiyaç duydukları ve verilen bilgisayar destekli teknik eğitim ve kapsamlı teknik destek sayesinde %49,2'sinin uzaktan eğitime karşı olumlu tutumlar sergilediği belirtildi.⁴ Bilgisayar gibi teknolojik araçların teknolojiye dayalı öğrenmede etkili olmasını sağlamak için eğitim müfredatının önceden tanımlanmış ve iyi yapılandırılmış olması gerekmektedir.¹⁶ COVID-19 pandemi sürecindeki deneyimlerden yola çıkarak gelecekte ortaya çıkabilecek olan benzer durumlara hazırlıklı olmak için öğrenciler ve öğretim elemanlarının bilgisayar ve bilgi teknolojisi becerilerinin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Ayrıca COVID-19 pandemisinde bilgisayar temelli öğrenme tekniklerinin eğitim öğretim müfredatına zorunlu ders olarak eklenmesi de önerilmektedir.²

Bilgisayar kullanma becerisinin öğrenci beyanlarına göre belirlenmesi, objektif bir değerlendirme aracının kullanılmaması çalışmamızın limitasyonudur. Bununla birlikte Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon lisans öğrencilerinin büyük çoğunluğunun temel-orta düzeyde bilgisayar kullanma becerisine sahip olduğunu bildirmesi öğrencilerin bilgisayar ve bilgi teknolojisi kullanımı hakkında eğitime ihtiyaçlarının olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon lisans öğrencilerinin bilgisayar kullanma becerilerindeki artışın uzaktan eğitime karşı tutumu olumlu yönde etkilediği ve web tabanlı öğretim ve çevrimiçi öğrenme sistemleri kabulünü artırdığı saptandı. Bu nedenle öğrencilerin, COVID-19 pandemi sürecinde kullanımı giderek yaygınlaşan ve eğitim öğretim kesintisiz olarak sürdürülebilmesini sağlayan uzaktan eğitime yönelik tutumlarını ve kabulünü olumlu yönde etkilemek için bilgisayar kullanma becerilerini arttırmaya yönelik eğitimler düzenlenebilir.

Kaynaklar

1. Singh HK, Joshi A, Malepati RN, et al. A survey of E-learning methods in nursing and medical education during COVID-19 pandemic in India. *Nurse Educ Today*. 2021;99:104796. doi:10.1016/j.nedt.2021.104796
2. Al-Taweel FB, Abdulkareem AA, Gul SS, Alshami ML. Evaluation of technology-based learning by dental students during the pandemic outbreak of coronavirus disease 2019. *Eur J Dent Educ*. 2021;25(1):183-190. doi:10.1111/eje.12589
3. UNESCO, Education: from disruption to recovery. 2020. <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse>
4. Shawaqfeh MS, Al Bekairy AM, Al-Azayzih A, et al. Pharmacy Students Perceptions of Their Distance Online Learning Experience During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Survey Study. *J Med Educ Curric Dev*. 2020;7:2382120520963039. Published 2020 Oct 6. doi:10.1177/2382120520963039

5. Lapolla P, Mingoli A. COVID-19 changes medical education in Italy: will other countries follow?. *Postgrad Med J.* 2020;96(1137):375-376. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137876
6. Brumini G, Spalj S, Mavrincac M, Biočina-Lukenda D, Strujić M, Brumini M. Attitudes towards e-learning amongst dental students at the universities in Croatia. *Eur J Dent Educ.* 2014;18(1):15-23. doi:10.1111/eje.12068
7. Al-Balas M, Al-Balas HI, Jaber HM, et al. Distance learning in clinical medical education amid COVID-19 pandemic in Jordan: current situation, challenges, and perspectives [published correction appears in *BMC Med Educ.* 2020 Dec 16;20(1):513]. *BMC Med Educ.* 2020;20(1):341. Published 2020 Oct 2. doi:10.1186/s12909-020-02257-4
8. Rizun M, Strzelecki A. Students' Acceptance of the COVID-19 Impact on Shifting Higher Education to Distance Learning in Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6468. Published 2020 Sep 5. doi:10.3390/ijerph17186468
9. Batez M. ICT Skills of University Students from the Faculty of Sport and Physical Education during the COVID-19 Pandemic. *Sustainability.* 2021;13(4):1711. doi:10.3390/su13041711
10. Händel M, Bedenlier S, Gläser-Zikuda M, Kammerl R, Kopp B, Ziegler A. Do students have the means to learn during the coronavirus pandemic? Student demands for distance learning in a suddenly digital landscape. *PsyArXiv.* 1 July 2020. Web. doi:10.31234/osf.io/5ngm9
11. Ilgaz H. Uzaktan Eğitimde Teknoloji Kabulünün Ve Topluluk Hissinin Öğrenen Memnuniyetine Katkısı (Unpublished master's thesis) 2008.
12. Usta İ, Uysal Ö, Okur MR. Çevrimiçi Öğrenme Tutum Ölçeği: Geliştirilmesi, Geçerliği ve Güvenirliği. *Journal of International Social Research,* 2016;9(43):2215-2222.
13. Erdoğan Y, Bayram S, Deniz L. Web Based Instruction Attitude Scale: Explanatory And Confirmatory Factor Analyses. *Journal of Human Sciences,* 2007;4(2).
14. Lorenzo, G., A research review about online learning: Are students satisfied? Why do some succeed and others fail? What contributes to higher retention rates and positive learning outcomes. *Internet Learning,* 2015. 1(1): p. 5.
15. Aristovnik A, Keržic D, Ravšelj D, Tomaževic N, Umek L. Impacts of the COVID-19 pandemic on life of higher education students: A global perspective. *Sustainability* 2020;12(20):8438. doi:10.3390/su12208438
16. Oyewole BK, Animasahun VJ, Chapman HJ. A survey on the effectiveness of WhatsApp for teaching doctors preparing for a licensing exam. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231148. Published 2020 Apr 2. doi:10.1371/journal.pone.0231148

Presentation ID/Sunum No= 315

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Östrus Fazı Sırasında Fare Endometriyumunda MIWI ve MILI Ekspresyonu

Researcher Özlem Delibaş¹ , Prof. Dr. Serpil Ünver Saraydın¹

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
*Corresponding author: Serpil Ünver Saraydın

Özet

Uterus endometriyumu, östrus siklusu sırasında büyüme, farklılaşma, yeniden şekillenme/bozulma ve onarım dahil olmak üzere düzenli döngüsel değişikliklere uğrar. Endometriyumun morfolojik ve histolojik değişiklikleri, embriyonun başarılı implantasyonu için endometriyal reseptivitenin hazırlanması için gereklidir. Endometriyum, östrus siklusu sırasında hormonlar tarafından tetiklenen çeşitli sinyallere yanıt olarak dinamik bir şekilde düzenlenir. Bu dinamik değişimin östrojen ve progesteron gibi ovaryum steroid hormonları tarafından düzenlendiği bilinir. Hormonal düzenleniminin yanı sıra çok sayıda sinyal molekülünün komplike bağlantıları aracılığıyla da düzenlenir. Östrus siklusu sırasında uterustaki moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. PIWI-etkileşimli RNA (piRNA)'lar, germ hattında transpozonları susturarak genom bütünlüğünü sağlayan, PIWI ailesi proteinleriyle ilişkili küçük kodlamayan RNA'lardır. PIWI proteinleri, piRNA'ların biyogenezi ve fonksiyonu için gereklidir. Farede üç PIWI proteini tanımlanmıştır. Bunlar; MIWI (PIWIL1), MILI (PIWIL2) ve MIWI2 (PIWIL4)'dir. PIWI proteinlerini, piRNA'ları ve piRNA biyogenezinde rolü olan proteinleri içeren piRNA yolağı, transpozonları susturma yoluyla genom bütünlüğünü korur. Önceki çalışmalar piRNA'ların gametogenez, tümörjenez, epigenetik regülasyon, germ hattı gelişimi, transpozon susturma ve gen ekspresyonunun regülasyonunda önemli roller oynadığını göstermiştir. piRNA'ların biyogenezinde ve işlevinde yer alan PIWI proteinleri, piRNA'ların biyogenezi ve/veya doğru işleyişi için kritiktir. Birçok çalışma, piRNA yolağının gametogenez, fertilitte ve embriyonik gelişimde önemli bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. Dahası, bazı çalışmalar piRNA yolağının seks hormonları tarafından düzenlendiğini bildirmiştir. Çalışmamızda, östrus siklusunun östrus fazında fare uterus dokusunda MIWI ve MILI proteinlerinin ekspresyonu incelendi. Farelerin östrus siklusu vajinal smear aracılığıyla belirlendi. Östrus fazında toplanan uterus dokularında MIWI ve MILI proteinlerinin ekspresyonları immunofloresans boyama yöntemiyle gösterildi. Uterus endometriyumundaki MIWI ekspresyonu luminal epitel, glandular epitel ve kan damarlarında stromal hücrelere göre daha güçlü bir şekilde eksprese edildi. Östrojen, östrus fazında dramatik bir şekilde azaldığı için, bu sonuç MIWI'nin östrojen tarafından hassas bir şekilde düzenlendiğini düşündürmektedir. MILI'nin ekspresyonu ise östrus fazında luminal epitel yüzeyinde ve kan damarlarında belirlendi. Sonuç olarak, bulgularımız östrus siklusu sırasında MIWI ve MILI proteinlerinin ekspresyonunun uterus dokusunun yeniden şekillenmesinde olası bir rolleri olabileceğini düşündürmektedir ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: MIWI, MILI, Endometriyum, Östrus siklusu

Expression of MIWI and MILI in Mouse Endometrium During Estrus Phase

Abstract

Uterine endometrium undergoes regular cyclic changes including growth, differentiation, remodeling/breakdown during the estrous cycle. The morphological and histological changes of uterine endometrium are required for preparing endometrial receptivity for successful implantation of embryo. The endometrium is dynamically regulated in response to various signals triggered by hormones during the estrous cycle. It is known that this dynamic change is regulated by ovarian steroid hormones such as estrogen and progesterone. In addition to hormonal regulation, it is also regulated by the complicated networks of many signal molecules. The molecular mechanisms in the uterus during the estrous cycle is not fully understood. PIWI-interactingRNAs (piRNAs) are small non-coding RNAs associated with PIWI family proteins that provide genome integrity by silencing transposons in the animal germline. PIWI proteins are essential for the biogenesis and function of piRNAs. Three PIWI proteins have been identified in the mouse. These are MIWI (PIWIL1), MILI (PIWIL2) and MIWI2 (PIWIL4). The piRNA pathway, which includes PIWI proteins, piRNAs and proteins that have a role in piRNA biogenesis, can maintain genome integrity by transposon silencing. Previous studies have shown that piRNAs play important roles in gametogenesis, tumorigenesis, epigenetic regulation, germline development, transposon silencing, and regulation of gene expression. The PIWI proteins involved in the biogenesis and function of piRNAs are critical for the biogenesis and/or proper functioning of piRNAs. Many studies have revealed that piRNA pathway play an important role in gametogenesis, fertility and embryonic development. Moreover, some studies have reported that the piRNA pathway is regulated by sex hormones. In our study, the expression of MIWI and MILI proteins in mouse uterine tissue during estrus phase of the estrous cycle were investigated. The estrous cycle of the mice was determined by vaginal smear. Expressions of MIWI and MILI proteins in uterine tissues collected during estrus phase were demonstrated by immunofluorescence staining method. MIWI expression was more strongly expressed in the luminal epithelium, glandular epithelium and blood vessels than stroma cells in the endometrium of uterus. Because the estrogen is dramatically decreased at estrus phase, this result suggests that MIWI is sensitively regulated by estrogen. Expression of MILI was detected at the surface line of the luminal epithelium and blood vessels in the estrus phase. In conclusion, our findings suggest that the expression of MIWI and MILI proteins may have a possible role in the uterine tissue remodeling during the estrous cycle and more comprehensive studies are needed.

Keywords: MIWI, MILI, Endometrium, Estrous cycle

Giriş

Uterus, çoğu memelinin üremesi için önemli bir organdır. Endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Endometriyum, uterusun en aktif tabakasıdır ve luminal epitel (LE), glandular epitel (GE) ve stromadan oluşur. Endometriyum, östrus siklusu sırasında hormonlar tarafından tetiklenen çeşitli sinyallere yanıt olarak dinamik bir şekilde düzenlenir. Endometriyumun bu dinamik değişimi, östrojen (E2) ve progesteron (P4) gibi birkaç spesifik ovaryan steroid hormonlar tarafından düzenlenir (1-4). Endometriyum, östrus siklusu sırasında proliferasyon, farklılaşma, yeniden şekillenme/bozulma ve onarım dahil olmak üzere düzenli döngüsel değişikliklere uğrar. Bu yeniden şekillenme hormonal dengesizlikler, patojen maruziyeti ve yaşamın erken dönemlerinde östrojenlere maruz kalma dahil çevresel stresler tarafından bozulabilir ve bu da hastalık gelişmesine yol açabilir. Bu nedenle, östrus siklusu sırasında uterus dokusunun yeniden şekillenmesi ile ilişkili gen ekspresyon yollarının aydınlatılması önemlidir.

Endometriyal gen ekspresyonundaki faza özgü değişiklikler apoptozu, inflamasyonu, sinyal transdüksiyonunu, transkripsiyonu ve DNA onarımını etkilemektedir (5-7). Uterus, embriyo implantasyonuna hazırlanırken östrus siklusu sırasında birçok hormona bağlı morfolojik ve fonksiyonel değişikliğe uğrar. Farelerde östrus siklusu 4-5 gün sürer ve dört farklı aşama; diöstrus, proöstrus, östrus ve metaöstrus içerir. Östrojen, proöstrus gününde saat 11:00 civarında zirve yapar, ardından daha sonra o gün akşamı progesteron, lüteinize hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) dalgalanması izlenir.

Ertesi gün östrus sırasında yaklaşık saat 04:00 civarında ovulasyon meydana gelir. Metöstrus ve diöstrus fazları östrojen seviyelerinin düşüklüğü ile karakterizedir (8). Östrus siklusu sırasında uterus gen ekspresyonunda büyük değişiklikler meydana gelir. Fakat, bu değişikliklerle ilgili mevcut bilgiler sınırlıdır. Önceki çalışmalar diöstrus fazına göre östrusda, bunlardan birkaçı immün fonksiyon, proteinaz ve hücre döngüsü genleri olmak üzere farklı ekspresyon gösteren 61 fare geni belirlenmiştir (9). Diğer yapılan çalışmalarda da, östrus siklusu sırasında, sirkadiyen saat genleri ve implantasyonla ilişkili bazı özgün genlerin ekspresyonundaki değişiklikler incelemiştir (10-13).

PIWI-etkileşimli RNA (piRNA)'lar, germ hattında yer değiştirebilen (transposable) elementleri/transpozonları susturarak genom bütünlüğünü koruyan, PIWI ailesi proteinleriyle ilişkili, 21-32 nükleotid uzunluğunda küçük kodlamayan RNA'lardır (14). PIWI proteinleri, piRNA'ların biyogenezi ve fonksiyonu için gereklidir. Farede üç PIWI proteini tanımlanmıştır. Bunlar; MIWI (PIWIL1), MILI (PIWIL2) ve MIWI2 (PIWIL4)'dir. PIWI proteinlerini, piRNA'ları ve piRNA biyogenezinde rolü olan proteinleri içeren piRNA yolağı, transpozon aktivitesini baskılayarak genom bütünlüğünü korur. Önceki çalışmalar piRNA'ların gametogenez, tümörjenez, epigenetik regülasyon, germ hattı gelişimi, transpozon susturma ve gen ekspresyonunun regülasyonunda önemli roller oynadığını göstermiştir. piRNA'ların biyogenezinde ve işlevinde yer alan PIWI proteinleri, piRNA'ların biyogenezi ve/veya doğru işleyişi için kritiktir. Birçok çalışma, piRNA yolağının gametogenez, fertilitate ve embriyonik gelişimde önemli bir rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (14, 15). Ek olarak, yapılan çalışmalarda hipofizer-gonadal aksın steroidlerinin piRNA yolağını düzenleyebildiği ve Piwi genlerinin hormondan etkilenebileceğini gösterdi (16,17).

Bu çalışmada, PIWI proteinlerinden olan MIWI ve MILI'nin östrus fazı sırasında fare uterusundaki ekspresyonunu incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Doku Örneklerinin Toplanması

Çalışmamızda kullanılan 6 ile 8 haftalık 6 adet Swiss Albino cinsi dişi fare Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Deneysel hayvanları laboratuvarından temin edilmiştir. Deneysel süresince hayvanlara yeterli (ad libitum) su ve pellet yem verilmiştir. Temin edilen hayvanlar gruplar halinde normal oda sıcaklığında (24°C) laboratuvarında barındırılmış ve beslenmiştir. Swiss Albino cinsi dişi farelerin östrus siklusları vajinal smear aracılığıyla belirlenmiştir. Östrus fazındaki hayvanların uterus dokuları toplanmıştır. Toplanan uterus dokuları taze %4'lük paraformaldehit solüsyonu ile 4°C 'de 24 saat fikse edilmiştir. Fiksasyon işleminden sonra rutin histolojik doku takibi yapılmış ve paraffin doku blokları elde edilmiştir.

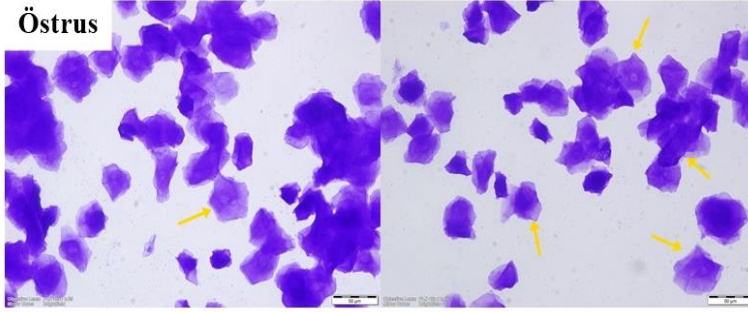
İmmüno Floresan Boyama

Paraffin bloklardan alınan 3µm kalınlıktaki doku kesitleri poli-L-lizin kaplı lamlar üzerinde toplandı ve gece boyunca 56°C'de inkübe edildi. Daha sonra, ksilol içinde deparafinizasyon ve aşamalı etanol serilerinden geçirilip rehidrasyonun ardından, kesitler damıtılmış suda yıkandı. Antijen geri kazanımı, MIWI için Tris-EDTA tamponu (pH: 9.0) ve MILI için sodyum sitrat tamponu (pH: 6.0) kullanılarak mikrodalgada gerçekleştirildi. Kesitler, oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu ve daha sonra Tween-20'li fosfat tamponlu salin (PBS-Tween-20) içerisinde yıkandı. Oda sıcaklığında 30 dakika metanol içinde % 3 hidrojen peroksit kullanılarak hazırlanan solüsyonla endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Yıkamadan sonra kesitler, oda sıcaklığında 30 dakika süreyle bloklama solüsyonu (SuperBlock, Sky Tech Lab, ABD) ile inkübe edildi. Fazla bloklama solüsyonu alındıktan sonra kesitler, MIWI (Abcam, ab12337) antikoru (1:100 dilüsyon) ve MILI (Santa Cruz Biotechnology, sc-377347) antikoru (1:100 dilüsyon) ile 4°C'de nemlendirilmiş bir ortamda gece boyunca inkübe edildi. Daha sonra kesitler yıkandı ve oda sıcaklığında 1 saat sekonder antikor ile inkübe edildi. Ardından kesitler yıkandı ve oda sıcaklığında 10 dakika süreyle DAPI (Sigma, ABD) ile nükleer boyama yapıldı. Yıkandıktan sonra, kesitler kapatma solüsyonu ile kapatıldı ve bir floresan mikroskopu (Biological Research Microscope BX51; Olympus, Tokyo, Japan) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular ve Tartışma

Vajinal Smear Değerlendirmesi

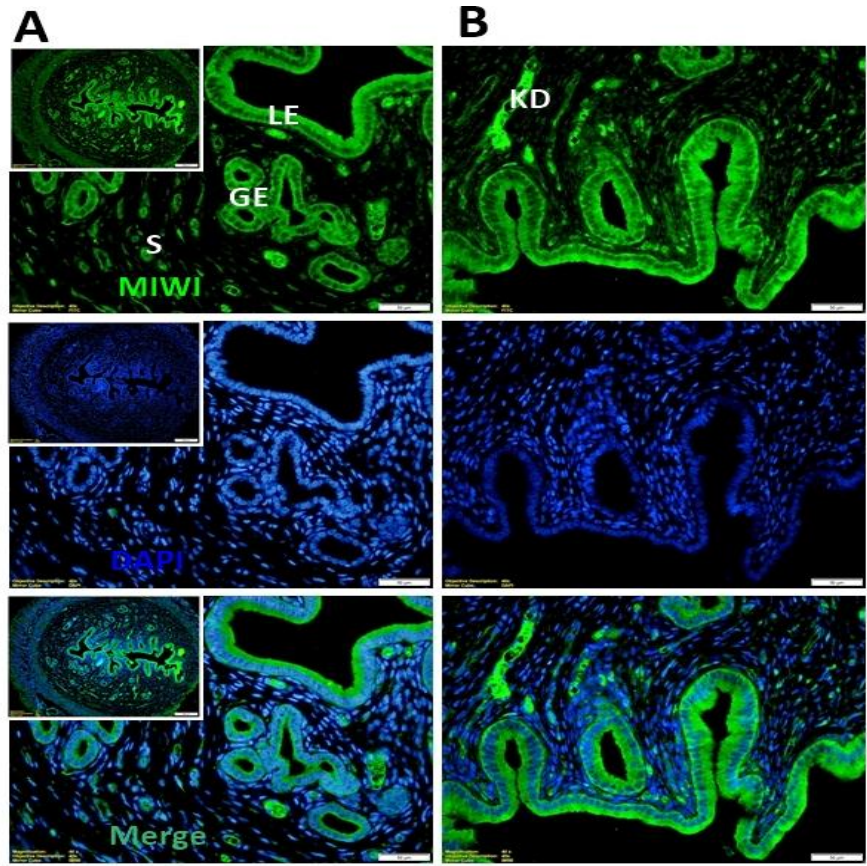
Östrus siklusu sırasında seks steroid hormonlarının siklik değişimleri vagina epitelinin histolojik görünümünde değişiklikler meydana getirir. Çalışmamızda östrus siklusunu belirlemek için vajinal smear ile sitolojik inceleme yaptık. Vajinal smear de epitel hücreleri, kornifiye epitel hücreleri ve lökositlere bakarak östrus siklusunun hangi fazda olduğunu belirledik. Farelerden aldığımız vajinal smearlerden elde ettiğimiz görüntümüzde (Şekil 1.), literatürle uyumlu bir şekilde (18), östrus fazının sitolojik incelemesinde kornifiye epitel hücreleri bulunmaktaydı ve bu hücreler çoğunlukla kümeler halinde görülmekteydi.



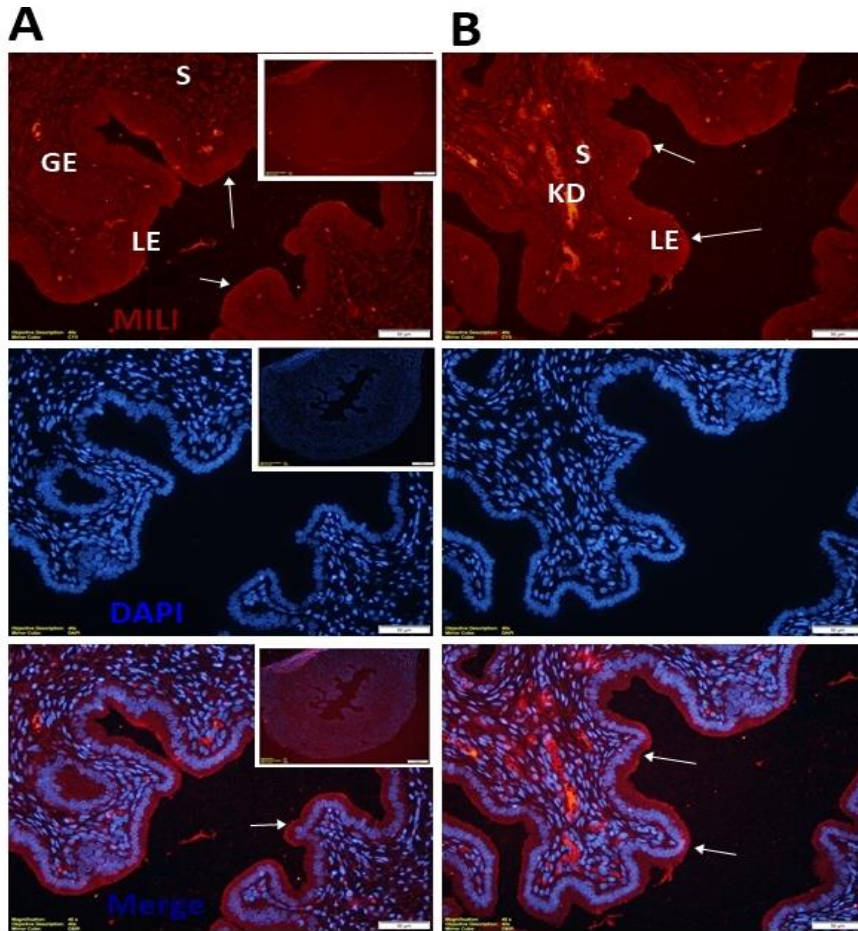
Şekil 1. Farede östrus fazında alınan vajinal smear sitolojisi. Kornifiye epitel hücre kümeleri görülmektedir (Sarı ok). (Methylene blue boyaması, 40x büyütme)

Östrus Fazında MIWI ve MILI Lokalizasyonu ve Ekspresyonu

MIWI ve MILI' nin uterustaki lokalizasyonu ve ekspresyonunu immüno Floresan boyama ile gösterdik. İmmüno Floresan görüntülerimiz, MIWI'nin luminal epitel, glandular epitel ve kan damarlarında stromal hücrelere göre daha güçlü ekspresyonunun olduğunu gösterdi (Şekil 2 A ve B). MILI'nin ekspresyonunu ise luminal epitel yüzeyinde ve kan damarlarında belirledik (Şekil 3 A ve B). Endometriyum östrus siklusu boyunca dinamik olarak düzenlenir. Endometriyumun proliferasyonu ve farklılaşması, iki major ovaryum hormonu E2 ve P4 tarafından kontrol edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki E2 seviyelerinin proöstrus aşamasında arttığı ve ardından östrus aşamasında azaldığı, P4'un östrustan sonra yükselmeye başladığı ve diöstrusta pik yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca, E2 uterus hücre proliferasyonunu ve P4'ünde hücre farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir (19, 20, 21). Ek olarak, E2 ve P4'ün çeşitli sinyal faktörlerini düzenlediği birçok çalışma ile gösterilmiştir (22-25). Östrojenin, östrus fazında dramatik bir şekilde azalması, bize uterustaki MIWI ekspresyonunun östrojen tarafından hassas bir şekilde düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar, E2'nin MIWI ve MILI'nin ekspresyonunu baskıladığını ve piRNA yolağının hem östradiol ve hem de gonadotropinler aracılığıyla düzenlendiğini göstermiştir (17, 26, 27).



Şekil 2. Östrus fazında fare uterus dokusunda MIWI immunolokalizasyonu. LE, luminal epitel; GE, glandular epitel; S, stroma; KD, Kan damarı.



Şekil 3. Östrus fazında fare uterus dokusunda MILI immunolokalizasyonu. LE, luminal epitel; GE, glandular epitel; S, stroma; KD, Kan damarı. Luminal epitel yüzeyi (ok).

Sonuç olarak, MIWI ve MILI'nin ekspresyonu uterusun yeniden şekillenmesi sırasında bir role sahip olabileceklerini düşündürmektedir. Ayrıca uterusu ekspresyonlarının hormonal bir düzenleniminin olabileceği düşünülmektedir ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Martín J, Domínguez F, Avila S, et al. Human endometrial receptivity: gene regulation. *J Reprod Immunol.* 2002;55(1-2):131-139.
2. Riesewijk A, Martín J, van Os R, et al. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. *Mol Hum Reprod.* 2003;9(5):253-264.
3. Hu J, Gray CA, Spencer TE. Gene expression profiling of neonatal mouse uterine development. *Biol Reprod.* 2004;70(6):1870-1876.
4. Huang CC, Orvis GD, Wang Y, Behringer RR. Stromal-to-epithelial transition during postpartum endometrial regeneration. *PLoS One.* 2012;7(8):e44285..
5. Ponnampalam AP, Weston GC, Trajstman AC, Susil B, Rogers PA. Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(12):879-893.
6. Critchley HO, Robertson KA, Forster T, Henderson TA, Williams AR, Ghazal P. Gene expression profiling of mid to late secretory phase endometrial biopsies from women with menstrual complaint. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2): 406.e1-16.
7. Punyadeera C, Dassen H, Klomp J, et al. Oestrogen-modulated gene expression in the human endometrium. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(2):239-250.
8. Knobil E, Neill JD. *The Physiology of Reproduction.* New York: Elsevier; 2006.
9. Tan YF, Li FX, Piao YS, Sun XY, Wang YL. Global gene profiling analysis of mouse uterus during the oestrous cycle. *Reproduction* 2003;126:171-182.
10. Lee DS, Yanagimoto Ueta Y, Xuan X, Igarashi I, Fujisaki K, Sugimoto C, Toyoda Y, Suzuki H. Expression patterns of the implantation-associated genes in the uterus during the estrous cycle in mice. *J Reprod Dev* 2005;51:787-798.
11. Lee GS, Jeung EB. Uterine TRPV6 expression during the estrous cycle and pregnancy in a mouse model. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E132-138.
12. Nakamura TJ, Sellix MT, Kudo T, Nakao N, Yoshimura T, Ebihara S, Colwell CS, Block GD. Influence of the estrous cycle on clock gene expression in reproductive tissues: effects of fluctuating ovarian steroid hormone levels. *Steroids* 2010;75:203-212.
13. Salgado RM, Capelo LP, Favaro RR, Glazier JD, Aplin JD, Zorn TM. Hormone-regulated expression and distribution of versican in mouse uterine tissues. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:60.
14. Ramat A, Simonelig M. Functions of PIWI Proteins in Gene Regulation: New Arrows Added to the piRNA Quiver. *Trends Genet.* 2021;37(2):188-200.
15. Russell SJ, LaMarre J. Transposons and the PIWI pathway: genome defense in gametes and embryos. *Reproduction.* 2018;156(4):R111-R124.
16. Wen X, Wang D, Li X, et al. Differential expression of two Piwil orthologs during embryonic and gonadal development in pufferfish, *Takifugu fasciatus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2018;219-220:44-51.
17. Wang H, Wang B, Liu J, et al. Piwil1 gene is regulated by hypothalamic-pituitary-gonadal axis in turbot (*Scophthalmus maximus*): A different effect in ovaries and testes. *Gene.* 2018;658:86-95.
18. Vidal JD, Filgo AJ. Evaluation of the Estrous Cycle, Reproductive Tract, and Mammary Gland in Female Mice. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2017;7(4):306-325.
19. Miller BH, Takahashi JS. Central circadian control of female reproductive function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;4:195.
20. McLean AC, Valenzuela N, Fai S, Bennett SA. Performing vaginal lavage, crystal violet staining, and vaginal cytological evaluation for mouse estrous cycle staging identification. *J Vis Exp.* 2012;(67):e4389.

21. Jang H. Regulation of Cyclic AMP-Response Element Binding Protein Zhangfei (CREBZF) Expression by Estrogen in Mouse Uterus. *Dev Reprod.* 2018;22(1):95-104.
22. Altmäe S, Martínez-Conejero JA, Salumets A, Simón C, Horcajadas JA, Stavreus-Evers A. Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Mol Hum Reprod.* 2010;16(3):178-187.
23. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2012;18(12):1754-1767.
24. Choi Y, Kim HR, Lim EJ, et al. Integrative Analyses of Uterine Transcriptome and MicroRNAome Reveal Compromised LIF-STAT3 Signaling and Progesterone Response in the Endometrium of Patients with Recurrent/Repeated Implantation Failure (RIF). *PLoS One.* 2016;11(6):e0157696.
25. Rosario GX, Cheng JG, Stewart CL. Gene expression analysis in the compartments of the murine uterus. *Differentiation.* 2016;91(4-5):42-49.
26. Yang, X., Yue, H., Ye, H., Shan, X., Xie, X., Li, C. Identification and characterization of two piwi genes and their expression in response to E2 (17 β -estradiol) in Dabry's sturgeon *Acipenser dabryanus*. *Fisheries Science* 2020;86(2):307-317.
27. Zhao C, Zhu W, Yin S, et al. Molecular characterization and expression of Piwil1 and Piwil2 during gonadal development and treatment with HCG and LHRH-A₂ in *Odontobutis potamophila*. *Gene.* 2018;647:181-191.

Presentation ID/Sunum No= 344

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pseudomonas Aeruginosa (PA01) Suşunun Değişik Isı ve Değişik Üreme Fazlarında Housekeeping Gen Anlatımı Düzeyleri

Gacar G.^{1,2*}, Vahaboğlu M.H.³, Yusufoglu S.^{1,4}

¹ Kök Hücre ve Gen Terapileri Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye.

² Kök Hücre ABD, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye.

³ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴ Biyoloji ABD, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, Türkiye.

*Sorumlu Yazar

Telefon numarası: 0090 262 303 4927 – 0090 262 303 4947

Elektronik posta : gulcingacar@gmail.com

Adres: Kocaeli Üniversitesi Umuttepe Yerleşkesi Tıp Fakültesi Semahat Aracı Onkoloji Palyatif Bakım Merkezi
Yanı Kök Hücre Yeni Binası Kat 3 PK: 41380 İzmit/Kocaeli/ TÜRKİYE

Gülçin Gacar ORCID : 0000-0003-2960-6826

Mustafa Haluk Vahaboğlu ORCID: 0000-0001-8217-1767

Sema Yusufoglu ORCID: 0000-0003-3117-388X

Özet

P. aeruginosa PA01 standart kökeninin ve dört ayrı hastaneden elde edilmiş dört P. aeruginosa klinik kökeninin 8 housekeeping geni 37 ve 42 derecelerde Brain-Heart Infusion, Mueller-Hinton ve Tryptic Soy Broth sıvı besi yerlerinde ve ayrıca dört değişik NaCl yoğunluğunda mRNA anlatımları açısından gerçek zamanlı PZR deneyi ile ölçüldü. Amaç değişen koşullara karşın anlatımı en istikrarlı genleri seçmek ve mRNA anlatımları açısından bağıl nicelik kıyaslaması yapmayı hedefleyen gelecek çalışmalarda bu istikrarlı genlerin gerçek zamanlı PZR deneylerinde iç kontrol olarak kullanımını önermektir. Bu amaçla PA01 genomundan Oligo 5.0 programı yardımı ile proC, fabD, rpoD, rpoS, oprB, rodA, rpoB ve fonksiyonu bilinmeyen gen x1 seçilerek bunları hedef alan primer dizileri belirlendi. Total RNA izolasyonu asit-fenol guanidine metodu ile izole edilip Random Hexamer Primerleri aracılığı ile cDNA ya çevrildi. Deneyler 570C derece annealing ısısı kullanılarak ve SYBR Gren I boyasının ışınma miktarları 840C da ölçülerek yapıldı. Deneylerde elde edilen “Crossing Point” değerleri Bestkeeper ve NCSS programları aracılığı ile istikrarlılık ve birbirleri ile uyum açısından değerlendirildi. proC ve rpoD genleri hem PA01 standart köken için hem de dört klinik izolat için en istikrarlı ve birbirleri ile uyumlu genler olarak bulundu. Bu genlerin P. aeruginosa ile yapılacak bağıl nicel kıyaslama amaçlayan gerçek zamanlı PZR deneylerinde iç kontrol olarak kullanılmalrı önerildi.

Anahtar Kelimeler: P.aeruginosa, İç kontrol, Housekeeping gen, mRNA, Gerçek zamanlı PZR

1.Genel Bilgi

Pseudomonaslar, her türlü ortamda bulunabilen fırsatçı patojenlerdir. Minimal besin gereksinimleri, geniş bir ısı aralığında üreyebilmeleri, çeşitli antibiyotiklere ve dezenfektanlara karşı dirençli olmaları

önemli ayırıcılardır. *P. aeruginosa*, küçük bazen ikişerli, bazen zincir oluşturacak gibi fakat çoğu kez tek tek görülen sporsuz, uçlarındaki tek, nadiren 2-3 adet kirpikleri ile çok hareketli, düz yaygın koloni oluşturan gram negatif basillerdir. Her besiyerde (McConkey dahil) ürerler. Optimal 37°C'de olmak üzere oda derecesinde ve 42°C'de de üreyebilirler. Kültürlerinde tatlımsı, aromatik meyve, olgun üzüm ya da trimetilamin kokusuna benzer bir özel koku oluştururlar. *P. aeruginosa* kökenlerinin çoğu mavi yeşil bir hücre dışı pigment olan piyosiyenin yaparak üredikleri ortamı bu renklere boyarlar. Bu pigment yalnız aerop ortamda oluşur. Bu pigmenti başka hiçbir bakteri oluşturmadığından, görülmesinin tanıda önemi büyüktür. *P. aeruginosa*'nın bazı kökenleri başka pigmentler de oluşturabilirler. Bunlar pyoverdin ve pyomelanindir. *Burkholderia mallei* dışındaki diğer *Pseudomonas*lar hareketlidir. Hareketlerini tek polar flagella aracılığı ile sağlarlar. Bazı suşlar iki ya da üç flagella (Brooks et al, 1998) taşır.

Pseudomonas'lar toprakta, çürüyen organik maddelerde, bitkilerde, suda, nemli ortamlarda, yiyeceklerde, lavabo, tuvalet, solunum ve diyaliz cihazlarında, dezenfektanlarda yaşayabilen ve besin ihtiyaçlarının basit olması nedeniyle her yerde kolaylıkla üreyebilen mikroorganizmalardır (Acharya and Paterson, 2005). Yatan hastalar ve bağışıklık sistemi zayıf kişiler hariç, normal florada kalıcı taşıyıcılık riski düşüktür. Bu enfeksiyonlarda mortalitenin yüksekliği, konak direncinin azalmasına, etkenin antibiyotiklere karşı direncine ve bakteriye ait enzim ve toksinlere bağlıdır. Karbon ve nitrojen kaynağı olarak pek çok organik maddeyi (glukoz, riboz ve glukonat gibi birkaç karbonhidratı) kullanırlar ve bazı türler eser miktarda besin kullanarak suda bile yaşayabilir. *Pseudomonas* türleri, virulansını artıran pek çok toksin, yapısal eleman ve enzime sahiptir. Bu da onlara pek çok antibiyotiğe karşı direnç kazandırır. *Pseudomonas* ve ilgili mikroorganizmalar bitkilerin, hayvanların ve insanların fırsatçı patojenleridir. Özellikle insanlarda enfeksiyonlara yol açan fırsatçı türler; *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas stutzeri*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Pseudomonas putrefaciens*'tir. Sadece *Burkholderia mallei* ve *Burkholderia pseudomallei* insanlarda spesifik hastalık oluşturur. Klinik olarak en önemli olan bakteri *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Aynı zamanda en iyi karakterize edilen *Pseudomonas*'tır. *P. aeruginosa* nemli ortamlarda rahatça yaşayabilmesi ve serbest yaşayan bakteri olması nedeniyle de önem taşımaktadır (Venezia et al. 2005).

Pek çok antibiyotiğe karşı direnci vardır ve tedavi sırasında daha da fazla direnç geliştirebilir. Pek çok direnç mekanizması tanımlandığı halde, en ilginç olanı porin proteinlerinin mutasyonu sonucu meydana gelen dirençtir. *Pseudomonas* hücrelerine antibiyotiklerin penetrasyonu dış membran porlarından olur. Porların çeperini oluşturan proteinlerin değişimi ile kanaldan geçiş kısıtlanır ve pek çok antibiyotiğe direnç gelişir. Ayrıca kromozoma bağımlı veya edinilmiş çeşitli β - laktamazların üretilmesi ile β -laktam antibiyotikleri (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler) etkisizleştirir (Murray et al. 2002).

İnsanlarda akciğer enfeksiyonlarına, primer deri enfeksiyonlarına, üriner sistem enfeksiyonlarına, kulak ve göz enfeksiyonlarına, bakteremi ve endokardite sebep olurlar. Ayrıca gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve iskelet kası enfeksiyonlarında da görülür. Enfeksiyonların pek çoğunun oluşumunda altta yatan sebepler: Organizmanın nemli, rutubetli yerlerde yaşaması, konak savunmasından kaçması, kutanöz travma, antibiyotik kullanımı veya nötropeni ile normal floranın bozulmasıdır (Murray et al. 2002).

Laboratuarlarda, *P. aeruginosa* basit besin gereksinimleri nedeniyle kanlı agar ve MacConkey agar gibi besi yerlerinde kolaylıkla ürer ve zorunlu aeroptur (Forbes et al. 2002). Koloni morfolojisi (koloni büyüklüğü, hemolitik aktivite, pigmentasyon, koku) seçilen hızlı biyokimyasal testlerle karşılaştırılır, örneğin pozitif oksidaz testi. *P. aeruginosa* hızlı ürer, yaygın yassı koloniye sahiptir, β hemoliz yapar, yeşil pigmentasyonu vardır (mavi piyosiyenin ve sarı fluorescein), kokusu tatlı üzüm kokusuna benzer. *P. aeruginosa*'nın kesin tanımı oldukça kolay olmasına rağmen, diğer *Pseudomonas*ların tanımlanması için ek fizyolojik testler gereklidir. Biyokimyasal profili, antibiyotik labillik kalıbı, faj tipi, piyosin üretimi, serolojik tiplendirme, DNA'nın ya da rRNA'nın moleküler yapısı sınıflandırma için kullanılmaktadır (Forbes et al. 2002).

Tedavilerinde ise antibiyotik tedavisi kolay olamamaktadır çünkü bakteri ya çoğu antibiyotiğe karşı dirençlidir ya da enfeksiyonu olan bağışıklığı baskılanmış hastalar tedaviye cevap vermezler. Öte yandan duyarlı suşlar da tedavi sırasında dirençli hale gelebilir. İlaç kombinasyonları ; özellikle antipseudomonal β - laktam ile birlikte aminoglikozid veya florokinolon kullanmak tedavide etkili olabilir. Çünkü iki antibiyotiklerin birlikte kullanılmasıklinik etkiyi arttıracak ve dirençli suşların oluşumunu engelleyecektir (Venezia et al., 2005). *Pseudomonas*'ları hastane ortamından yok etmeyi denemek pratik olarak mümkün

değildir. Etkili bir enfeksiyon kontrolü için solunum ekipmanı ve diyaliz cihazlarının bulaşından olabildiğince korunması ve hasta ve sağlık personeli arasındaki çapraz geçişin önlenmesi gereklidir. Normal floranın baskılanmaması ve dirençli *Pseudomonas*'ların ürememesi için geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımının engellenmesi önerilir (Murray et al. 2002).

Yapılan bu çalışmanın amacında ise *P. aeruginosa* (PAO1) suşunun değişik ısı ve değişik üreme fazlarında seçilmiş HK gen anlatımı düzeylerini ölçerek hangi genlerin daha istikrarlı olduğunu araştırmaktır. Çünkü; protein sentezinin temelini oluşturan mRNA hücre fonksiyonlarının önemli bir parçasıdır. Genetik kod ile protein sentezi arasında köprü görevi görür ve genlerin fonksiyonlarının araştırılmasında önemli bir aşamayı oluşturur (Zamorano et al. 1996). Bu alanda en duyarlı ve en kolay yöntem nicel Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR)'dur (Pfaffl MW., 2001). Genlerin fonksiyonunu araştırmak için çalışılan bağıl niceliktir ve bu da iki ya da daha çok örneğin belli genlerinin birbirlerine göre farklılıklarını ifade eder (Bustin, 2000). Böylece tedavinin gen üzerindeki etkisi araştırılır. Bu çalışmalarında genellikle housekeeping (HK) genler değişen koşullarla ekspresyonları değişmeyen genlerdir ve iç kontrol olarak kullanılır. Fakat HK genlerin değişen koşullardaki ekspresyon düzeyleri farklılıklar gösterebilmektedir. Bunun için değişen koşullarda en istikrarlı HK genlerin tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır.

2. Materyal ve Metodlar

2.1. Bakteriler

Deneylerde standart *P. aeruginosa* kökeni (PAO1) ve ülkemizin farklı bölgelerinde yoğun bakım servislerinde hastalardan elde edilmiş dört adet suş kullanılmıştır. *P. aeruginosa* PAO1 Tilo Kohler tarafından gönderilmiş ve laboratuvarımızda bulunan bir kökendir (Kohler et al., 1997). Diğer dört klinik izolat ise otomatik sistemlerle tanımlamaları yapılarak bir başka çalışma için laboratuvarımıza gönderilmiş suşlardan oluşan koleksiyondan seçilmiştir (Kolayli et al., 2005). Bu bakteriler ayrıca laboratuvarımızda klasik metotlarla tekrar tanımlanarak doğrulanmıştır.

2.2. Bakteri tanımlanması

2.2.1. Kültür

İncelenecek bakteri kanlı agara (%5-7 koyun kanlı), EMB besi yerine ve Mueller Hinton agara ekilmiş, 37°C' de 18 saatlik inkübasyon sonrası bakteri kolonileri incelenmiştir. Kanlı agarda beta hemoliz yapan, EMB besi yerinde laktoz negatif ve tercihen MH agarda pigmentasyon gösteren koloniler, Gram boyama, katalaz ve oksidaz testleri ve KOH testi ile doğrulanmıştır. Gram negatif, katalaz ve oksidaz pozitif olanlar için biyokimyasal tanımlama testleri uygulanmıştır (Forbes et al. 2002).

2.2.2. Gram boyama

Üç eriyik ve bir zıt boya kullanılmış, lam üzerine tespit edilmiş preparatlar 2 dakika Jansiyen moru veya kristal moru ile boyanmış, saf su ile yıkanıp 2 dakika lugol eriyiğinde bekletilmiş ve % 96'lık etil alkol ile renksizleştirilmiştir. Gram pozitif bakteriler, önceden aldıkları boyayı alkolün etkisi ile bırakmazlar ve dolayısı ile mor renkte boyalı kalırlar. Gram negatif bakteriler ise alkol ile aldıkları boyayı bırakarak renksizleşirler. Bu bakterileri görünür hale getirmek için 30 saniye zıt boya eriyiği uygulanmıştır (sulu fuksin) (Forbes et al. 2002). Gram negatifler bu boya ile kırmızı renk alırlar. Sonuçta distile su ile yıkanan preparat havada kurumaya bırakılmış ve daha sonra immersiyon objektifi (x1000'lik büyütme) ile incelenmiştir ve kırmızı, çomak şeklinde bakteriler gözlemlenmiştir.

2.2.3. KOH testi

Saf kültürden alınan örnek bir damla %3' lük KOH ile karıştırılmış, Gram negatif bakterilerin hücre duvarı parçalandığı için bakteri DNA' sı ortaya çıkmış ve uzama meydana gelmiştir (Forbes et al. 2002).

2.2.4. Oksidaz testi

%1'lik tetra methyl-p-phenilene diamine hidroklorid ile sitokrom oksidaz olumlu bakteriler mor-mavi-siyah renk verdiler (Forbes et al. 2002).

2.2.5. Glukoz ve laktoz fermentasyonu ve oksidasyonu

Saf kültürden Triple Sugar Iron Agar besi yerine ekim yapılmış, iğne öze ile saf kültürden alınan örnekten önce besi yerinin yatık kısım yüzeyine bir çizgi ekimi, sonra dip kısma bir batırma ekimi yapılmıştır. Sonra tüpler 35°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. TSI besi yeri glukozdan asit ve gaz oluşumunu, sukroz ve laktoza etkiyi, H₂S oluşmasını incelemede değer taşır. Besi yerinde bulunan fenol kırmızısı ayırıcı asit ortamda sarıya dönüşür. Glukoz fermentasyonu nedeni ile dip kısımda sarı renk, gaz oluşumundan gaz kabarcıkları, laktoz ve/veya sukroza etki halinde besi yerinin yatık kısmında sarı renk, H₂S oluşumunda, miktarına göre az ya da çok siyahlanma görülür. *P. aeruginosa* yatık kısımda alkali, dik kısımda alkali reaksiyon oluşturur (Forbes et al. 2002).

2.2.6. Katalaz deneyi

Katalaz enzimi hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırıştırırlar. Bu enzim hidrojen peroksit ile araştırılır. İçersinde kan bulunmayan bir besi yerinde üretilmiş bakteri kolonilerinden örnek öze ile alınıp bir lamın üzerine bırakılmış, üzerine bir iki damla H₂O₂ (hidrojen peroksit) damlatılıp bir kürdan ile karıştırılmıştır. Katalaz olumlu olan bakteriler gaz kabarcıkları oluştururlar (Forbes et al. 2002). *P. aeruginosa* katalaz olumlu bulunmuştur.

2.2.7. Hareket testi

SIM agar (Oxoid) besi yerine batırma yöntemi ile ekim yapılmış. Ekim çizgisinin besi yerinin yarısına kadar olmasına dikkat edilerek, 24 saat inkübasyondan sonra ekim çizgisinden yanlara ve aşağıya doğru bulanıklık oluşup oluşmadığı gözlenmiştir (Forbes et al. 2002).. Kökenler hareket testi pozitif bulunmuştur.

2.2.8. İndol

Bu test bakterilerin triptofandan indol oluşturan triptofonaz enzimine sahip olup olmadıklarını araştırır. İncelenecek bakteri indol besi yerine [SIM agar(Oxoid) besiyetine batırma kültür yöntemi ile] ekim yapılmış, 24 saat inkübasyondan sonra Kovacs ayırıcı damlatılıp, indol oluşumu olup olmadığı aranmış Fakat renk oluşumu görülmemiştir (Forbes et al. 2002; Bilgehan, 2002).

2.2.9. Metil kırmızısı-Voges Proskauer (MR-VP) testi

Metil kırmızısı deneyi bakterilerin karbonhidratları (glikozu) fermente etmeleri esnasında oluşan laktik, asetik ve formik asit gibi ürünlerin besi yerinin pH sınını metil kırmızısı ayırıcı ile saptanabilecek derecede düşürmeleri temeline dayanır. Bu amaç için tamponlanmış glikozlu besi yeri ve metil kırmızısı ayırıcı kullanılır. Metil kırmızısı ayırıcı 4.4 ve daha aşağı pH larda kırmızı, 6.0 ve daha yukarı pH larda sarı renk verir. Metil kırmızısı olumlu olan mikroorganizmalar kırmızı, olumsuzlar sarı renk oluştururlar. Glukozun fermentatif parçalanması esnasında oluşan piruvik asit, bir kısım bakterilerde bulunan enzimatik sistemlerle daha ileriye doğru parçalanarak son ürün olarak acetoin (asetil metil karbinol) oluşturulur. Özel ayıraçla ortaya çıkarılan bu ürünü oluşturan bakteriler Voges Proskauer (VP) olumlu kabul edilir. Kökenler 2 tane MR-VP buyyonuna inoküle edilip, 35°C ' de 18-24 saat inkübe edilmiş. İnkübasyon sonunda tüplerin birisine 5 damla MR miyarı eklenip kırmızı renk oluşumu gözlemlendi. Diğerine ise 0.6 ml VP 1 ve 0.2 ml VP2 miyarı eklenip, 1 saat kadar kırmızı renk oluşumu gözlemlendi. Her iki test içinde kırmızı renk oluşumu pozitif olarak değerlendirilir (Forbes et al. 2002; Bilgehan, 2002).

2.2.10. Üre hidrolizi

Saf kültürden Christensen üre agar besi yerinin yüzeyine ekim yapılmıştır. 24 saat, bazen 48 saat 35° C' de inkübasyondan sonra üreyi hidroliz eden bakteriler besi yerindeki fenol kırmızısı ayırıcının sarı rengini kırmızıya çevirirler (Forbes et al. 2002).. *Pseudomonas* türleri üre testinde negatif kalmıştır.

2.2.11. Hedef gen bölgeleri ve primerler

Hedef gen bölgeleri internet aracılığı ile elde edilen PA01 bütün genom dizisi üzerinden seçilmiştir (PubMed DEFINITION: *Pseudomonas aeruginosa*, complete genome; ACCESSION: NC_002516). Bakteri yaşamında kritik öneme sahip olacağı düşünülen yedi bölge ve fonksiyonu bilinmeyen ancak dış

membran proteini vasfında olabileceği varsayılan bir bölge belirlenmiştir. Bu bölgeler seçilirken daha önce yayınlanmış bir çalışma temel alınmıştır [Savli et al., 2003]. Primer dizileri OLIGO 5.0 programı kullanılarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Kullanılan primer dizileri

Gen	Özellikleri *	Dizi
<i>fabD</i>	7U19	5' GCATCCCTCGCATTCTGTCT 3'
<i>fabD</i>	151L19	5' GCGCTCTTCAGGACCATT 3'
<i>oprB</i>	507U22	5' CGAGGGCGAGGACTTCAACAGC 3'
<i>oprB</i>	681L22	5' CTCAGGTTTCGACGGGTTCTGC 3'
<i>proC</i>	436U20	5' CAGGCCGGGCGAGTTGCTGTC 3'
<i>proC</i>	596L20	5' GGTGAGGCGGAGGCTGTCT 3'
<i>rodA</i>	853U21	5' CTGATCAGTCGTGGCCTGGTG 3'
<i>rodA</i>	1040L21	5' GAACCCGAACCCTGACAACA 3'
<i>rpoB</i>	26U21	5' AACGTATCCGCAAGGACTTTA 3'
<i>rpoB</i>	172L20	5' ATAATCGGAAAAACGGACTT 3'
<i>rpoD</i>	1133U20	5' GGGCGAAGAAGGAAATGGTC 3'
<i>rpoD</i>	1291L20	5' CAGGTGGCGTAGGTGGAGAA 3'
<i>rpoS</i>	104U21	5' CTCCCGGGCAACTCCAAAAG 3'
<i>rpoS</i>	281L21	5' CGATCATCCGCTTCCGACCAG 3'
<i>XI</i>	68U20	5' ATGAGGGGAAGCCAAAGAA 3'
<i>XI</i>	204L20	5' GCGTGTAGCCGGACTGAAAG 3'

* özellikleri; primer başlangıç pozisyonu – U (upper), L(Lower) – primer uzunluğu

2.2.12.P. aeruginosa'nın değişik koşullarda ve değişik ıslarda üretilmesi

2.2.12.1.Müeller-Hinton Agarın Hazırlanması

Müeller-Hinton (MH) agar (MERCK), ticari olarak satılan preperatından üreticinin önerisine uygun olarak hazırlanmıştır. Otoklavdan çıktıktan sonra su banyosunda 45-50 °C ' e kadar soğutulmuş ve besi yeri, steril plastik petrilere, derinliği 3-4 mm olacak şekilde dökülmüştür. Besi yeri dökülen petrilere düzgün bir yüzeyde soğumaya bırakılıp, agar oda ısısına gelince kullanılmış veya aynı gün kullanılmayacaksa buzdolabında saklanmıştır. Besi yerleri azami 7 gün içinde kullanılmıştır.

2.2.12.2.Sıvı Besiyerlerinin Hazırlanması

Müeller-Hinton (MH) broth (OXOID), Brain Heart Infusion (BHI) broth (OXOID) ve Tryptic Soy (TSB) broth (OXOID) ticari olarak satılan preperatından üreticinin önerisine uygun olarak hazırlanmıştır. Besiyerleri her deney için taze hazırlanmış sterilite kontrolü için daima 10 ml broth 35°C'de ve 42°C'de 24 saat inkübe edilmiştir.

2.2.13.Deney düzeneği

P. aeruginosa (PAO1) suşu ve Türkiye'nin dört farklı ilinde (Ankara, Trabzon, İzmir, Kayseri) hastalardan izole edilmiş birer P. aeruginosa suşu Mueller Hinton Agara pasajlanmıştır.

Deney 1

Üç farklı sıvı besi yeri (MH, BHI, TSB) oda sıcaklığına geldiğinde katı besi yerinde üreyen taze P. aeruginosa PAO1'den tek koloni alınarak besi yerlerine inoküle edilmiş, 37°C'de 9 ve 16 saat inkübasyon sonrası total RNA izole edilerek cDNA'ya çevrilmiştir.

Deney 2

Üç farklı sıvı besi yerleri (MH, BHI, TSB) oda sıcaklığına geldiğinde katı besi yerinde üreyen taze P. aeruginosa PAO1'den tek koloni alınarak besi yerlerine ekilmiş, 42°C'de 9 saat ve 16 saat inkübasyon sonrası total RNA izole edilerek cDNA'ya çevrilmiştir.

Deney 3

Ticari olarak satılan Mueller Hinton Broth un NaCl oranı %2'dir. Bu deney için MHB'da %2 - %4 - %6 - %8'lik tuz yoğunluğu hazırlanarak PAO1 bu sıvı besi yerlerine ekilmiş, 37°C'de 9. saat inkübasyon sonrası total RNA izole edilerek cDNA'ya çevrilmiştir.

Deney 4

Türkiye'nin dört farklı ilinden (Ankara, Trabzon, İzmir ve Kayseri) hastalardan izole edilmiş *P. aeruginosa* suşlarından MHB'a tek koloni ekimi yapılarak 37°C'de 9 saat inkübasyon sonrası total RNA izole edilmiş ve cDNA'ya çevrilmiştir.

Deney 5

Bu dört farklı suş MHB' da 42°C 9 saat inkübasyon sonrası total RNA izole edilerek cDNA'ya çevrilmiştir. Tüm cDNA'lardan 8 farklı HK genin mRNA anlatım düzeylerine bakılmıştır.

2.14.Total RNA ve cDNA elde edilmesi

Total RNA 5 ml sıvı besi yerinden asit guanidin denaturasyonu ve asit-fenol kloroform ekstraksiyonu prensibine dayanan bir kit kullanılarak yapılmıştır (EZ- RNA, Biological Industries, Israel). Metodun detayları daha önce labotatuvarımızda yapılan bir çalışmada da anlatılmıştır [Kolayli et al., 2004]. Temel olarak kit yapımıcısının tarif ettiği yöntem uygulanmış ancak ek olarak son aşamada bir kloroform ekstraksiyonu eklenmiştir. Bu aşama daha sonra yapılacak enzim bağımlı cDNA dönüştürülmesi aşamasında reaksiyonun verimliliğini artırmaktadır. Metot kısaca guanidin-HCl ile hücre duvarı eritilmesi ve DNaz enzimlerinin etkisizleştirilmesini takiben asit-fenol ve kloroform ile hücre artıklarının ve kromozomal DNA'nın çöktürülmesi prensibine dayanmaktadır. Nihai kloroform aşaması ise fenolün uzaklaştırılmasını sağlar. Daha sonra izopropanol ve tuz yoğunluğunun yardımı ile çözünürlüğü azalan RNA santrifüj ile çöktürülür, %70 yüksek saflıkta alkol ile yıkanan çökelti, beş dakika oda derecesinde kurutulur ve 50 µl RNaz-DNaz içermeyen yüksek saflıkta H₂O ile çözülür. RNA içeriği yapısal RNA, tRNA ve mRNA'dan oluşmaktadır. Bu hali ile mRNA çok dayanıksızdır, dolayısı ile hemen cDNA'ya dönüştürülmesi önerilir. Bu metot ile RNA izole edildiğinde DNaz terbiyesi yapılması çok anlamlı değildir. Bir miktar DNA bulaşığı kalsa da genlerin mRNA anlatımları birbirlerine göre kıyaslandığı için sonucu etkilemez. Oysa DNaz terbiyesi aşaması mRNA kaybına sebep olmaktadır. cDNA elde edilmesi MMuLV reverse transkriptaz enzimi (Fermentas) aracılığı ile sağlanmış, 1x RT Buffer (enzimle birlikte geliyor), 1 mM dNTP karışımı, 0.1mM Random Hexamer Primerler, 2 u RNaz önleyici, 200 u MMuLV (MBI, Fermentas, Lithuania) ve 8 µl RNA 20 µl nihai hacim içerisinde 42°C de 120 dakikada cDNA ya dönüştürülmüştür. cDNA daha sağlam ve dayanıklı bir yapıdır, dolayısı ile de -200C de saklanabilir.

2.2.15.Quantica cihazı ile gerçek zamanlı PZR deneyi

Deney 96 kuyulu bir ısıtıcı plaka ve ışık yansımalarını dört dalga boyunda ölçebilen bir PZR cihazı ile yapılmış (Quantica; Techne, UK), ışık yansımaları için SYBR Green I boyası kullanılmıştır. SYBR Green I çift sarmal DNA ya bağlanma kapasitesi olan ve bağlandığında floresan yansımaları anlamlı olarak artan bir boyadır. Ortamda çift sarmal DNA miktarı arttıkça floresans yansıma da artar. Başka bir deyişle PZR döngülerinde ürün miktarı arttıkça ışımaya artar. Hedef DNA'nın miktarı ne kadar fazla ise o kadar erken ve o kadar çok yansıma başlar (Ririe et al., 1997; Wittwer et al., 1997). Bu amaçla klasik PZR karışımlarına SYBR eklenir. Bu tür reaksiyonlarda Mg yoğunluğu deneyin etkinliğine katkıda bulunur (Oste, 1988). Bu deneyler esnasında reaksiyon karışımına 1,5 mM MgCl₂ eklenmiş, primer yoğunlukları 50 pmol/50 µl olacak şekilde ayarlanmış, Taq polimeraz enzimi (Fermentas, Lituanya) 2 u/reaksiyon olarak kullanılmıştır. Deney döngüsü 950C de 5 dakikalık denaturasyonu takiben 570C de 1 dakika, 720C de 2 dak., 840C de 5 saniye ve 940C de 30 saniye olarak ayarlanmış, 840C de SYBR ışımaları ölçülmüştür. Dimer oluşumu halinde kaynaklanacak ışımaya 84 derecede dimer sarmalları tamamen ayrıldığı için düşmekte ve dimer dolayısı ile oluşan yansıma kalmamaktadır. Bunun için okumalar 840C de yapılmıştır. Deneylerde amaç miktar tayini olmadığı için Pozitif kontrol sulandırılmaları kullanılmış olmasına karşın değerlendirmeye alınmamıştır. Reaksiyon bitiminde "melting curve" yani çift sarmal DNA ayrışma ısısı eğrisi analizleri yapılarak beklenen ürünlerin varlığı saptanmış ayrıca ürünler %1 agaroz jelde yürütülerek gözlemlenmiştir.

2.2.16.Sonuçların okunması

Sonuçlar crossing point (CP) denilen ışımaya seviyelerinin gerçek zamanlı PZR cihazı ile birlikte gelen program tarafından değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu program her örneğin ışımaya değerinin artmaya başladığı döngüyü o örnek için CP değeri olarak belirlemektedir. CP değeri ne kadar küçükse çoğalma o kadar erken başlamıştır. Yani gen miktarı fazladır. Eğer amaç miktar tayini ise deneye içindeki

gen miktarı bilinen pozitif kontrol miktarının katlı seyreltikleri eklenir ve bu örneklerden elde edilen değerler ile bir grafik çizilir (Şekil 1). Elde edilen standart eğri bilinmeyen örneğin CP değerine karşılık o örneğe denk gelen gen miktarını gösterir. Bu çalışma gen anlatım düzeyini sayısal değer olarak hesaplamayı amaçlamamaktadır.

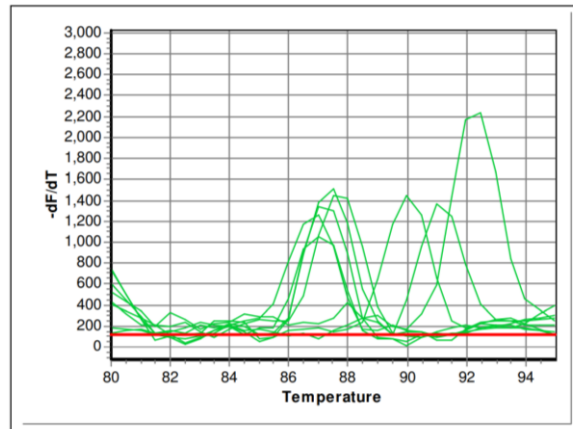
2.2.17. MRNA anlatımlarının sabitlik ve uygunluk açısından değerlendirilmesi

Amaç örnekler arasında ve değişik ısı, besi yeri ve tuz ortamlarında anlatımları en az değişen genleri bulmak olduğu için deneylerde elde edilen CP değerleri değişkenlik ve anlatım uyumlulukları açısından incelenmiştir. Sonuçlar elde edilen CP değerleri üzerinden ücretsiz bir program olan BestKeeper ver. 1.0 (<http://www.gene-quantification.de/bestkeeper.html>) ve NCSS (Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, Utah, USA) aracılığı ile değerlendirilmiştir [Pfaffl et al., 2004; Savli et al., 2003]. Gen anlatımları arasındaki uyum repeated pair-wise correlation ve regresyon analizlerine dayanarak değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

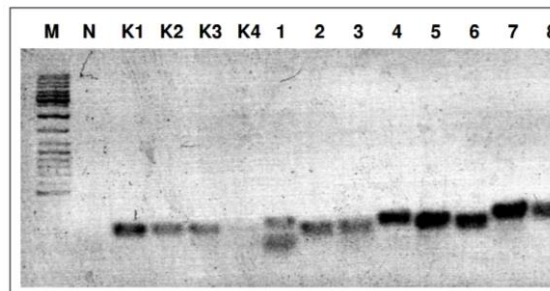
3.1. Gerçek zamanlı PZR deneyi

Quantica cihazının programı ile CP değerleri "First Derivate Maximum" ayarında değerlendirilmiştir. Ayrışma ısıları uygun olan örneklerin CP değerleri esas alınmıştır (Şekil 1).



Şekil 1 . Çalşılan gen ürünlerinin ayrışma ısıları

Ayrıca ürünler agarose jelde yürütülerek gözlemlenmiş ve böylece ayrışma ısılarının doğruluğu gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Ürünlerin jel elektroforezde görüntülenmesi. M, Gene Ruler (Fermentas); M1 – M4, 10 kat seyreltik pozitif kontrol gen ürünleri; 1-8, HK gen ürünleri.

3.2. P. aeruginosa PA01 için elde edilen CP değerlerinin istikrar açısından değerlendirilmesi

P. aeruginosa PA01 için elde edilen CP değerleri tabloda gösterilmiştir. Ayrışma ısısı analizi uygun olan ve çoğalma olan örneklerin CP değerleri Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. P. aeruginosa PA01 için CP değerleri

Isı (°C)	Ortam *	rpoB	fabD	rpoS	rpoD	proC	rodA	oprB	x1	BestKeeper
37	BH (16)	17.45	21.18	19.11	18.17	20.69	19.90	19.23	20.50	19.49
37	BH (16)	17.45	21.18	19.11	18.17	20.69	19.90	19.23	20.50	19.49
37	BH (9)	21.25	27.60	24.81	28.68	34.22	21.48	22.38	26.58	25.57
37	BH (9)	21.25	27.60	24.81	28.68	34.22	21.48	22.38	26.58	25.57
37	MH (9)	20.88	29.74	29.23	29.08	26.66	18.94	26.86	21.80	25.07
37	MH (9)	21.51	28.30	29.72	29.36	26.64	18.94	26.80	21.88	25.09
37	MH (9)	20.72	21.33	21.25	20.78	22.64	21.26	20.95	21.26	21.27
37	MH (9)	20.72	21.33	21.25	20.78	22.64	21.26	20.95	21.26	21.27
37	TSB (9)	21.70	19.46	24.04	21.84	23.83	22.06	21.53	23.19	22.16
37	TSB (9)	21.70	19.46	24.04	21.84	23.83	22.06	21.53	23.19	22.16
42	BH (9)	26.73	25.84	27.19	30.68	26.51	18.17	31.88	31.90	22.82
42	BH (9)	34.52	19.49	27.19	19.20	34.19	19.91	23.31	33.71	20.41
42	BH (16)	22.00	21.47	25.15	21.09	22.97	18.92	25.43	26.59	27.00
42	BH (16)	18.62	20.40	17.81	18.12	22.62	18.67	21.87	26.59	25.66
42	MH (9)	16.35	19.83	17.80	16.37	17.92	19.29	19.33	18.11	20.02
42	MH (9)	18.30	17.35	19.29	16.71	17.92	18.81	19.76	18.11	15.47
42	MH (16)	19.33	20.06	21.55	18.85	18.57	18.08	21.63	22.56	18.08
42	MH (16)	13.48	15.88	14.30	15.04	18.22	15.37	16.78	15.19	18.26
42	TSB (9)	22.33	23.51	21.80	21.77	25.86	21.67	22.56	22.00	21.90
42	TSB (9)	18.15	17.59	19.42	18.67	20.85	17.71	19.38	22.00	17.98
42	TSB (16)	21.06	20.24	23.84	20.35	21.55	19.97	24.07	24.74	22.65
42	TSB (16)	17.23	18.17	18.11	17.84	19.28	17.41	17.72	18.15	19.17
37	Tuz (0.05) †	15.27	17.29	16.7	15.53	18.6	16.76	16.79	16.71	16.68
37	Tuz (0.1)	14.88	16.71	14.95	14.34	16.36	16.46	16.34	15.3	15.64
37	Tuz (0.2)	15.22	16.66	16.69	14.69	16.98	16.86	16.9	16.83	16.33
37	Tuz (0.4)	14.87	15.96	14.88	13.87	15.76	15.14	14.9	14.32	14.95

* Ortam: Besi yeri (saat). BH, Brain heart broth; MH, Mueller-Hinton broth; TSB, Tryptic soy broth
† Tuz: NaCl (g/L)

İlgili CP düzeyleri için istatistik değerler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. P. aeruginosa PA01 HK genlerinin CP değerleri için istatistik analiz sonuçları

Faktör*	rpoB	fabD	rpoS	rpoD	proC	rodA	oprB	x1	BestKeeper
S	26	26	26	26	26	26	26	26	26
geo Ortalama [CP]	19.33	20.57	20.87	19.86	22.16	18.99	20.86	21.41	20.48
ar Ortalama [CP]	19.73	20.91	21.31	20.40	22.70	19.10	21.17	21.91	20.78
min [CP]	13.48	15.88	14.30	13.87	15.76	15.14	14.90	14.32	14.95
Maks [CP]	34.52	29.74	29.72	30.68	34.22	22.06	31.88	33.71	27.00
std dev [± CP]	3.07	3.01	3.67	3.86	3.99	1.62	2.85	3.6	2.93

* Faktör: s: örnek sayısı; geo ortalama[CP]: geometrik ortalama; ar ortalama [CP]: aritmetik ortalama; min [CP] ve maks [CP]: en düşük ve en yüksek değerler; SD [± CP]: standart sapma

İstatistik değerler 8 HK gen arasında anlatım değişkenlikleri açısından (SD) değerlendirildiğinde rodA geninin en düşük değişkenliği gösteren gen (1.62) olduğuna işaret ediyor. Bu rodA'nın tüm örneklerde yaklaşık benzer salındığını ifade ediyor. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta bu genin CP değerinin 18.99 ile en düşük olduğunu yani miktarının fazla olduğudur. Miktar arttıkça PZR daha istikrarlı çalışmaktadır. Yani bir anlamda standart sapma gen miktarı ile de ilişkilidir. HK genlerin kendi

aralarında anlatım açısından korelasyon (bağlaşım değeri) Tablo 3’de Pearson correlation coefficient (r) ları ile irdelenmiştir.

Tablo 3. HK gen anlatım düzeylerinin Pearson correlation coefficient değerleri

Pearson correlation coefficient (r)							
	rpoB	fabD	rpoS	rpoD	proC	rodA	oprB
fabD	0.449	-	-	-	-	-	-
p-value	0.021	-	-	-	-	-	-
rpoS	0.787	0.798	-	-	-	-	-
p-value	0.001	0.001	-	-	-	-	-
rpoD	0.558	0.935	0.873	-	-	-	-
p-value	0.003	0.001	0.001	-	-	-	-
proC	0.769	0.742	0.771	0.781	-	-	-
p-value	0.001	0.000	0.001	0.001	-	-	-
rodA	0.531	0.510	0.571	0.521	0.622	-	-
p-value	0.005	0.008	0.002	0.006	0.001	-	-
oprB	0.716	0.764	0.888	0.845	0.622	0.419	-
p-value	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.033	-
x1	0.890	0.530	0.748	0.634	0.794	0.520	0.781
p-value	0.001	0.005	0.001	0.001	0.001	0.007	0.001

En yüksek bağlaşım değeri veren iki anlatım rpoD-FabD ve rpoB-x1 arasında gözlenmiştir. Bestkeeper indeksi her örnek için ayrı olarak belirtilen denklem (Denklem 1) ile hesaplanmaktadır. Bir anlamda tüm genlerin geometrik ortalamalarıdır ve hayali en iyidir.

Denklem 1. Bestkeeper indeksi (z, gen sayısı)

$$\sqrt[3]{CP_1 \times CP_2 \times CP_3}$$

Bu indekse karşı gen salınım istikrarlılığı denendiğinde en uyumlu genlerin rpoS, rpoD ve proC olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Gen CP değerlerinin “repeated pair-wise correlation” metodu ile Bestkeeper indeksine karşı kıyaslanması

BestKeeper indeksine karşı	rpoB	fabD	rpoS	rpoD	proC	rodA	oprB	x1
Korelasyon coef. [r]	0.828	0.843	0.943	0.909	0.892	0.659	0.891	0.864

3.3 Klinik kökenlerin HK gen anlatımları

Klinik izolatların CP değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Klinik örneklerin CP değerleri

Örnekler*	rpoB	FabD	rpoS	rpoD	proC	rodA	oprB	x1	BestKeeper
1	15.30	17.85	16.64	15.41	18.47	16.94	17.63	16.58	16.82
	16.94	18.98	16.84	18.48	19.73	17.60	15.93	18.31	17.81
2	14.83	17.30	15.87	14.53	16.93	16.50	16.39	15.99	16.02
	14.88	20.98	16.29	17.88	23.02	15.21	15.06	16.20	17.23
3	14.85	17.07	16.33	14.79	16.76	16.83	16.63	15.84	16.12
	17.63	19.06	15.16	20.11	21.45	16.14	18.43	17.67	18.11
4	14.35	15.92	14.73	13.96	15.26	15.34	14.88	13.35	14.70

* 4 numaralı örneğin ikinci deneyi uygun çalışmadığı için eklenmedi.

Klinik izolatların CP değerleri HK genlerin istikrarlı anlatımı açısından incelenmiş ve sonuçların Bestkeeper indeksi ile uyumlulukları regresyon analizi ile Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Klinik örneklerin HK gen anlatımlarının Bestkeeper indeksi ile uyumluluğu (regresyon analizi)

	rpoB	fabD	rpoS	rpoD	proC	rodA	oprB	x1
Korelasyon koef. [r]	0.84	0.80	0.44	0.92	0.84	0.36	0.51	0.94
p-value	0.017	0.032	0.325	0.003	0.017	0.429	0.238	0.002
HK'lerin uyum gücü [x-kez]	1.85	2.18	1.22	3.58	3.96	1.20	1.48	2.41

Burada x-katı güç HK genlerin Bestkeeper ile uyumluluğu açısından gücünü göstermektedir. En güçlü genlerin proC ve rpoD olduğu görülmüştür.

4.TARTIŞMA

P. aeruginosa insanlarda ciddi hastalıklara sebep olan önemli bir bakteridir. Özellikle kistik fibrozlu hastalarda sık görülen enfeksiyon etkenlerindedir (Mariani- Kurkdjian and Bingen, 2003; Saiman and Siegel, 2004). Piyosiyenin salgısı, biofilm yapma yeteneği ve antibiyotik direnç mekanizmaları ciddi tedavi sorunları yaratmaktadır (Ciofu, 2003; Haussler, 2004; Lau et al., 2004). *P. aeruginosa* enfeksiyonları açısından ikinci önemli alan hastane enfeksiyonlarıdır. Özellikle yoğun bakım servislerinde ülkemizde de en önemli enfeksiyon etkenlerindedir (Erbay et al., 2003; Esen and Leblebicioglu, 2004). *P. aeruginosa* çeşitli içsel mekanizmalarını kullanarak (Chen et al., 1995; Masuda et al., 1999; Okamoto et al., 2001) ya da direnç genleri olarak (Vahaboglu et al., 1995; Vahaboglu et al., 1997; Danel et al., 1999; Docquier et al., 2001; Yong et al., 2003; Bahar et al., 2004) direnç geliştirebilmektedir.

Gerek hastalık patogeneğinde yer alan mekanizmaların gerek de içsel direnç mekanizmalarının araştırılmasında mRNA ekspresyonu çalışmaları önemli ipuçları verecektir. Bu amaçlarla yapılacak çalışmalarda değişik ortamlarda anlatımı değişmeyen HK genlerin iç kontrol olarak kullanılması son derece önemlidir (Thellin et al., 1999; Pfaffl et al., 2004). mRNA anlatımlarını kıyaslayacağımız iki örneğin total mRNA miktarları ile aranan gene ait mRNA miktarlarının birlikte değerlendirilmesi gerekir. Total mRNA miktarı düşük olan bir örnekte doğal olarak oransallık kurulmazsa aranan genin mRNA miktarı gerçekte eşit olsa bile düşük çıkacaktır. Laboratuvar koşullarında özellikle bakterilerde mRNA dizisi polyA uzantısı taşıyabileceği için özgün olarak mRNA izole etme şansı yok gibidir (Majumdar and McFadden, 1984). Yapılan şey total RNA izolasyonudur. Total RNA içerisinde ne kadarının mRNA olduğu önceden bilinemez. Yani sabit bir oranı yoktur. İşte total RNA içerisinde mRNA fraksiyonu hakkında bize bilgi veren ve sonuçlarımızı düzeltme şansı sağlayan deney koşullarında değişmeden salgılanan bir başka gen olacaktır.

Bu amaçla çeşitli HK genler önerilmektedir. HK genler anlatımı koşullardan az etkilendiği varsayılan hücre için olmazsa olmaz ürünler kodlayan genlerdir. Biz bu çalışmada *P. aeruginosa* için kritik fonksiyonları olan genleri seçtik. Seçim yaparken daha önce bir çalışmamızda kullandığımız pyrroline-5-

carboxylate reductase (proC), malonyl CoA:acyl carrier protein (ACP) transacylase (fabD), sigma factors RpoD (rpoD) ve RpoS (rpoS) genlerini (Savli et al., 2003) ve ayrıca dış zar proteini oprB, “rod shape-determining protein” yapımından sorumlu gen rodA, DNA-directed RNA polymerase geni rpoB, ve dış membran proteini yapısında fonksiyonu bilinmeyen gen x1 çalışmaya alındı. Seçim yaparken iki kıstas önemsendi: 1) seçilen genin hücre için hayati derecede önemli olması ve 2) daha önce yapılmış çalışmalarda yeterli anlatımının olduğunun bilinmesi (Wei et al., 2001).

PA01 suşu bütün genom dizilimi çözümlenmiş standart bir kökendir (Stover et al., 2000). Toplam 6.3 milyon bp ile dizi çözümlenmesi yapılmış en büyük bakteri genomudur. Birçok çalışmada, özellikle antibiyotik direnç mekanizmalarını hedefleyen çalışmalarda (Kohler et al., 1997) ve patojenisite araştırmalarında bu köken kullanılmaktadır (Chieda et al., 2005). Bunun için PA01 suşu ile elde edilen bilgiler önemlidir.

Bu çalışmada denen 8 HK genin değişik ısı, besi yeri ve tuz ortamlarında anlatımları ölçülmüş ve tüm ortamlarda en az değişkenlik gösteren genler saptanmaya çalışılmıştır. Bu sekiz gen arasında rpoS, rpoD ve proC genleri en istikrarlı genler olarak bulunmuştur. Daha sonra farklı hastanelerden elde edilmiş 4 klinik örnekte denendiğinde rpoD ve proC en istikrarlı genler olarak bulunmuştur.

Savli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada porin-efflux sistemlerini oluşturan oprM, oprN ve oprD genlerinin bağıl değerlerini çalışmayı amaçlayan araştırmalarda kullanılmak üzere 5 HK gen istikrarlı anlatım açısından araştırılmıştır (Savli et al., 2003). Bu çalışmada proC ve rpoD en istikrarlı genler olarak bulunmuştur. Daha sonra bir başka çalışmada proC ve rpoD genleri iç kontrol olarak kullanılmış ve porin efflux genleri çalışılmıştır (Kolaylı et al., 2004) ve bu çalışma da proC ve rpoD genlerinin eşzamanlı çalışmasının uygun olacağını doğrulanmıştır.

5.Sonuçlar ve Öneriler

Gerek PA01 kökeni gerekse de klinik izolatlar çeşitli ısı ve besi yeri ortamlarında sekiz HK genin istikrarlı anlatımı açısından incelenmiştir. Bu çalışma bize proC ve rpoD genlerinin tek tek ya da daha iyisi birlikte bağıl nicelik araştırmayı hedefleyen çalışmalarda iç kontrol olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir.

6.Kaynakça

BAHAR G, MAZZARİOL A, KONCAN R, MERT A, FONTANA R, ROSSOLİNİ GM, CORNAGLIA G. (2004). Detection of VIM-5 metallo-beta-lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *J Antimicrob Chemother* 54(1):282-283.

BİLGEHAN H. (2000). Klinik Mikrobiyoloji. Onuncu baskı. İzmir: Fakülteler Kitabevi. 1-68.

BİLGEHAN H. (2002). Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Üçüncü baskı. İzmir: Fakülteler Kitabevi. 465-474.

BROOKS GF, BUTEL JS, MORSE SA. (1998). Jawetz, Melnick, é Adelberg's Medical Microbiology. Yirmibirinci baskı. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange. 231-236.

CHEN HY, YUAN M, LİVERMORE DM. (1995). Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in the UK in 1993. *J Med Microbiol* 43(4):300-309.

CHİEDA Y, İİYAMA K, YASUNAGA-AOKİ C, LEE JM, KUSAKABE T, SHİMİZU S. (2005). Pathogenicity of gacA mutant of *Pseudomonas aeruginosa* PA01 in the silkworm, *Bombyx mori*. *FEMS Microbiol Lett* 244(1):181-186.

CİOFU O. (2003). *Pseudomonas aeruginosa* chromosomal beta-lactamase in patients with cystic fibrosis and chronic lung infection. Mechanism of antibiotic resistance and target of the humoral immune response. *APMIS Suppl*(116):1-47.

DANEL F, HALL LM, DUKE B, GUR D, LİVERMORE DM. (1999). OXA-17, a further extended-spectrum variant of OXA-10 beta-lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 43(6):1362-1366.

DOCQUIER JD, LUZZARO F, AMICOSANTE G, TONIOLO A, ROSSOLINI GM. (2001). Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing PER-1 extended-spectrum serine-beta-lactamase and VIM-2 metallo-beta-lactamase. *Emerg Infect Dis* 7(5):910-911.

ERBAY H, YALCIN AN, SERIN S, TURGUT H, TOMATIR E, CETIN B, ZENCIR M. (2003). Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 29(9):1482-1488.

ESEN S, LEBLEBICIOGLU H. (2004). Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis* 36(2):144-148.

FORBES BA, SAHM DF, WEISSFELD AS. (2002). *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. (11th ed.) St Louis: Mosby Company. 365-75.

HAUSSLER S. (2004). Biofilm formation by the small colony variant phenotype of *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 6(6):546-551.

KOHLER T, MICHEA-HAMZEHPUR M, HENZE U, GOTOH N, CURTY LK, PECHERE JC. (1997). Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 23(2):345-354.

KOLAYLI F, GACAR G, KARADENIZLI A, SANIC A, VAHABOGLU H. (2005). PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *P. aeruginosa* and *Acinetobacter*. *J Med Microbiol*.

KOLAYLI F, KARADENIZLI A, SAVLI H, ERGEN K, HATIRNAZ O, BALIKCI E, BUDAK F, VAHABOGLU H. (2004). Effect of carbapenems on the transcriptional expression of the *oprD*, *oprM* and *oprN* genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 53(Pt 9):915-920.

LAU GW, HASSETT DJ, RAN H, KONG F. (2004). The role of pyocyanin in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Trends Mol Med* 10(12):599-606.

LODISH H, BERK A, ZIPURSKY SL, MATSUDAIRA P, BALTIMORE D, DARNELL JE. (c2000). *The Three Roles of RNA in Protein Synthesis*. *Molecular Cell Biology*. New York: W.H. Freeman & Co.

MAJUMDAR PK, MCFADDEN BA. (1984). Polyadenylated mRNA from the photosynthetic prokaryote *Rhodospirillum rubrum*. *J Bacteriol* 157(3):795-801.

MARIANI-KURKDJIAN P, BINGEN E. (2003). [Pathogenic bacteria in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr* 10 Suppl 2:342s-346s.

MASUDA N, GOTOH N, ISHII C, SAKAGAWA E, OHYA S, NISHINO T. (1999). Interplay between chromosomal beta-lactamase and the MexAB-OprM efflux system in intrinsic resistance to beta-lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 43(2):400-402.

MURRAY PR, ROSENTHAL KS, KOBAYASHI GS, PFALLER MA. (2002) *Pseudomonas* and Related Organisms. *Medical Microbiology*, Chapter 32, 97-304.

OKAMOTO K, GOTOH N, NISHINO T. (2001). *Pseudomonas aeruginosa* reveals high intrinsic resistance to penem antibiotics: penem resistance mechanisms and their interplay. *Antimicrob Agents Chemother* 45(7):1964-1971.

PFÄFFL MW, TICHOPAD A, PRGOMET C, NEUVIANS TP. (2004) Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper--Excel-based tool using pair-wise correlations. *Biotechnol Lett* 26(6):509-515.

SÄIMAN L, SIEGEL J. (2004). Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 17(1):57-71.

SAVLI H, KARADENIZLI A, KOLAYLI F, GUNDES S, OZBEK U, VAHABOGLU H. (2003). Expression stability of six housekeeping genes: A proposal for resistance gene quantification studies of *Pseudomonas aeruginosa* by real-time quantitative RT-PCR. *J Med Microbiol* 52(Pt 5):403-408.

STOVER CK, PHAM XQ, ERWIN AL, MIZOGUCHI SD, WARRENER P, HICKEY MJ, BRINKMAN FS, HUFNAGLE WO, KOWALIK DJ, LAGROU M, GARBER RL, GOLTRY L, TOLENTINO E, WESTBROCK-WADMAN S, YUAN Y, BRODY LL, COULTER SN, FOLGER KR,

KAS A, LARBIG K, LIM R, SMITH K, SPENCER D, WONG GK, WU Z, PAULSEN IT, REIZER J, SAIER MH, HANCOCK RE, LORY S, OLSON MV. (2000). Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* 406(6799):959-964.

THELLIN O, ZORZI W, LAKAYE B, DE BORMAN B, COUMANS B, HENNEN G, GRISAR T, IGOUT A, HEINEN E. (1999). Housekeeping genes as internal standards: use and limits. *J Biotechnol* 75(2-3):291-295.

VAHABOGLU H, HALL LM, MULAZIMOGLU L, DODANLI S, YILDIRIM I, LIVERMORE DM. (1995). Resistance to extended-spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase, in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 43(4):294-299.

VAHABOGLU H, OZTURK R, AYGUN G, COSKUNKAN F, YAMAN A, KAYGUSUZ A, LEBLEBICIOGLU H, BALIK I, AYDIN K, OTKUN M. (1997). Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 41(10):2265-2269.

WATSON JD, HOPKINS NH, ROBERTS JW, STEITZ JA, AND WEINER AM. (1965). *Molecular biology of the gene*, vol.1. p 704. Benjamin/Cummings, Menlo Park, Calif.

WEI Y, LEE JM, RICHMOND C, BLATTNER FR, RAFALSKI JA, LAROSSA RA. (2001). High-density microarray-mediated gene expression profiling of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 183(2):545-556.

YONG D, SHIN JH, KIM S, LIM Y, YUM JH, LEE K, CHONG Y, BAUERNFEIND A. (2003). High prevalence of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 47(5):1749-1751.

Presentation ID/Sunum No= 382

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dispepsi ile Başvuran Hastalarda *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu Tanısı, Prevelansı ve Tedavi Yanıtı

Asst. Prof. Dr. Sedef Zeliha Öner¹ , Dr. Özerhan Özer²

¹ Tıbbi ve Klinik Mikrobiyoloji Dr. Öğretim Üyesi .Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli

² İç Hastalıkları Uzmanı. Turhal Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği, Turhal, Tokat

Özet

Amaç: Çalışmamızda, dispepsi ile hastaneye başvuran hastaların gaita örneklerinde *Helicobacter pylori* antijeni pozitifliği değerlendirilerek *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısının konulması, prevelansı ve verilen tedavinin etkinliğinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır. Materyal ve metod: Ağustos 2018–Ağustos 2019 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 239 gaita örneği *Helicobacter pylori* antijen pozitifliği ve negatifliği açısından değerlendirildi. Gaitada *Helicobacter pylori* antijeni, Abon *Helicobacter pylori* rapid test (Abon Biopharm, China) ile çalışıldı. Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 21 istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Bulgular: Çalışmaya 227 kişi dahil edildi. *Helicobacter pylori* dışkı antijen (HpSA) testi pozitif olan hastalar bir ay sonra testin tekrarı için çağrıldı. Hastaneye pozitif sonucu olan ve tedavi verilen 13 hasta tekrar başvurdu. Çalışmada tekrar edilen 13 örnekle beraber 239 gaita örneği değerlendirilmeye alındı. Örneklerin 39’unda (%17,2) *Helicobacter pylori* dışkı antijen testi pozitif olarak bulundu. Pozitif sonucu olan hastaların 30’u (%76,9) kadın, 9’u (%23,1) erkekti. Pozitif örneklerin yaş gruplarına göre dağılımı 20-40 yaş aralığında 20 (%51,28) hastayla en yüksek orana sahipti. Test sonucu pozitif olan 39 hastaya tedavi verildi ve bir ay sonra gaita örneği tekrarı istendi. Örnek tekrarı 13 hasta tarafından verildi ve tedavi sonrası hastaların *Helicobacter pylori* dışkı antijen testi sonucu negatifleşmiştir. Sonuç: Çalışmamızda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu prevelansı ülkemizde yapılan çoğu çalışmadan düşük bulundu. Enfeksiyonun tanısında ve tedavi takibinde dışkıda *Helicobacter pylori* dışkı antijen testi kullanımının kolay ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde doğru tedavi seçimi ve süresi uygulandığı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *H. pylori* antijen(HpSA) testi; tanı; prevelans; tedavi yanıtı

Diagnosis, Prevalence And Treatment Response of *Helicobacter Pylori* Infection in Patients Presenting With Dyspepsia

Abstract

Background: In our study, *Helicobacter pylori* antigen positivity was evaluated in stool samples of patients admitted to our hospital with dyspepsia. The aim of this study was to make the diagnosis of

H.pylori infection, investigate the efficacy of the treatment given, prevalence retrospectively. Methods: 239 stool samples sent to microbiology laboratory between August 2018 - August 2019 were evaluated for positivity and negativity of *H.pylori* antigen. *H.pylori* antigen was studied by Abon *H.pylori* rapid test. Results: The results of 227 people were evaluated in the study. *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test was found in 39 positive (17.2%). Of the patients with positive outcomes, 30 (76.9%) were female and 9 (23.1%) were male. The distribution of positive samples by age groups had the highest rate in the 20-40 age range. Treatment was given to the patient with 39 positive *Helicobacter pylori* stool antigen tests. After one month, he was asked to repeat. *Helicobacter pylori* stool antigen test results of all patients repeating after treatment became negative. Conclusion: In this study, *H. pylori* prevalence was found lower than most studies in our country. In the study, it was concluded that the use of *Helicobacter pylori* stool antigen test in stool is an easy and reliable method in the diagnosis and follow-up of *H.pylori* infection. When the patient treatment results are evaluated, we think that the right treatment choice and duration is applied.

Key Words: *H. pylori* stool antigen (HpSA) test, diagnosis; prevalence; treatment response

Giriş

Dispepsi, zor sindirim için kullanılan tıbbi terimdir. Üst karın bölgesinde dolgunluk, rahatsızlık, erken doyunluk, şişkinlik, mide ekşimesi, geğirme, bulantı, kusma veya ağrı gibi çeşitli semptomlardan oluşur. Batı dünyasında dispepsi sıklığı yaklaşık %20 ile %25'tir. Dispepsi “organik” ve “fonksiyonel dispepsi” (FD) olarak iki ana kategoriye ayrılabilir. FD'deki patogenetik faktörler; genetik yatkınlık, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) veya diğer organizmalardan kaynaklanan enfeksiyon ve psikososyal faktörlerdir (1). *H. pylori* enfeksiyonunun teşhisi invaziv ve non invazif yöntemlerle yapılmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonunun teşhisi için yüksek doğruluklarına rağmen endoskopi tabanlı yöntemler, invaziv olmaları, yüksek maliyetleri ve kullanılmaması nedeniyle tarama amacıyla önerilmemektedir (2). En güvenilir non-invaziv test, 13 C-üre nefes testidir. Ayrıca monoklonal antikorları kullanan dışkı antijen testleri yaygın olarak kullanılmaktadır ve özellikle *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı yüksek olan ülkelerde 13 C-üre nefes testine iyi bir alternatiftir (3).

Bu çalışmada, dispepsi ile hastanemize başvuran hastaların gaita örneklerinde *H. pylori* antijeni pozitifliği değerlendirilerek *H. pylori* enfeksiyonu tanısının konulması, prevalansı verilen tedavinin etkinliğinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Ağustos 2018 – Ağustos 2019 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 239 gaita örneği *H. pylori* antijeninin pozitifliği ve negatifliği açısından hastane bilgi sistemi üzerinden değerlendirildi. Bu çalışma, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (05.03.2020 / Proje no:20-KAEK-040).

Gaitada *H. pylori* antijeni, Abon *H. pylori* rapid test (Abon Biopharm, China) ile çalışılmıştır. Tek adımda *H. pylori* Antijen Test Cihazı (gaita) insan gaita örneklerinde *H. pylori* antijenlerinin saptanmasına yönelik niteliksel, yanıl akışlı bir immünolojik ölçümdür. Membran, test çizgisi bölgesinde anti- *H. Pylori* antikorlarıyla kaplanmıştır. Örnek anti- *H. Pylori* antikorları kaplı parçacıkla tepkimeye girer. Renkli bir çizgi oluşturur. Test bölgesinde renkli çizgi olması pozitif sonucu işaret ederken olmaması negatif sonuca işaret eder. Gaita örneği ekstrasyon tamponu içeren örnek alma tüpüne iki damla olarak aktarılır. Örnek alma tüpü kuvvetlice çalkalanır ve iki dakika boyunca dinlenmeye bırakılır. Test cihazının örnek bölmesine bu örnekten iki damla eklenip 10 dakika sonra sonuçlar değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 (Inc. Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 227 kişi dahil edildi. Pozitif HpSA testi olan hastalar bir ay sonra testin tekrarı için çağrıldı. Hastaneye pozitif sonucu olan ve tedavi verilen 13 hasta tekrar başvurdu. Çalışmada tekrar edilen örneklerle beraber 239 gaita örneği değerlendirilmeye alındı. Değerlendirilmeye alınan hastaların 156'sı (%68,7) kadın, 71'i (%31,3) erkekti. Hastalar 13-82 yaş aralığında idi. Örnekler dahiliye, genel cerrahi ve çocuk bölümleri başta olmak üzere çeşitli poliklinik ve servislerden gönderildi. Örneklerin 39'u (%17,2) HpSA testi pozitif olarak değerlendirildi. Pozitif sonucu olan hastaların 30'u (%76,9) kadın, 9'u(%23,1) erkekti. İstatistiksel olarak kadın erkek oranı farkı anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Pozitif örneklerin yaş gruplarına göre dağılımının 20-40 yaş aralığında 20 (%51,28) hastayla en yüksek orana sahip olduğu görülmüştür (Şekil 1). 39 pozitif HpSA testi sonucu olan hastaya tedavi verilmiş ve bir ay sonra gaita örneği tekrarı istenmiştir. 13 hasta örnek tekrarı vermiş ve tedavi sonrası hastaların HpSA testi sonucu negatifleşmiştir.

Tartışma

H. pylori insan midesini seçici olarak enfekte eden, dünyadaki en yaygın kronik enfeksiyondur. *H. pylori* varlığı, enfekte hastaların %100'ünde kronik gastrite neden olur ve atrofik gastrit, peptik ülser hastalığı ve mide kanseri gibi ilgili hastalıkların ana nedenidir. Bu nedenle halk sağlığı açısından, morbidite ve mortaliteden sorumlu yüksek etkili bir patojen olarak kabul edilir (4).

Çalışmamızda *H.pylori* prevalansı %17,2 olarak değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu prevalansları arasında farklılıklar olduğu görülmüştür (5-7,9,10). *H. pylori* enfeksiyonu prevalansları arasındaki farklılıklar, coğrafi bölge farklılıklardan, kişilerin sosyoekonomik düzeylerinden, eğitim düzeylerinden ve temizlik alışkanlıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Hooi ve ark. yaptıkları meta-analizde 1970 ile 2016 yılları arasında yayınlanan *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı çalışmaları taranarak elde edilen sonuca göre, *H. pylori* enfeksiyonunun dünyadaki genel prevalansını 2017 yılında %48,5 olarak tahmin etmişlerdir. Afrika, en yüksek *H. pylori* enfeksiyonu prevalansına sahip olup (%70,1;% 95 CI, 62,6-77,7), Okyanusya ise en düşük prevalansa sahiptir (%24,4;%95 CI, 18,5-30,4). Tek tek ülkeler arasında *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı İsviçre'de %18,9'dan (%95 CI, 13.1-24.7) Nijerya'da %87.7'ye (%95 CI, 83.1-92.2) kadar değişmiştir. Bölgesel prevalans tahminlerine dayanarak, 2015 yılında dünya çapında *H.pylori* enfeksiyonu olan yaklaşık 4,4 milyar birey vardır (5).

Khoder ve ark. Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptıkları çalışmalarında, %46,6'sı Arap, %47,1'i Asyalı ve %6,3'ü Afrika kökenli olan 350 sağlıklı asemptomatik çocuk ve yetişkini dahil ederek *H. pylori* prevalansını araştırmışlardır. Çalışmada *H.pylori* enfeksiyon durumunu değerlendirmek için dışkı antijen testi (Premier Platinum HpSA) kullanılmıştır. Bu çalışma popülasyonunda *H.pylori* prevalansı %41 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre daha düşük enfeksiyon oranı bulunmuştur.(%69,5; %76,4; $P=0,001$). Prevalans yaşla birlikte artmış, 16 ve 30 yaş grubundaki yetişkinlerin en yüksek prevalansa sahip olduğu bulunmuştur. Afrika kökenli katılımcıların (%81,8), Asya (%46,7) ve Arap katılımcılar (%30,7) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu görülmüştür ($P<0001$) (6). Doğu Çin'deki Zhejiang Eyaletinde 2015-2016 yılları arasında yapılan bir çalışmaya yıllık sağlık muayenelerine katılan 45 ve 59 yaşları arasındaki kişiler dahil edilmiş ve çalışmada daha önce *H.pylori* eradikasyonu öyküsü olmayan 3252 kişinin *H.pylori* enfeksiyon prevalansı %27,5 bulunmuştur (5).

Melese ve ark. toplam 18890 katılımcı ile 37 çalışmanın meta-analiziyle yaptıkları sistemik derlemede Etiyopya'da *H.pylori* prevalansı ve enfeksiyon için risk faktörlerini ele almışlar ve *H.pylori* prevalansını %52,2 olarak tespit etmişlerdir. Düşük hijyenik standartlar, alkol tüketimi ve gastrointestinal semptomların varlığı, daha yüksek enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (7). Dördüncü. Brezilya *H. pylori* enfeksiyonu konsensusunun kararında, *H.pylori* enfeksiyonu düşük yaygınlık oranlarının yüksek eğitim seviyesine sahip bireylerde, ebeveynleri daha eğitilmiş çocuklarda, daha iyi sosyoekonomik statüye sahip aileler ve daha iyi temizlik ve barınma koşullarına sahip şehirlerde yaşayan kişilerde bulunduğu bildirilmektedir (8). Konsensusta belirtildiği gibi çalışmamıza dahil ettiğimiz nüfusun eğitim düzeyinin yüksek olması ve sosyoekonomik düzeyinin yüksek olması *H. pylori* (%17,2) düşük yaygınlık oranlarıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmada pozitif sonucu olan hastaların 30'u (%76,9) kadın, 9'u (%23,1) erkekti. Kadın hastalarda *H. pylori* görülme oranı daha fazlaydı. İstatistiksel olarak kadın erkek oranı farkı anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bu sonuç diğer çalışmaların sonuçlarından farklıydı (9,10). Bu sonuç başvuru yapan hastaların çoğunluğunu kadınların oluşturmasından kaynaklanmış olabilir. Pozitif örneklerin yaş gruplarına göre dağılımının 20-40 yaş aralığında, 20 (%51,28) hastayla en yüksek orana sahip olduğu görülmüştür. Bulgularımız literatürle uyumluydu (6,9,10).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da farklı prevalanslar elde edilmiştir. Tarhane ve ark. karın ağrısı şikayeti olan hastalarda *H. pylori* pozitifliği ve risk analizini değerlendirdikleri çalışmalarında, Kars'ta kentsel alanda yaşayanların %42,85'i ve kırsal alanda yaşayanların %47,36'sında *H. pylori* pozitif olarak belirlenmişlerdir. Kadınların %46,28'i, erkeklerin %41,89'u *H. pylori* için pozitif. *H. pylori* pozitif bireylerin yaş aralığı ise %60'ı 15-24 yaş, %60,27'si 25-44 yaş, %34,66'sı 45-64 yaş ve %29,72'si 65 yaş ve üstü idi. Aktif çalışma yaş grubundaki artmış ajan maruziyeti nedeniyle 25-44 yaş grubunda *H. pylori*'nin pozitifliği daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (9). Çiftel ve ark. Erzurum bölgesinde endoskopi yapılan hastalarda *H. pylori* sıklığını araştırdıkları çalışmalarında hastaların 377'sinde (%57,7) *H. pylori* pozitif, 276'sında (%42,2) negatif tespit etmişlerdir. Kadınlarda ve erkeklerde sıklık benzer olup sırasıyla %57,6 ve %57,8' bulmuşlardır. 20 yaş altı, 21-40 yaş, 41-60 yaş, 60 yaş üstü yaş gruplarında, *H. pylori* sıklığı sırasıyla, %56,2, %57,7, %59,2 ve %57,3 olarak bulunmuştur (10).

Hem Amerikan Gastroenteroloji birliği (ACG) hem de Kanada Gastroenteroloji Birliği (CAG) 2017 yılında yeniledikleri dispepsi klavuzunda dispepsi ile başvuran ≥ 60 yaş grubundaki hastalardaki organik patolojiyi dışlamak için üst gastrointestinal endoskopi ile araştırılmasını önermektedir. Bu koşullara bağlı bir öneridir ve malignite riski daha yüksek olan hastalara (örneğin çocukluklarda yüksek mide kanseri oranı olan ülkelerde veya aile öyküsüne sahip olanlarda gibi) genç yaşta endoskopi önerilebilir. Alarm özelliklerine sahip genç hastalarda endoskopi otomatik olarak düşünülmemeli, ancak durum bazında düşünülmelidir. Aynı klavuz 60 yaşından küçük hastalara invazif olmayan bir test yapturtmalarını ve *H. pylori* pozitif ise tedavi edilmesini önermektedir (11). Çalışmada klavuzlarda önerdiği gibi dispepsisi olan hastalara non invaziv test olan gaitada HpSA testi çalışılmıştır. Gaitada HpSA testi çalışılan hastaların %83,7' si 60 yaş altı hastalar idi. Endoskopi yapılması planlanan hastalar gastroenteroloji bölümüne yönlendirildi.

Çalışmamızda kullanılan gaitada HpSA testi kromotografik immünojenik ölçüm yapmaktadır. Wu ve ark. eradikasyondan önce ve sonra *H. pylori* antijenlerini saptamak için dışkı enzim immünoassay ve immüno-kromatografik metotun karşılaştırıldıkları çalışmalarında, Immuno Card HpSA STAT testinin, *H. pylori*'nin preeradikasyon tanısı ve posteradikasyon takibi için hızlı, basit ve doğru sonuç veren bir klinik test olduğu sonucuna varmışlardır (12). Schulz ve ark. Avustralya'ya, *H. pylori* yüksek prevalansına sahip ülkelerden göçen kişilerle yaptıkları çalışmalarında, *H. pylori*'yi taramak için dokuz farklı tarama ve takip stratejisini karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında dışkı antijen testinin kullanımının en maliyet etkin yaklaşım olduğunu göstermişlerdir (13).

Çalışmada HpSA testi sonucu pozitif olan 39 hastaya lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin ve bizmut subsalisilat (LACB) tedavisi verildi ve bir ay sonra gaita örneği tekrarı istendi. 13 hasta bir ay sonra hastaneye tekrar başvurmuş ve örnek tekrarı vermiştir. Tedavi sonrası kontrole gelen hastaların tümünde (%100) HpSA testi sonucu negatifleşmiştir. Kontrole gelen hastaların tümünün *H.pylori* antijeninin negatifleşmesi dikkat çekiciydi. Hastaneye tedavi sonrası başvuran hasta sayısının azlığı nedeniyle eradikasyon kür oranı belirlenememiştir. Hastaneye tekrar başvurmuş ve gaita örneği tekrarı vermiş olan hasta sonuçları değerlendirildiğinde doğru tedavi seçimi ve süresi uygulandığı kanaatindeyiz.

Kocazeybek ve ark. *H. pylori* (pozitif) olan olguları yedi gün üçlü antibiyotik (omeprazol+amoksisilin+klaritromisin) tedavisine almışlar ve tedaviden bir ay sonra izlenen 45 hastada tekrar invazif testler ve HpSA testi uygulamışlardır. Çalışma kriterlerine göre *H. pylori* (pozitif) olan 50 olgunun 46 (%92)'sında HpSA pozitif saptanmışlar (duyarlılık %92). ve *H. pylori* (negatif) 30 hastanın 27'sinde HpSA negatif bulunmuşlardır (özgüllük %90). Tedavi sonrası izlenebilen *H. pylori* (pozitif) 45 olgunun 37 (%86,1)'sinde infeksiyon eradike edilmiştir. Otuz yedi olgunun 35 (%94,6)'inde HpSA negatif saptanırken, infeksiyon devam eden sekiz olgunun yedisinde HpSA pozitif olarak saptanmıştır (tedavi sonrası HpSA duyarlılık %87,5, özgüllük %94). Çalışmada, *H. pylori* enfeksiyon tanısında dışkıda HpSA saptanmasının güvenilir ve kullanımı kolay bir yöntem olduğu vurgulanmış ve tedavi sonrası bakteri eradikasyonu izleminin HpSA incelemesi ile yapılabileceği düşünülmüştür (14).

Yağbasan ve ark. 7 günlük ve 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin ve bizmut subsalisilat (LACB) tedavi rejimlerinin birinci basamak *H. pylori* eradikasyon tedavileri olarak etkinliğini değerlendirmek ve karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarına dispepsi semptomları ve pozitif *H. pylori* dışkı antijen testi pozitif olan 70 hastayı dahil etmişler ve otuz beş hasta 7 gün boyunca modifiye dördümlü tedavi rejimini almış (LACB-7), geri kalan 35 hasta 14 gün tedavi görmüştür (LACB-14). Eradikasyon, tedavi bitiminden bir ay sonra dışkı antijen testi ile değerlendirilmiş ve hem 7 günlük hem de 14 günlük birinci basamak LACB tedavileri, yüksek kür oranı sağlamış ve iyi tolere edilmiştir (15).

Sonuç olarak; çalışmada *H. pylori* prevalansı ülkemizde yapılan çoğu çalışmadan düşük bulunmuştur. 20-40 yaş aralığındaki genç nüfusta *H. pylori* görülme oranı yüksekti. Çalışmada, *H. pylori* enfeksiyon tanısında ve tedavi takibinde dışkıda HpSA testi kullanımının kolay ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Hasta tedavi sonuçları değerlendirildiğinde doğru tedavi seçimi ve süresi uygulandığı düşüncesindeyiz.

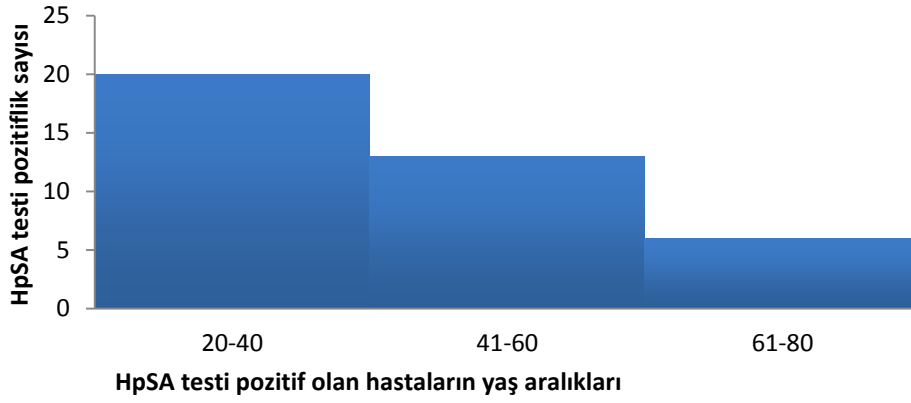
Kaynaklar

- 1.Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. J Clin Gastroenterol. 2012;46(3):175–90.
- 2.Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. Diagnosis of Helicobacter pylori: improving the sensitivity of CLOtest by increasing the number of gastric antral biopsies. J Clin Gastroenterol. 2008;42(4):356–60.
- 3.Makrithathis A, Hirschl AM, Mégraud F. Review: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2019;24:e12641.
- 4.McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F; As Scientific Committee of the Hp-Eureg on Behalf of the National Coordinators. Protocol of the European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Hp-EuReg). Helicobacter. 2019;24:e12630.
- 5.Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420–9.
- 6.Khoder G, Muhammad JS, Mahmoud I, Soliman SSM, Burucoa C. Prevalence of Helicobacter pylori and its associated factors among healthy asymptomatic residents in the United Arab Emirates. Pathogens. 2019;8(2):44.
- 7.Melese A, Genet C, Zeleke B, Andualem T. Helicobacter pylori infections in Ethiopia; prevalence and associated factors: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2019;19(1):8.
- 8.Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S et al. IV Th Brazilian Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Arq Gastroenterol. 2018;55(2):97–121.
- 9.Tarhane S, Anuk T, Gülmez Sağlam A, Özcan HE. Helicobacter pylori positivity and risk analysis in patients with abdominal pain complaints. Mikrobiyol Bul. 2019;53(3):262–73.
- 10.Çiftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, Usta S. Bölgemizde Helicobacter pylori sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2016;15(1):1–4.
- 11.Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical guideline: management of dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):988–1013.
- 12.Wu DC, Wu IC, Wang SW, Lu CY, Ke HL, Yuan SSF, et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting Helicobacter pylori antigens before and after eradication. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;56(4):373–8.
- 13.Schulz TR, McBryde ES, Leder K, Biggs BA. Using stool antigen to screen for Helicobacter pylori in immigrants and refugees from high prevalence countries is relatively cost effective in reducing the burden of gastric cancer and peptic ulceration. PLoS One. 2014;9(9):e108610.

14.Kocazeybek B, Memiřođlu R, Memiřođlu N, Arıtürk S, Ordu A, Kõksal V et al. Helicobacter pylori enfeksiyonlarında dışkıda antijen saptama: tanı ve tedavi sonrası eradikasyonunun izlenmesinde rolü. İnfeksiyon Dergisi. 2003;17(4):399–403.

15.Yagbasan A, Coşkun DÕ, Özbakir Ö, Deniz K, Gürsoy Ő, Yücesoy M. A Prospective, randomized study comparing 7-day and 14-day quadruple therapies as first-line treatments for helicobacter pylori infection in patients with functional dyspepsia. Niger J Clin Pract. 2018;21(1):54–8.

Şekil 1: HpSA pozitif örneklerin yaş gruplarına göre dağılımı



Presentation ID/Sunum No= 411

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çeşitli Beta Laktamaz Üreten *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia Coli* Kökenlerinde Mutant Engelleme Konsantrasyonunun Belirlenmesi

Ra. Gülşen Altınkanat Gelmez¹ , Prof.Dr. Güner Söyletir¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

*Corresponding author: Gülşen Altınkanat Gelmez

Özet

Amaç: Son yıllarda GSBL ve AmpC beta laktamaz üreten kökenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisi sırasında, mutant alt popülasyonun seleksiyonu nedeniyle tedavi edilemeyen olgular bildirilmektedir. Bu nedenle seleksiyonun önlenmesi amacıyla yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu doğrultuda, yeni bir yaklaşım olan “Mutant Engelleme Konsantrasyonu (MEK)” yüksek yoğunluklu bakteri popülasyonunda (10^{10} cfu/ml) dirençli alt popülasyonun üremesini inhibe eden konsantrasyon olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda, dirençten sorumlu çeşitli beta laktamaz enzimlerini üreten ve üretmeyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde karbapenemlerin MEK’nun belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya imipenem ve meropenem MİK \leq 1mg/L olan, genotipik olarak GSBL, AmpC, ve karbapenemaz enzimlerinden en az birine sahip olan (n=80) ve kontrol grubu olarak araştırılan enzimlerden hiçbirini üretmediği(n=19) saptanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenleri dahil edilmiştir. Kökenlerin imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem MİK’leri CLSI’in önerileri doğrultusunda, MEK’leri ise antibiyotiklerin çift kat dilüsyonlarını içeren Müeller-Hinton-Agar plaklarına 10^{10} cfu/ml bakteri yoğunluğu inoküle edilerek agar dilüsyon yöntemiyle çalışılmıştır. **Bulgular:** Hiçbir enzim üretmeyen kökenlerin MEK₉₀ değerleri duyarlı sınırlarda kalır iken, GSBL ve AmpC üreten kökenlerde MEK₉₀ değerleri 2-8 mg/L kadar çıkabilmektedir (Tablo1). Bu sonuçlara göre, GSBL ve AmpC üretiminin mutant seçimine daha fazla katkı sağladığı, ancak kökenlerin farklı tip enzim içermelerinin mutant seleksiyon profili üzerinde bir farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir. Karbapenemaz üreten kökenlerde ise MEK₉₀ >256 mg/L olarak saptanmıştır. Karbapenemlerin dirençli mutant geliştirme oranları irdelendiğinde, MİK’i $\leq 0,06$ mg/L olan değerlerde bile imipenem ve meropenem neredeyse %50 oranında mutant seçimine katkıda bulunmaktadır. Kökenlerin MİK ve MEK değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. **Sonuç:** GSBL ve AmpC beta laktamaz üreten kökenler karbapenemlere duyarlı olsalar bile mutant seçimine katkıda bulunmaktadır. Karbapenemaz üreten izolatların MEK₉₀ değerleri (>256 mg/ L), tedavi başarısızlığı olasılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Doripenem ve ertapenem en az, imipenem ve meropenem en fazla mutant seçen karbapenemler olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: GSBL, AmpC, Karbapenemaz, Mutant Engelleme Konsantrasyonu, Karbapenem

Abstract

Objectives: In recent years, untreatable cases have been reported during the treatment of infections caused by ESBL and AmpC beta-lactamase-producing strains, due to the selection of the mutant subpopulation. For this reason, new treatment strategies are tried to be developed to prevent selection. Accordingly, a new approach, "Mutant Prevention Concentration (MPC)", was defined as the concentration that inhibits the growth of the resistant subpopulation in a high-density bacterial population (10^{10} cfu / ml). In our study, it was aimed to determine the MPC of carbapenems in various beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Material-Method:** Among the *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates having imipenem and meropenem MIC= \leq 1mg/L and producing at least one of ESBL, AmpC or carbapenemase enzymes (n:80) as test group and, isolates negative for all tested enzymes as a control group(n=19) have been included in this study. Imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem MIC, and MPC values were determined by agar dilution according to CLSI. **Results:** MPC₉₀ values were still in susceptible range for the control group however, MPC₉₀ values increased to 2-8 mg/L for ESBL and AmpC beta-lactamase-producing isolates (Table 1). According to these results, it was observed that ESBL and AmpC production contributed to mutant selection, but mutant selection profile was not affected by different types of ESBL enzymes (TEM, SHV, CTX-M). MPC₉₀ was found to be > 256 mg /L in carbapenemase-producing strains. When the mutant development rates of carbapenems are examined, imipenem and meropenem contribute to mutant selection by almost 50%, even with MICs of ≤ 0.06 mg/L. There was no correlation between MIC and MPC values of isolates. **Conclusion:** ESBL and AmpC beta-lactamase production contributes to mutant selection, even if they are susceptible to carbapenems. MPC₉₀ values of carbapenemase-producing isolates (>256 mg/L) indicate that the probability of treatment failure is quite high. Among carbapenems, doripenem and ertapenem have the least, imipenem and meropenem have the most potential for mutant selection.

Keyword: ESBL, AmpC, Carbapenemase, Mutant Prevention Concentration, Carbapenem

GİRİŞ

Özellikle gram negatif bakterilerde görülen ve sayıları her geçen gün artan geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve AmpC beta laktamaz ile oluşan direnç tüm dünyada ve ülkemizde hızla artarak önemli bir sorun haline gelmiştir. Bu enzimlerin sayılarının her geçen gün artmasının en temel nedeni plazmidler aracılığıyla türler arasında kolayca aktarılabilir olmalarıdır. Karbapenemler dışında hemen hemen tüm beta laktamlara direnç gelişimine neden olan bu enzimleri üreten kökenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik sayısı kısıtlıdır. Ancak yıllar içerisinde bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin sıklıkla kullanılması beraberinde karbapenem direnç oranlarında artışa neden olmuştur(1-3). Gram negatif bakterilerde karbapenem direncinden sıklıkla bir karbapenemaz üretimi sorumludur. Bunun yanı sıra karbapenemlerle tedavi sırasında dış membran proteinlerinde meydana gelen nokta mutasyonları ile karbapenem direnci gelişebilmektedir. Özellikle *Escherichia coli*'de OmpF ve OmpC, *Klebsiella pneumoniae*'de OmpK35 ve OmpK36 porinlerinde meydana gelen mutasyonlar karbapenem direncinde önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda karbapenem kullanımı sırasında, mutant alt popülasyonun seleksiyonu ile gelişen direnç nedeniyle tedavi edilemeyen olgular bildirilmektedir (2, 4-5). Bu nedenle seleksiyonun önlenmesi amacıyla yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Mevcut tedavi protokolleri minimum inhibitör konsantrasyona (MİK) göre belirlenmekte ve mutant seleksiyonu hakkında bilgi vermemektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, vücudun birçok bölgesinde gelişen enfeksiyonlardaki bakteri yoğunluğu $>10^{10}$ dur ve bu konsantrasyondaki mutant bakterilerin oluşturacağı alt popülasyonun MİK için kullanılan 10^5 cfu/ml bakteri yoğunluğunda saptanma ihtimali düşüktür. Dolayısıyla saptanan MİK değeri ile enfeksiyon bölgesindeki dirençli alt popülasyonu alt etmek mümkün olmayabilir. Bu doğrultuda, yeni bir yaklaşım olan "Mutant Engelleme Konsantrasyonu (MEK)" yüksek yoğunluklu bakteri popülasyonunda (10^{10} cfu/ml) dirençli alt popülasyonun üremesini inhibe eden konsantrasyon olarak tanımlanmıştır(6-9).

Çalışmamızda, çeşitli beta laktamaz üreten kökenlerde karbapenemlerin mutant engelleme konsantrasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda farklı enzim profillerinin mutant seleksiyonuna katkı sağlayıp sağlamadığı açıklığa kavuşturulacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bakteri Seçimi. Çalışmamızda, Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden etken olarak izole edilen ve otomatize sistem (VITEK, BioMerieux, Fransa) ile tanımlanmış, imipenem ve meropenem MİK \leq 1 μ g/ml olan, genotipik olarak GSBL (TEM, SHV, CTX-M), AmpC (FOX, MOX, DHA, ACC, EBC) ve karbapenemaz (OXA-48, IMP, VIM, NDM, KPC) genlerinden en az birine sahip kökenler (n=80) ile kontrol grubu olarak tüm antibiyotiklere duyarlı ve test edilen enzimlerden hiçbirini üretmediği (n=19) saptanan toplam 47 *E. coli* ve 52 *K. pneumoniae* kökeni çalışmaya dahil edilmiştir.

Beta laktamaz enzimlerinin genotipik olarak saptanması. Kökenlerde GSBL (*bla*_{TEM}, *bla*_{SHV}, *bla*_{CTX-M}), AmpC (*bla*_{FOX}, *bla*_{MOX}, *bla*_{DHA}, *bla*_{ACC}, *bla*_{EBC}), ve karbapenemaz (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{KPC}) genlerinin varlığı uygun primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırılmıştır. Kökenlerin DNA'ları üretici firmanın önerileri doğrultusunda High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche) kullanılarak izole edilmiştir. 10X PCR buffer, 2 mM dNTP, 3 pmol primer, 2,5 mM MgCl₂, 1 U Taq DNA polimeraz ve 2 μ l of genomik DNA içeren 50 μ l'lik PCR karışımı hazırlanıp her gen için uygun reaksiyon koşulları kullanılarak amplifikasyon gerçekleştirilmiştir (10-15).

Kökenlerin minimum inhibitör konsantrasyon ve mutant engelleme konsantrasyonunun belirlenmesi. Kökenlerin imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem MİK'leri CLSI standartlarına uygun olarak agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir (16). Mutant engelleme konsantrasyonunun belirlenmesi için her bir köken bir gece katyon eklenmiş Müeller Hinton Agar'da (CA-MHA) inkübe edildikten sonra üreyen tüm bakteriler bir eküvyon yardımıyla toplanarak 100 ml katyon eklenmiş Müeller Hinton Broth'da (CA-MHB) süspansiyon edilmiştir. Süspansiyonlar çalkalayıcı etüvde bir gece inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası, spektrofotometrede 600nm dalga boyunda absorbans 1 olacak şekilde bakteri süspansiyonu ($>10^{10}$ cfu/mL) hazırlanmıştır. Elde edilen süspansiyon +4°C'de 5000g'de 30 dakika santrifüj edilip sediment 4 ml CA-MHB ile tekrar süspansiyon edilmiştir. İmipenem (0,06-256 mg/L) meropenem (0,008-256 mg/L), doripenem (0,015-256 mg/L) ve ertapenem (0,004-256 mg/L) belirtilen konsantrasyonlarını içeren CA-MHA besiyerleri hazırlanarak, $>10^{10}$ cfu/mL içeren bakteri süspansiyonundan 100 μ l inoküle edilip ve 48 saat 35-37 °C'de inkübe edilmiştir. Hem 24. hem de 48. saatlerde petriyeler kontrol edilip mutant kökenlerin üremesini inhibe eden en düşük konsantrasyon MEK değeri olarak kaydedilmiştir .

BULGULAR

GSBL pozitif bulunan kökenlerin 23 tanesi tek gen [TEM(n=8), SHV(n=5), CTX-M(n=10)], 23 tanesi 2 gen [TEM+SHV(n=2), TEM+CTX-M(n=11), SHV+CTX-M(n=10)], 10 tanesinin de 3 geni (TEM+SHV+CTX-M) bir arada taşıdığı tespit edilmiştir. AmpC pozitif saptanan 6 kökenin hepsinde CIT geni tespit edilmiştir. Karbapenemaz pozitif kökenlerin 8 tanesi OXA-48 geni taşıırken, 10 tanesi IMP-1 geni içerdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan araştırılan enzimlerin hiçbirini içermeyen kontrol kökenleri ve AmpC üreten kökenlerin tamamı imipenem, meropenem ve doripeneme duyarlı bulunmuştur. GSBL pozitif kökenlerin tamamı imipenem, meropenem ve doripeneme duyarlı bulunurken, 3 köken ertapeneme dirençli(MİK=2-4 mg/L) bulunmuştur. Karbapenemaz pozitif kökenler imipenem ve meropeneme duyarlı iken ertapeneme dirençli bulunmuştur. Sadece 2 köken doripeneme dirençli bulunmuştur.

Hiçbir enzim üretmeyen kontrol kökenlerin MEK₉₀ değerleri duyarlı sınırlarda kalır iken, GSBL ve AmpC üreten kökenlerde MEK₉₀ değerleri 2-8 mg/L kadar çıkabilmektedir (Tablo1). GSBL ve AmpC üreten kökenlerin MEK₉₀ değerleri tüm antibiyotiklere duyarlı, hiçbir enzim içermeyen kontrol grubu ile kıyaslandığında 2-9 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, GSBL ve AmpC üretiminin mutant seçimine daha fazla katkı sağladığı, ancak kökenlerin farklı tip enzim içermelerinin mutant seleksiyon profili üzerinde bir farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir. Karbapenemaz üreten kökenlerde ise MEK₉₀ >256 mg/L olarak saptanmıştır.

GSBL pozitif kökenlerde 0,06mg/L'lik konsantrasyonda imipenem %50, meropenem %80 oranında mutant seçimine neden olmaktadır. Doripenem $\geq 0,125$ mg/L'lik konsantrasyonlarda %100 oranında mutant seçimine neden olurken ertapenem $\geq 0,25$ mg/L'lik konsantrasyonlarda %86,7 oranında

mutant seçimine neden olmaktadır (Tablo 2). Bu sonuçlar irdelendiğinde doripenem ve ertapenem mutant bakteri seçiminin en az olduğu karbapenemler olarak değerlendirilmiştir. Bir diğer deyişle MİK’i <0,125 mg/L olan değerlerde doripenem ve ertapenem tedavide sorunsuz olarak kullanılabilen meropenem için 0,015 mg/L MİK değerine sahip kökenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde bile neredeyse yarıya yakın oranda mutant seçiminin gerçekleşeceği gözlemlenmiştir. Kökenlerin MİK ve MEK değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 1. *Escherichia coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinin minimal inhibitör konsantrasyon ve mutant engelleme konsantrasyon sonuçları

Kökenler	İMİPENEM(mg/L)				MEROPENEM(mg/L)				ERTAPENEM(mg/L)				DORİPENEM(mg/L)			
	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MEK ₅₀	MEK ₉₀	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MEK ₅₀	MEK ₉₀	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MEK ₅₀	MEK ₉₀	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MEK ₅₀	MEK ₉₀
GSLB (+)(n=56) ^a	0,125	0,25	4	8	0,015	0,06	4	4	0,125	0,25	4	4	0,03	0,06	2	4
AmpC(+)(n=6) ^b	0,125	0,125	4	8	0,015	0,03	2	4	0,06	0,25	2	4	0,06	0,06	1	2
Karbapenemaz (+)(n=18) ^c	0,5	0,5	>256	>256	0,5	1	>256	>256	4	8	128	256	1	1	>256	>256
Negatif (n=19) ^d	0,15	0,25	1	1	0,03	0,03	0,5	0,5	0,015	0,03	0,125	0,25	0,015	0,03	0,25	0,25

GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon, MEK: Mutant Engelleme Konsantrasyonu
^a GSBL(+): TEM(n=8), SHV(n=5), CTX-M (n=10), TEM+SHV(n=2), TEM+CTX-M(n=11), SHV+CTX-M(n=10), TEM+SHV+CTX-M(n=10)
^b AMPC(+): CIT(n=6)
^c Karbapenemaz(+): OXA-48(n=8), IMP(n=10)
^d Tüm antibiyotiklere duyarlı ve test edilen beta laktamaz enzimleri açısından negatif olarak tespit edilen kökenlerdir.

Tablo 2. Karbapenemlerin belirli minimal inhibitör konsantrasyon değerlerinde dirençli mutant geliştirme oranları

Karbapenem	MİK(mg/L)						
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5
Mutant Geliştirme Oranı (%)							
İmipenem	_*	_*	_*	50	55.7	100	100
Meropenem	0	41	55,5	80	100	100	100
Ertapenem	_*	0	0	53.8	46.2	86.7	100
Doripenem	_*	0	15.2	6.7	100	100	100

*MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu
*Belirtilen konsantrasyonlar test edilmemiştir.

TARTIŞMA

Geleneksel tedavi yöntemleri bir antibiyotik’in minimal inhibitör konsantrasyonuna bağlı olarak belirlenir. Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaç konsantrasyonları duyarlı bakteri popülasyonunu hedef almakta ve mutant alt popülasyon hakkında bilgi vermemektedir. Mutant engelleme konsantrasyonu bir enfeksiyon bölgesindeki hem duyarlı hem de dirençli bakteriler hakkında bilgi vermektedir. Dolayısıyla MEK enfeksiyon bölgesindeki gerçek direnci MİK’e göre daha iyi yansıtan bir parametredir(6-9).

MEK, özellikle antibiyotik kullanımı sırasında spontan mutasyonlarla gelişen mutant bakterilerin üremesini kısıtlayacak konsantrasyonların belirlenmesi amacıyla geliştirilmiş bir kavramdır. Dolayısıyla MEK’in klinikte ve in-vitro’da gözlemlenen direnç mekanizmasının mutasyon kaynaklı olması durumunda etkin bir parametre olacağından bahsedilmektedir(17). Dirençli mutant kökenlerin seleksiyona izin vermeyen konsantrasyon aralığını belirleyen mutant seleksiyon penceresi (MSP), her antibiyotik’in güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için oldukça önemlidir. Çünkü geleneksel tedavi protokollerinde antibiyotik’in serum ve dokudaki konsantrasyonlarının MİK’in üzerine çıkması

hedeflenmektedir. Ancak birçok ilaç için bu konsantrasyon MSP içerisinde kalmaktadır ve dirençli alt popülasyonun üremesine izin vermektedir. Dolayısıyla bir antibiyotik için MSP'de kaldığı süre ne kadar az ise mutant seleksiyonu da o kadar az olacaktır(6, 18). Günümüzde direnç probleminin engellenebilmesi için tedavide seleksiyon indeksi düşük olan antibiyotiklerin ve MEK üzerindeki serum/doku konsantrasyonlarına ulaşılacak antibiyotik dozlarının kullanılması gerekmektedir. Eğer antibiyotik konsantrasyonları bu pencerenin üzerinde tutulamıyorsa mutant bakterilerin seleksiyonunu engellemek için kombine tedavi tercih edilmelidir. Bu nedenle yeni antimikrobiyal bileşiklerin kullanıma girmeden önce MSP aralığının belirlenmesi tedavi sırasında gelişebilecek mutant kökenlerin seleksiyonu hakkında bilgi verici olabilir.

Mutant seleksiyon profillerinin araştırıldığı farklı antibiyotikler için kısıtlı sayıda çalışmalar mevcut olmakla birlikte bugüne kadar en çok çalışılan antibiyotik grubu florokinolonlar olmuştur. Ancak son yıllarda kinolon dışı antibiyotiklerde (beta laktam, makrolid, aminoglikozid vb.) de çalışılmaya başlanmıştır (17). Karbapenemlere ilişkin çalışma ise yok denecek kadar azdır. Ancak literatürdeki karbapenem kullanımı sırasında OMP'lerde meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişen karbapenem direnci ile ilişkili saptamalar, karbapenemlerin mutant seleksiyonuna katkılarının araştırılmasını önemli hale getirmiştir. Karbapenem direncinden her ne kadar çoğunlukla bir karbapenemaz üretimi sorumlu olsa da son yıllarda porin kaybı ile ilişkili karbapenem direnci birçok ülkede önemli hale gelmiştir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki karbapenem tedavisi sırasında gelişen porin mutasyonları sonucu karbapenem dirençli olgular giderek artmaktadır(4, 19,20).

Çalışma sonuçlarımıza göre, GSBL ve AmpC beta laktamaz üreten kökenlerin MEK₉₀ değerleri (2-8 mg/L) bu kökenlerle gelişen enfeksiyonların karbapenemlerle tedavisinde sorunla karşılaşılabilirliğini düşündürmektedir. GSBL ve AmpC beta laktamaz üreten kökenlerde MEK değerleri kontrol grubuna kıyasla 2-9 kat daha yüksek saptanmıştır. Dolayısıyla, GSBL üretimi mutant seleksiyonuna daha fazla katkı sağlamaktadır. Ancak kökenlerin farklı GSBL enzim türlerini içermeleri mutant seleksiyon profili üzerinde bir farklılık yaratmadığı belirlenmiştir. GSBL ve AmpC beta laktamaz üreten kökenler karbapenemlere duyarlı olsalar bile mutant seçimine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle bu kökenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde sorunla karşılaşılabilir. Karbapenemaz üreten kökenlerde karbapenem MİK₉₀ değerleri duyarlı sınırlarda olsa dahi MEK₉₀ değerlerinin >256 mg/L olması tedavide başarısız olma olasılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Karbapenemaz üretilen düşük karbapenem MİK değerine sahip kökenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin kullanılıp kullanılmayacağına dair az sayıda veri bulunmaktadır. Karbapenemaz üreten ve düşük MİK değerine sahip kökenlerle gelişen enfeksiyonların karbapenemlerle tedavi başarısının aynı MİK değerine sahip karbapenemaz üretmeyen kökenlerle benzerlik gösterdiğini belirten yayınlar mevcut olsa da en az %50 tedavi başarısızlığı bildiren yayınlar da mevcuttur. Karbapenem MİK değeri düşük, karbapenemaz üreten kökenlerde dış membran proteinlerinde meydana gelen mutasyonlar yüksek düzey dirence neden olmaktadır. Bu durum özellikle OXA-48 içeren kökenlerde tespit edilmiştir. Dolayısıyla karbapenemaz üreten kökenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin kullanımı porin mutasyonlarının gelişmesine neden olabilir. Çalışmamızdan elde edilen diğer önemli bir bulgu, doripenem ve ertapenemin en az, imipenem ve meropenemin en fazla mutant seçen karbapenemler olarak tespit edilmesidir.

Dirençli alt popülasyon hakkında bilgi veren MEK'in saptanması oldukça önemlidir. Ancak yöntemin oldukça zahmetli ve zaman alıcı olması mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak çalışılmasını zorlaştırmaktadır. Bu amaçla MİK ve MEK arasında bir korelasyon olup olmadığına bakılsa da, herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bu nedenle MEK her köken için saptanmalıdır. Ancak elde edilen veriler ışığında imipenem ve meropenem çok düşük MİK değerlerinde dahi mutant seçimine neden olmaktadır. Bu nedenle bu antibiyotiklerin tedavide mutlaka diğer antibiyotiklerle kombine kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Verilerimiz, karbapenem direncinin önlenmesinde MEK'in saptanmasının dirençli mutant kökenlerin eradikasyonunda önemli bir parametre olarak, yeni tedavi stratejilerinin belirlenmesine önemli katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

REFERANS

1. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gultekin M, Ogulnc 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.
2. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, Bautista V, Rodriguez MC, Velasco M, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 534-7.
3. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol* 2010;300: 371-9.
4. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae:here is the storm. *Trends Mol Med* 2012; 18: 263-72.
5. Song W, S.B, Choi JY, Jeong SH, Jeon EH, Lee YK, et al. In vivo selection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by OmpK36 loss during meropenem treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 447-9.
6. Drlica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 11-17.
7. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 681-8.
8. Sindelar G, Zhao X, Liew A, Dong Y, Lu T, Zhou J, et al. Mutant prevention concentration as a measure of fluoroquinolone potency against mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3337-43.
9. Zhao X, Drlica K. A unified anti-mutant dosing strategy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 434-6.
10. Öksüz L, Gürler N. Typing of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains and analysis of plasmid profiles. *Mikrobiyol Bul*, 2009;43(2): 183-94.
11. Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC β -lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology*,2002; 40(6): 2153–2162. .
12. Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy*, 2008. 54(2):101.
13. Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P, Church DL.Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases in a large centralized laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005;43(7): 3129-3135.
14. Cole JM, Schuetz AN, Hill CE, Nolte SF. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009; 47(2): 322-326.
15. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, Alizai SA, Hussain A, Ghirardi S, Orega S, Wilkinson K, Woodford N, Zhang J, Livermore DM, Abbasi SA, Raza MW. Prevalence of faecal carriage of *Enterobacteriaceae* with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J. Antimicrob. Chemother.* 66(10):2288–2294 (2011).
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2018.
17. Smith HJ, Nichol KA, Hoban DJ, Zhanel GG. Stretching the mutant prevention concentration (MPC) beyond its limits. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*,2003, 51(6): 1323-5.
18. Zhao X, Drlica K. Restricting the Selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33(Suppl 3): 147-156.

19. Song W, S.B, Choi JY, Jeong SH, Jeon EH, Lee YK, Hong SG, Lee K. In vivo selection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by OmpK36 loss during meropenem treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2009, 65(4): 447-449.

20. Liu YF, Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, Wu JJ. Characterization of carbapenem-non-susceptible *Escherichia coli* isolates from a university hospital in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 61(5):1020–1023.

Presentation ID/Sunum No= 41

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ratlarda 4-Nitroquinoline 1-Oxide 'in Tetiklediği Dil Yassı Hücreli Karsinomasının Oluşumuna ve Gelişimine Propranololun Etkisi

Seçil Çubuk DDS,PhD¹, Sina Uçkan DDS,PhD², Handan Özdemir MD³, Didem Bacanlı Vet Dr⁴

¹ Dr Öğretim Üyesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Başkent Üniversitesi, Ankara

² Prof Dr, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

³ Prof Dr, Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Başkent Üniversitesi, Ankara

⁴ Veteriner hekim, Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi, Ankara Sorumlu Yazar

Dr Öğretim Üyesi Seçil Çubuk
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkent Üniversitesi
e-mail: secilcubuk@hotmail.com
Telefon numarası:0312 2036868

Özet

Oral kavite karsinomaları en sık görülen kanser türlerinden biridir. Tedavi stratejilerine yönelik pekçok çalışma yapılmış olmasına rağmen oral bölge karsinolarında sağkalım oranında önemli bir değişiklik elde edilememiştir. Oral mukoza yassı hücreli karsinomalarının kompleks tedavi yöntemleri, yüksek mortalite ve morbidite oranları göz önünde bulundurulduğunda karsinogenezis sürecinin latent dönemini uzatan kimyasal korunma yöntemlerinin geliştirilmesi önemli bir yaklaşımdır. Propranolol non-selektif β -bloker ilaçlardandır. İlacın antianjiogenezis ve β -adrenerjik reseptör baskılama özelliği sayesinde kanser gelişiminde koruyucu etkisi olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. 4-Nitroquinoline 1-Oxide (4NQO) modeli oral karsinogenezisten kimyasal korunma yöntemleri geliştirmek için sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur. Bu çalışmanın amacı ratlarda 4NQO' nun tetiklediği dil yassı hücreli karsinogenezis süreci üzerine propranololun etkisini araştırmaktadır. Çalışma 27 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat üzerinde yapılmıştır. Bütün ratlara 50 ppm dozunda 4NQO içme suyunda uygulanmıştır. Yapılan diğer işlemler ise şu şekildedir (her grup için n= 9) : Grup 1, 50 mg/kg/ gün dozunda propranolol oral gavaj yoluyla 20 hafta uygulanmıştır ; Grup 2, 20 haftalık karsinogenezis süreci sonunda 2 hafta 50 mg/kg/gün dozunda propranolol uygulanmıştır; Grup 3 (kontrol grubu) , tedavi uygulanmamıştır. Histopatolojik değerlendirme sonucu malign transformasyon riskinin bulunma oranlarına bakıldığında, Grup '1 'de (%33.3) Grup 2 (%55.5) ve 3 (%77.8) ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda olduğu görülmüştür. İkili derecelendirme sistemine göre ise prekanseröz lezyonların yüksek risk kategori oranları üç grupta benzerdir. Düşük risk kategori oranları ise; 1. Grupta %22.2, 2. Grupta %33.3 ve 3. Grupta %55.5'tir. 'Likelihood ratio testi' ile istatistiksel analiz yapılmış olup ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. (p>0.05) Oluşan beyaz lezyonların hiperkeratinizasyon ve vazodilatasyon dereceleri üç grupta benzerdir. (Median :2) Her grupta birer adet örnekte tümör oluşumu tespit edildi. Birinci grupta oluşan tümör çapı (1.8 cm) 3.

Grupta oluşanın (0.6 cm) 3 katı ve 2. Gruptaki örneğin (0.9 cm) 2 katı kadardır. Bizim çalışmamızda propranololun dil karsinogenezisinin özellikle erken evrelerinde kimyasal korunmada etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak örnek sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalarla bu etki daha net ortaya koyulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Propranolol; oral karsinogenezis; epitelyal displazi; 4-nitroquinoline 1-oxide

Abstract

Oral cavity cancers are one of the most frequent neoplasms. Although there have been many reported studies about treatment approach, survival rates in oral cancer patients have been similar for 4-5 decades. Chemoprevention can extend the latency period of carcinogenesis and it seems to be a crucial approach considering complex treatment procedures and high morbidity and mortality rates of oral cancers. Propranolol is a non-selective β -blocker drugs. Many previously reported study showed that this agent can be effective for prevention of cancer development or anticancer therapies by its anti-angiogenesis and β -adrenergic reseptor (β -AR) inhibition action. 4-nitroquinoline 1-oxide model (4NQO) have been frequently used for development new chemoprevention methods for oral carcinogenesis. The aim of this study was to investigate the efficiency of propranolol on 4NQO induced squamous cell carcinogenesis of the tongue in rats. A total of 27 male Sprague Dawley rats were received 50 ppm 4NQO for 20 weeks in drinking water. The other procedures were as follows (n=9 per group): Group 1, treated with 50 mg/kg/day propranolol by oral gavage; Group 2, following to carcinogenesis inducement for 20 weeks, propranolol were applied for 2 weeks; Group 3 (control group), no treatment was applied. Histopathological analysis revealed decreased risk of malignant transformation rates in Group 1 (33.3%) when compared with Group 2 (55.5%) and 3 (77.8%). According to binary system of oral precancerous lesion there were slightly difference between 3 groups regarding to high risk category (Group 1; 11.1%, Group 2 and 3; %22.2) The rates of low risk category were 22.2% in Group 1, 33.3% in Group 2 and 55.5% in Group 3. The statistical comparison was performed by likelihood ratio test and the difference between groups were not statistically significant. (P>0.05) One tumor occurrence was detected for each group. Considering tumor size the sample in Group 3 (1.8 cm) was almost threefold of the sample in Group 1 (0.6 cm) and twofold of the tumor sample in Group 2 (0.9 cm) Hiperkeratinisation and vasodilation degrees were similar for all groups (Median: 2) As we concluded propranolol usage may provide chemoprevention especially in early carcinogenesis stages. Though there advanced studies with larger samples is required for revealing this effect more precisely.

Keywords: Propranolol; oral cardinogenesis; epithelial dysplasia, 4- nitroquinoline 1-oxide

Giriş

Yassı hücreli karsinoma (YHK) en sık karşılaşılan oral kanser tipidir. Oral yassı hücreli karsinomanın tedavisinde yeni cerrahi teknikler ve destekleyici radyoterapi ve kemoterapi teknikleri gelişmiş olsa da ilerlemiş olgularda prognoz halen zayıftır ve bu olgularda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %56 olarak bildirilmiştir.^{1,2}

Tümörögenesis karsinojen etkenin tetiklediği genetik değişimlerin birikimi ile oluşan çok aşamalı bir süreçtir. 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) karsinogenezis modelinde karsinojen maddenin ratlara içme suyu ile sistemik olarak ya da topikal uygulanması ile insanda oluşana çok benzeyen nitelikte prekanseröz ve kanseröz lezyon oluşumu sağlanmaktadır.³ Bu nedenle bu kanser modeli oral YHK'ler ile ilgili çok sayıda deneysel çalışmada kullanılmıştır.⁴⁻⁶ NQO birçok organda güçlü bir karsinojendir ancak içme suyu ile düşük konsantrasyonda uygulandığında ratlarda özel olarak dilde prekanseröz lezyon ve yassı hücreli karsinoma oluşumuna neden olduğu bilinmektedir.³⁻⁶

Epitelyal displazi bir lezyonun histopatolojik olarak prekanseröz durumunu gösteren önemli bir belirteçtir. Dünya Sağlık Örgütü oral epitelyal displazi tanısında ve derecelendirilmesinde çeşitli hücresel ve yapısal değişiklik kriterleri tanımlamıştır.⁷ Bu derecelendirme sisteminin en büyük dezavantajı değerlendirmenin subjektif olması ve histopatolojik tanıda gözlemciler arasında anlamlı farklılıklar

olmasıdır. Kujan bu farklılığın en aza indirilmesi amacıyla aynı kriterleri kullanarak prekanseröz lezyonları düşük riskli veya yüksek riskli olarak sınıfladığı “ikili derecelendirme sistemi”ni oluşturmuştur.⁸ Bu yöntem ile niceliksel bir değerlendirme oluşturarak derecelendirmenin patologlar için daha kolay olduğu ve gözlemciler arasındaki farklılığın azaltılabildiği belirtilmiştir.⁸

Farklı vücut kanserlerinin gelişiminde ve ilerlemesinde vaskularizasyonun büyük bir etkisi olduğu bilinmektedir ve bu nedenle tedavide en büyük hedeflerden biri tümör bölgesindeki anjiogenezin ve vaskularizasyonun baskılanmasıdır.⁹ Nonselektif bir beta bloker ilaç olan propranolol vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF) oluşumunu engelleme, vazokonstriksiyon etkisi ve kapiller endotelial hücre apoptozunu tetikleme etkileri sayesinde anjiogenezisi baskılamaktadır.^{10,11} Propranolol bu etkileri nedeniyle uzun bir süredir infantil hemanjioma tedavisinde kullanılmaktadır.¹² Bununla beraber propranololün antikanser etkisi olabileceğine dair pek çok in-vitro, hayvan ve insan çalışması bulunmaktadır.¹³⁻¹⁸ Baş boyun bölgesi (dil, larengeal ve hipofarengeal) YHK’ larında propranololün tümörün büyümesi ve tümör hücrelerinin apoptozisine etkisi ile ilgili in-vitro bir çalışmanın sonucunda propranololün β_2Ar ’i antagonize edici özelliği ile tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.¹³ Ancak propranololün oral yassı hücreli karsinomada karsinogenezis sürecine ne derece etki ettiğine dair veriler oldukça kısıtlıdır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada;

- 4-NQO’ nun rat dillerinde tetiklediği prekanseröz ve/veya kanseröz lezyon gelişimine propranololün klinik ve histopatolojik etkisini incelemek ve karşılaştırmak,
- Belirli bir karsinogenezis süreci sonunda propranolol kullanımının, oluşan prekanseröz ve /veya kanseröz lezyona etkisini klinik ve histopatolojik olarak incelemek ve karşılaştırmak,
- 4-NQO karsinojen maddesine maruz bırakılan hayvanlarda, deneyin başından itibaren kanserojen ajanla birlikte ve karsinogenezis tamamlandıktan sonra tek başına propranolol uygulamasının dil epitelindeki vaskularizasyona ve hipekeratinizasyona etkisinin histopatolojik olarak skorlanarak gruplar arasında karşılaştırma yapmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: D-DA13/04). Her bir grup için gereken minimum denek sayısının istatistiksel olarak belirlenmesinde El-Rouby ‘nın çalışması referans alınmıştır.¹⁹ NCSS & PASS 2000 (NCSS LLC., Kaysville, Utah, USA) istatistik paket programı kullanılmış, %90 güç ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemi test edebilmek için grupların her birine en az 9’ar olmak üzere toplam 27 adet denek gerektiği görülmüştür.

Karsinogenezisin indüksiyonu ve propranololün uygulanması

Bu çalışma ortalama 350 gram ağırlığında olan Sprague Dawley (SD) cinsi erişkin erkek ratlarda yapılmıştır. Tüm hayvanlar yemek ve su için çıkışı olan sıcaklık/ nem kontrollü (22 santigrat derece, %60-%5 nem oranında) kafeslerde tutulmuştur. Bir haftalık ortama alışma süresinden sonra hayvanlar rastgele 3 gruba ayrılmıştır.

1. Grup (9 rat): 50 ppm 4NQO (Sigma Aldrich, St Louis, USA) içme suyunda çözülerek uygulanmış ve aynı zamanda 50 mg/kg dozunda propranolol (Dideral, Sanofi Aventis) oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. 20. hafta sonunda sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir.

2. Grup (9 rat): 50 ppm 4NQO içme suyunda çözülerek 20 hafta süreyle uygulanmıştır. Bu sürecin sonunda 50 mg/kg dozunda propranolol oral gavaj yoluyla uygulanmaya başlanmış ve 14 günlük süreç sonunda sakrifikasyon yapılmıştır.

3. Grup (Kontrol grubu 9 rat) : 50 ppm 4NQO içme suyunda çözülerek uygulanmıştır. 20 hafta sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir.

İçme suları haftada bir kere taze karışım ile değiştirilmiştir.

4NQO sulu çözeltisinin hazırlanışı

Ağırlığı yaklaşık 350 gr olan SD cinsi ratın bir haftalık tükettiği su miktarının ortalama 200-250 gr olduğu ve 27 hayvanın bir haftalık süreçte yaklaşık 6000 gr su tükettikleri gözlemlenmiştir. Bu miktarın 50 ppm'lik oranının 0,3 gr/hafta olduğu hesaplanmıştır. 0,3 gr 4NQO maddesi hassas terazide ölçülerek suda homojen olarak çözülmesi sağlanana kadar (7-8 dk) santrifüje edilmiştir. Daha sonra bu çözelti 500 gr'lık su kaplarına paylaştırılmıştır. 4NQO maddesi saklama koşullarına uygun olarak -20 santigrat derecede ışık geçirmeyen kutusunda muhafaza edilmiştir.

Propranololun uygulanışı

Ortalama 350 gr, 9 adet rata uygulanması planlanan propranolol miktarının (Dideral, Sanofi Aventis) toplamda yaklaşık 160 mg/gün olduğu hesaplanmıştır. Buna göre 4 tablet/gün dideral toz haline getirilip bir miktar suda çözülerek her bir rata oral gavaj yoluyla eşit miktarda uygulanmıştır. Deney süreleri sonunda intraperitoneal yüksek doz ketamine/xylazin enjeksiyonu ile sakrifikasyon yapılmıştır. Dil ve dil kökleri bütün halde eksize edilerek makroskopik olarak belirlenen lezyonların şekli, rengi ve bölgesi incelenmiş ve beyaz plak oluşumu, papiller lezyon ve tümör oluşumu kategorileri kaydedilmiştir.

Histopatolojik Değerlendirme

Örnekler %10 buffered formalin solusyonunda fikse edilmiş, uzunlamasına ortadan iki parça halinde kesilerek parafine gömülmüştür. Daha sonra uzunlamasına 5µ'luk kesitler alınarak hematoxylin ve eosin ile boyanması yapılmıştır. Dil kesitleri ışık mikroskopu ile normal, hiperplazi/ hiperkeratinizasyon, displazi ve karsinoma oluşumları açısından histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hiperkeratinizasyon ve vasküler dilatasyon oluşumu Ross ve arkadaşlarının oluşturduğu sistem örnek alınarak puanlanmıştır.²⁰ Buna göre öncelikle deney grupları hakkında bilgisi olmayan iki patoloğ tarafından kesitlerdeki hiperkeratinizasyonun ve vazodilatasyonun en yoğun olduğu bölgeler tespit edilmiş ve bu değişiklikler hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olmak üzere üç derecede sınıflanmıştır. Örnekler DSÖ'nün belirlediği oral epitelyal displazi kriterlerini kullanarak ikili derecelendirme sistemi ile düşük riskli ya da yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca örnekler DSÖ displazi sınıflamasına göre hafif, orta, şiddetli displazi olarak da kategorize edilmiştir.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Veri analizi SPSS (SPSS Inc, Windows, version 11.5, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapılmıştır. Hiperkeratinizasyon ve vazodilatasyon parametrelerinin histopatolojik olarak derecelendirilmesinde gözlemciler arasındaki uyumluluğu belirlemek için kappa katsayısı hesaplanmıştır. Buna göre; kappa<0; gözlemciler arasında uyuma olmadığını, 0-0.20 arasında hafif, 0.21-0.40 arasında orta, 0.41-0.60 arasında ekseriyetle, 0.61-0.80 arası önemli derecede ve 0.81-1 arası neredeyse mükemmel uyumluluk olduğunu göstermektedir. Hiperkeratinizasyon ve vazodilatasyon parametreleri için Kruskal Wallis testi uygulanmış ve gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamlı değil şeklinde değerlendirilmiştir. Prekanseroz lezyonların malign transformasyon risklerinin analizi için Likelihood Ratio testi uygulanmıştır ve p< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

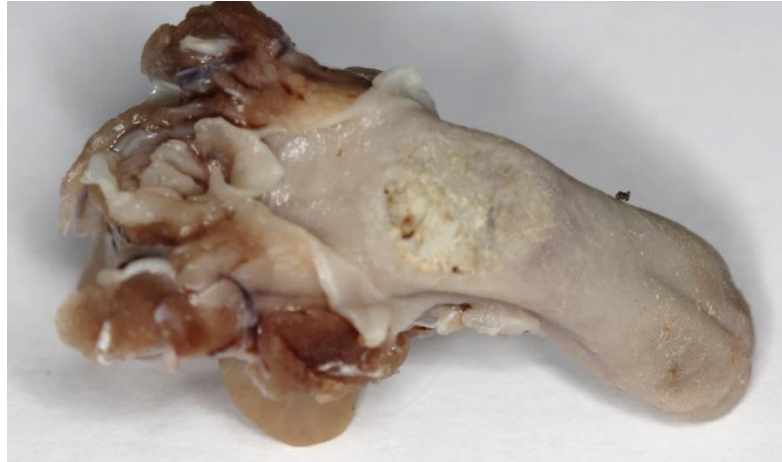
Bulgular

Lezyonların klinik özellikleri

Makroskopik olarak lezyonların hepsinin dil kökünde olduğu ve çoğunun lökoplakiyi andıran beyaz plak ya da papiller/nodüler yüzey özelliğinde olduğu görüldü. (Tablo 1) Her grupta birer örnekte ülsere, ekzofitik ve/veya papiller kitle şeklinde tümöral oluşum tespit edildi. (Şekil 1-4)

Tablo 1: Makroskopik lezyonların gruplar arasında dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Beyaz plak	4	4	4
Papiller/nodüler Lezyon	4	4	4
Tümöral Oluşum	1	1	1
Toplam örnek	9	9	9

**Şekil 1:** Deney süreci sonunda oluşan nodüler lezyonun klinik görüntüsü**Şekil 2:** 1. Grupta oluşan ülser, endofitik , yaklaşık 0.6 cm çaplı tümöral yapı



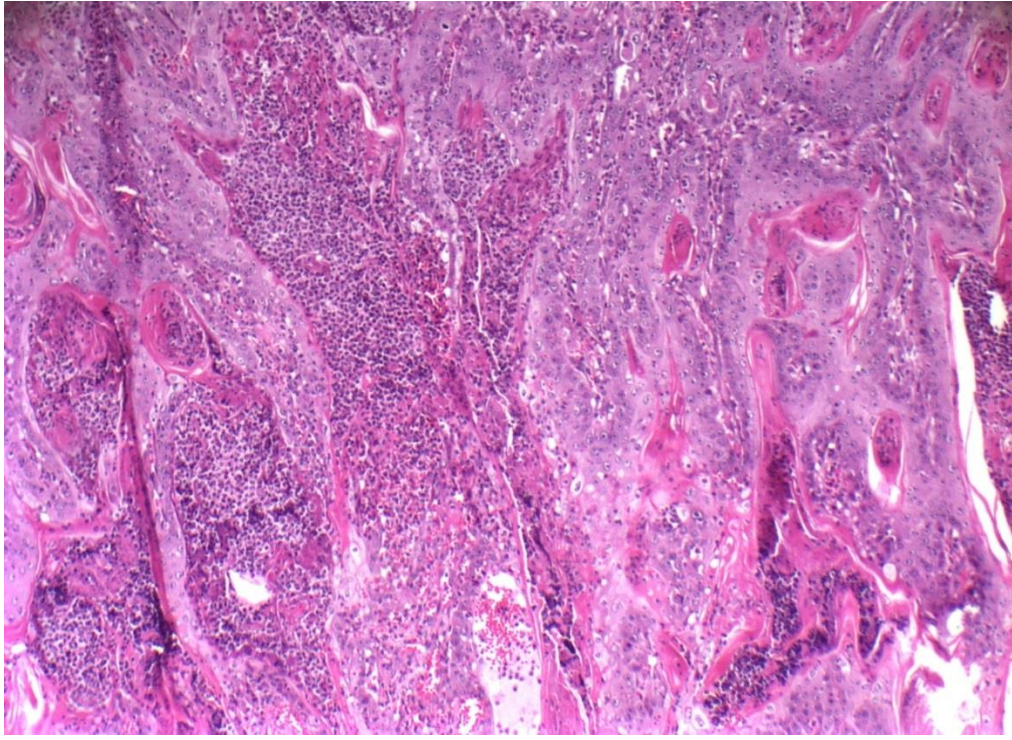
Şekil 3: İkinci grupta oluşan çapı yaklaşık 0.9 cm olan tümöral yapı



Şekil 4: Üçüncü grupta oluşan çapı yaklaşık 1.8 cm olan tümöral yapı

Histopatolojik bulgular

Grup 2 ve 3' te görülen tümöral oluşumların histopatolojik tanısı invaziv YHK iken; grup 1'de yer alan örneğin tanısı karsinoma in-situ şeklindedir. (Şekil 5) Hiperkeratinizasyon ve vazodilatasyon skorlamasına ait veriler Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir. Lezyonların malign transformasyon riski açısından değerlendirme verileri Grafik 1'de gösterilmektedir.



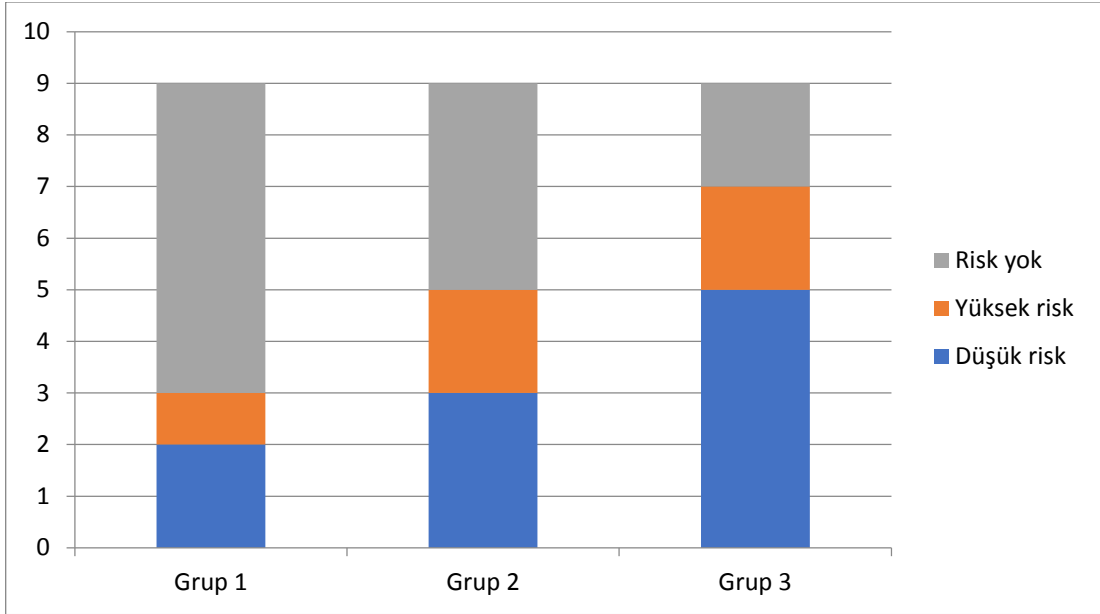
Resim 5: Grup 3 Yassı hücreli karsinoma (HE 10X10)

Tablo 2: Hiperkeratinizasyon derecelerinin gruplar arasında dağılımı

Hiperkeratinizasyon Dereceleri		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
1	Örnek Sayısı	3	4	2	9
	Yüzde	%33.3	%44.4	%22.2	%33.3
2	Örnek Sayısı	5	4	6	15
	Yüzde	%55.6	%44.4	%66.7	%55.6
3	Örnek Sayısı	1	1	1	3
	Yüzde	%11.1	%11.1	%11.1	%11.1
Toplam		9	9	9	27

Tablo 3: Vazodilatasyon skorlamasının gruplar arasında dağılımı

Vazodilatasyon Dereceleri		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
1	Örnek Sayısı	3	2	0	5
	Yüzde	%33.3	%22.2	%0	%18.5
2	Örnek Sayısı	5	6	6	17
	Yüzde	%55.6	%66.7	%66.7	%63
3	Örnek Sayısı	1	1	3	5
	Yüzde	%11.1	%11.1	%33.3	%18.5
Toplam		9	9	9	27



Şekil 5: Gruplara göre lezyonların düşük risk/yüksek risk oranlarına göre dağılımları

Malign transformasyon riski yüksek olarak değerlendirilen örneklerin DSÖ derecelendirilmesine göre tanısının şiddetli displazi olduğu belirlenmiştir. Düşük risk grubundaki örneklerin hepsinde bazal hücre hiperplazisi, bulbous rete peg yapısı ve/veya epitelde düzensiz tabakalaşma şeklinde yapısal bozukluklar olduğu görülmüştür. Düşük risk grubundaki örneklerin DSÖ derecelendirilmesine göre hiperplazi ya da hafif displazi sınıfında olduğu görülmüştür. Malign transformasyon riski olmayan örneklerde sadece hiperkeratinizasyon oluşumu bulunmaktadır.

İki patoloğun hiperkeratinizasyon derecelendirmesine ait kappa katsayısı 0.731, vazodilatasyon derecelendirmesine ait kappa katsayısı 0.683 olarak hesaplandı ve bu değerler iki patolog arasında hiperkeratinizasyon ve vazodilatasyon derecelendirmesi açısından “önemli derecede uyumluluk olduğu” şeklinde yorumlandı. İki patolog arasında önemli derecede uyum olduğu belirlendikten sonra deneyimli olan patoloğun (H.Ö.) hiperkeratinizasyon ve vazodilatasyon derecelendirmelerine istatistiksel analiz uygulandı. Kruskal Wallis testi ile yapılan analiz sonucu hiperkeratinizasyon ($p:0.725$) ve vazodilatasyon ($p:0,132$) dereceleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Lezyonların malign taransformasyon açısından düşük ya da yüksek riskli olmalarına göre değerlendirilmeleri ki kare testi ile yapılmıştır. Buna göre gruplar arasında risk varlığı ve yokluğu yönünden, düşük risk varlığı yönünden ve yüksek risk varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. ($p>0.05$)

Tartışma

Karsinogenezis sürecindeki bir takım genetik ve epigenetik olaylar serisinin kontrol altına alınarak, malignensi gelişiminde latent sürenin uzatılması ile ilgili araştırmalar uzun dönemdir önemini korumaktadır. 4NQO modeli bu araştırmalarda en sık kullanılan karsinogenezis yöntemi olmuştur. Literatürde farklı dozlarda 4NQO uygulamasıyla ilgili araştırmalara bakıldığında dozun 4 katına çıkartıldığı (200 ppm) ve uygulama süresinin aynı tutulduğu (20 hafta) bir çalışmada karsinoma oluşum insidansının Ribeiro ve ark'nın modeli ile benzer olduğu (%70'e karşılık %68,8) gösterilmiştir.^{4,20} Bu iki araştırma ile birlikte bizim çalışmamız da karsinogenezis sürecinin multifaktöriyel bir olay olduğunu göstermektedir. Buna bağlı olarak aynı karsinojen madde ile indüklenen deneysel modellerde hayvan üretimindeki ya da laboratuvar şartlarındaki farklılıkların bu sürece etki ederek prekanseröz lezyon ve tümör oluşum insidansı değişebilmektedir.

İnsanda oral YHK'nın gelişiminde gerçekleşen klinik değişikliklere bakıldığında, erken dönemde oluşan lezyonların parlak beyaz-gri renkte, iyi sınırlı mukoza kalınlaşmaları şeklinde ve lökoplaki benzeri olduğu görülmektedir. Bu oluşumların ileri safhalarda ekzofitik olarak kolayca fark edilebilen nodül ya da endofitik bir şekilde gelişen nekrotik ve ülserle bir lezyona dönüştüğü bilinmektedir. 4-NQO ile oluşturulan karsinogenezis modelinde oluşumu tetiklenen lezyonların klinik görüntüsü insanda oluşan bu

değişiklikler ile oldukça benzerlik göstermektedir.²¹ Bizim çalışmamızda da oluşan lezyonların klinik görüntüsü beyaz plak yapısında ve papiller/nodüler yüzey özelliği gösteren lezyonlardır. Bu lezyonların klinik ön tanısında lökoplaki terimi kullanılabilir. Lökoplaki terimi lezyonun malign transformasyon potansiyelini belirtmemektedir ve klinik uygulamalarda tanı, tedavi ve takip süreçlerinde karmaşaya yol açabilmektedir. Bu nedenle lökoplaki teriminin kullanımının sadece ön tanıyla sınırlı kalması gerektiği ve lezyonun histopatolojik karakteri ile (displazi içeren /displazi içermeyen lezyon) tanımlanması gerektiği belirtilmiştir.^{22,23} Bu nedenle bizim çalışmamızda da prekanseröz beyaz lezyonların adlandırılmasında lökoplaki terimi kullanılmamıştır.

β -blokerler kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde, anksiyete, migren ve glukoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Birçok tümör türünde, meme, nazofarenks, akciğer, prostat, yumurtalık, pankreas ve kolon, β -adrenoreseptör bulunması ve bunun yanısıra tümörler tarafından proanjiogenik faktörlerin salınması nedeniyle β -bloker kullanan hastalarda kanser gelişme ve metastaz riskinin azalabileceğine yönelik klinik çalışmalar yapılmıştır.²⁴⁻²⁹ Algazi ve ark 839 kardiyovasküler sistem hastasını içeren kohort çalışmalarında β -bloker ile tedavi gören hastalarda %0.51 oranında kanser gelişimi olduğunu buna karşılık başka yöntemlerle tedavi gören hastalarda ise bu oranın %6 olduğunu bildirmişlerdir.³⁰ Barron ve ark ise epidemiyolojik çalışmalarında beta bloker kullanan meme kanserli hastalarda sağkalım oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.³¹

Solid tümörlerin büyümesi ve metastazında anjiogenezin rolü çok iyi bilinmektedir. Bu nedenle tümör tedavilerinde vaskularizasyonun baskılanması hedef alınır ve neovaskularizasyonu önlemek için antianjiogenik ajanlar kullanılır. Propranololun infantil hemanjioma tedavisindeki etkisinin yanısıra farklı tür vücut kanserlerinin görülme insidansındaki azaltıcı etkisinin en önemli nedenlerinden birisinin ilacın anjiogenezisi baskılaması olduğu düşünülmektedir.¹⁴

Baş boyun bölgesi (dil, larengeal ve hipofarengeal) YHK'larda propranololun tümörün büyümesi ve tümör hücrelerinin apoptozisine etkisi ile ilgili yapılan in vitro çalışmada propranololun β_2 Ar'i antagonize edici özelliği ile tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada propranololun apoptozisi indüklediği ve radyoterapi ve kemoterapinin etkisini arttırdığı görülmüştür. Araştırmacılar özellikle kemoterapi ve radyoterapiye dirençli baş boyun bölgesi YHK olgularında propranololun yararlı olabileceğini önermektedir ve bu çalışma literatürdeki bu konuyla ilgili tek çalışmadır.¹³

Bizim çalışmamız propranololun antianjiogenik ve β AR sentezini azaltma özelliği sayesinde oral YHK gelişiminde koruyucu ve tedavi edici etkisini göstermek amacıyla oluşturulan ilk in vivo çalışmadır. Deney süreci sonunda kontrol grubunda oluşan tümöral yapının çapı (1.8 cm) 1. grupta oluşan tümörün çapının (0.6 cm) 3 katı kadardır. Histopatolojik değerlendirmede 1.gruba ait örnekteki malignansinin invazyon görülmeyen, henüz karsinoma in-situ durumunda olduğu; kontrol grubundaki tümörün ise derin invazyon gösteren YHK olduğu görülmüştür.

Klinik olarak prekanseröz lezyon olan diğer örneklerde histopatolojik olarak değişikliklerin değerlendirilmesi Kujan ve ark'larının geliştirdiği ikili derecelendirme sınıflamasına göre yapılmıştır.⁸ Bu sınıflamanın DSÖ'nün oluşturduğu sınıflamaya göre bazı avantajları olduğu bildirilmiştir. DSÖ sınıflamasında prekanseröz lezyonlar beş derecede sınıflanmaktadır ve displazi derecelendirmesinde patoloğlar arasında daha fazla çeşitlilik olduğu ve yöntemin tekrarlanabilirliğinin daha az olduğu bildirilmiştir. İkili derecelendirme sisteminde prekanseröz lezyon sınıflaması iki kategoriye indirilmiş ve DSÖ oral epitelyal displazi sınıflamasına göre daha kolay ve niceliksel bir değerlendirme sistemi oluşturulmuştur. Ayrıca bu sistem ile gözlemciye bağlı değişkenliğin azaltıldığı bildirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre yüksek risk grubundaki lezyonların malign transformasyon miktarının düşük risk grubundaki lezyonlardan 3-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.³²⁻³⁴

Yukarıda bahsedilen avantajları nedeniyle bizim çalışmamızda da prekanseröz lezyonların sınıflaması ikili derecelendirme sistemi ile yapılmıştır. Buna göre yüksek malignensi dönüşüm riski taşıyan örneklerin yüzdesi kontrol grubu ve 2. grupta %22.2 iken; 1. grupta %11.1'dir. Düşük risk taşıyan örneklerin yüzdeleri ise 1. grupta %22.2, 3. grupta %55.6 olarak belirlenmiştir. İkinci grupta ise bu oran %33.3'tür. Malignensiye dönüşüm risk değerlendirilmesinde ise uzun dönem propranolol kullanımının bu riski hemen hemen yarıya indirdiği belirlenmiştir.

İstatistiksel olarak fark görülmemiş olmasına rağmen, karsinogen etkenin epitelde oluşturduğu bazal hücre hiperplazisi, rete peg yapısında değişiklik ve epitel strafikasyonunda değişiklikler gibi yapısal

değişikliklerin oluşumunda yukarıda bahsedilen oranlar (%55.6 ya karşı %22.2) ve tümöral yapıların büyüklük ve invazyon dereceleri göz önünde bulundurulduğunda prekanseröz ve kanseröz lezyonların gelişim sürecinde propranololun koruyucu bir etkisi olduğu söylenebilir ve bu çalışma ileri araştırmalar için bir başlangıç noktası olabilir.

Propranololun neovaskularizasyonu baskılamasının yanında vazokonstriksiyon yolu ile de infantil hemanjioma gibi vasküler tümörlerde tedavi edici etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada bütün örneklerde kan damarlarının çaplarındaki değişiklikler Ross ve ark'nın oluşturdukları standart skorlama ile değerlendirilmiştir ve şiddetli vazodilatasyon gösteren örnek sayısının kontrol grubunda 3 (%33.3), 2. Grupta 2 (%22.2) ve 1. Grupta 1 (%11.1) adet olduğu görülmüştür.²⁰ Bu oranlar göz önünde bulundurularak uzun süre (20 hafta) uygulanan propranololün dil mukozasında vazodilatasyon oluşma derecesini azaltmada etkili olduğu ve bu nedenle tümör gelişiminde ve enflamatuvar olaylarda baskılayıcı etkisinin olabileceği söylenebilir.

Standart skorlama sistemi ile değerlendirilen bir diğer parametre ise hiperkeratinizasyondur. Bizim çalışmamızda örneklerin hepsinde klinik görüntüleri ile uyumlu olarak histopatolojik olarak keratinizasyon artışı görülmüştür ancak şiddetli hiperkeratinizasyon oranı (%11.1) tüm gruplarda aynıdır; hafif ve orta şiddetli hiperkeratinizasyon yüzdeleri ise üç grupta da benzerdir. DSÖ malign transformasyon riski açısından hiperkeratinizasyonun şiddetinin bir önemi olmadığını belirtmiştir ve bu çalışma sonucunda da oluşan hiperkeratinizasyon miktarında gruplar arasında farklılık olmadığı görülmüştür.

Ross ve ark' nın yukarıda bahsedilen skorlama yöntemi subjektif bir değerlendirme sistemi oluşturmasına rağmen örnekler arasında derecelendirme yapmak ve sadece gruplar arasında kıyaslama yapmak amacıyla kullanılabilir bir yöntemdir.²⁰ Tüm örneklerle patoloğun eşzamanlı bakması ve farklı patoloğların örnekleri değerlendirmesi ile gözlemciler arasında oluşan farklılığın en aza indirilmesi bu yöntemin güvenilirliği arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda örnekler histopatolojik olarak iki araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir ve kappa katsayısı hesaplanarak iki araştırmacı arasında "önemli derecede uyum" olduğu görülmüştür. Bu çalışma deneysel oral prekanseröz lezyonlarda hiperkeratinizasyon ve vazodilatasyon derecelendirilmesinin bu yöntemle yapıldığı ilk çalışmadır ve bu alanda ileride yapılacak araştırmalara ışık tutacak niteliktedir.

Sonuç

Bu çalışmada propranolol gibi oldukça güvenli, ucuz ve uzun süredir etkileri bilinen bir β - blokerin antianjiyogenezis etkisi ile infantil hemanjioma tedavisinde ilk basamak ilaç olarak kullanılmasına dayanarak damarlanmanın çok yoğun olduğu oral YHK'nın gelişimine etkisi incelenmiş ve propranololün prekanseröz durumdan malignensiye dönüşüm sürecinde baskılayıcı etkisi olabileceğine dair bir ön veri elde edilmiştir.

Bu çalışma 4NQO oral karsinogenezis modelinin Türkiye'de kullanıldığı ilk çalışmadır. Benzer çalışmaların daha fazla denekte daha uzun süreli ve de en önemlisi daha yüksek propranolol dozuyla yapılması ile bu ilacın kanser gelişimi ya da oluşumu üzerine etkisi daha net ortaya koyulabilecektir.

Kaynaklar

1. Clark JI, Eisner RM, Hofmeister C. Phase I: adjuvant radiation with docetaxel in high-risk head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:396-400.
2. Zhou H, Tang Y, Liang X. RNAi targeting urokinase type plasminogen activator receptor inhibits metastasis and progression of oral squamous cell carcinoma in vivo. *Int J Cancer* 2009; 125: 453-462.
3. Kanojia D, Vaidya MM. 4-Nitroquinoline-1- oxide induced experimental oral carcinogenesis. *Oral Oncol.* 2006;42: 655-667.
4. Ribeiro DA, Salvadori DM, da Silva RN. Genomic instability in non-neoplastic oral mucosa cells can predict risk during 4-nitroquinoline 1-oxide induced rat tongue carcinogenesis. *Oral Oncol* 2004;40: 910-915.

5. Fracalossi AC, Comparini L, Funabashi K. Ras gene mutation is not related to tumor invasion during rat tongue carcinogenesis induced by 4- nitroquinoline 1-oxide. *J Oral Pathol Med* 2011;40: 325-333.
6. Khandel Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, ed. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the head and neck. Lyon: IARC Press; 2005 sf: 177
7. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, ed. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the head and neck. Lyon: IARC Press; 2005 sf: 177
8. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncology*. 2006;42: 987-993.
9. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji. Neoplazi Yedinci baskı. İstanbul .Nobel. 190, 2003.
10. Leaute-Labreze C, Dumas de la Rooque E, Hubiche T. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.
11. Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: Inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vasc Pharmacol* 2010;53: 200-208.
12. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos . A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75: 455-460.
13. Wolter NE, Wolter JK, Enepekides DJ. Propranolol as a novel adjunctive treatment for head and neck squamous cell carcinoma. *J Otolaryngology-Head&Neck Surgery*. 41: 334-344, 2012.
14. Xu T, Xiao X, Zheng S. Antiangiogenic effect of propranolol on the growth of the neuroblastoma xenografts in nude mice. *J Pediatric Surg* 2013;48: 2460-2465.
15. Zhang D, Ma Q, Shen S. Inhibition of pancreatic cancer proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction. *Pancreas* 2009; 38: 94-100.
16. Weddle DL, Tithoff P, Williams M. Beta-adrenergic growth regulation of human cancer cell lines derived from pancreatic ductal carcinomas . *Carcinogenesis* 2001;22: 473-9.
17. Perrone MG, Notarnicola M, Caruso MG. Upregulation of beta (3) –adrenergic receptor m RNA in human colon cancer: a preliminary study. *Oncology* 2008;75: 224-9.
18. Wagner VP, Spuldaro TR, Nör F, Gaio EJ, Castilho RM, Carrard VC, Rösing CK. Can propranolol act as a chemopreventive agent during oral carcinogenesis? An experimental animal study. *Eur J Cancer Prev*. 2020 Oct 29. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000626. Epub ahead of print. PMID: 33136608.
19. El-Rouby DH. Histological and immunohistochemical evaluation of the chemopreventive role of lycopene in tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline-1-oxide. *Arch Oral Biol* 2011;56(7):664-71.
20. Ross R, DiGiovanna JJ, Capaldi L. Histopathologic characterization of epidermolytic hyperkeratosis: A systematic review of histology from the National Registry for Ichthyosis and Related Skin Disorders. *J Am Acad Dermatol* 2008;59: 86-90
21. Dayan D, Hirshberg A, Kaplan I. Experimental tongue cancer in desalivated rats. *Oral Oncol* 1997;33:105-109.
22. Günhan Ö, Celasun B. Oral mukozal lezyonlarda epitelyal displazilerin değerlendirilmesi. *GÜ Dişhek Fak Derg* 1988;5: 237-241.
23. Bouquot JE, Speight PM, Farthing PM. Epithelial dysplasia of the oral mucosa- diagnostic problems and prognostic features. *Curr Diagn Pathol* 2006;12: 11-21.
24. Vandewalle B, Revillion F, Lefebvre J. Functional beta-adrenergic receptors in breast cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116: 303-6

25. Kobilka BK. Structural insights into adrenergic receptor function and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32: 213-8.
26. Yang EV, Sood AK, Chen M. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* 2006;66: 10357-64
27. Schuller HM, Cole B. Regulation of cell proliferation by beta- adrenergic reseptors in a human lung adenocarcinoma cell line *Carcinogenesis* 1989;10: 1753-5.
28. Palm D, Lang K, Niggemann B. The norepinephrine –driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by β -bloklers. *Int J Cancer* 2006;118: 2744-9.
29. Thaker PH, Han LY, Kamat AA. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006;12: 939-44.
30. Algazi M, Plu-Bureau G, Flahault A. Could treatments with beta-blockers be associated wit areduction in cancer risk? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2004;52: 53-65.
31. Barron TI, Connolly RM, Sharp L. Beta blockers and breast cancer mortality: a population- based study. *J Clin Oncol* 2011;29: 2635-44.
32. Liu W, Bao ZX, Shi LJ. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. *Histopathology* 2011;59: 733-40.
33. Caldeira PC, Abreu MH, Carmo MA. Binary system of grading oral epithelial dysplasia: evidence of a bearing to the scores of an immunohistochemical study. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2012;41: 452-3.
34. Tonisson K. *Carcinogenesis. Binary System of Grading Epithelial Dysplasia in Oral Leukoplakias* (Auxiliadora M, Carmo V, Caldeira PC.) (elektronik kitap), 2013. Erişim: (<http://www.intechopen.com/books/carcinogenesis/binary-system-of-grading-epithelial-dysplasia-in-oral-leukoplakias>)

Presentation ID/Sunum No= 97

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Protetik Diş Tedavisi Uygulamalarında Adezyonun Önemi

Ra. Büşra Tosun¹

¹Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

1. Adezyon

Farklı moleküller arasındaki çekim kuvveti ‘adezyon’ olarak adlandırılmakla beraber, bu kuvvet aynı moleküller arasında ise ‘kohezyon’ adı verilir. Adezyonu oluşturan maddeye ‘adeziv’, adezivin uygulandığı yapıya ise ‘aderent’ denir.

İyi bir adezyon için adeziv ve aderent arasındaki temasın tam olması gerekmektedir. Diş hekimliğinde gözlediğimiz adezyon ‘dental adezyon’ olarak isimlendirilirken bir başka ifadeyle ‘bonding’ olarak da adlandırılabilir¹.

Kimyasal, fiziksel ve mekanik olmak üzere 3 tür adezyon bulunmaktadır. Kimyasal adezyonda adezyonu oluşturan yapılar arasında zayıf ve sınırlı bir bağlanma söz konusudur. Fiziksel adezyon, Van Der Waals kuvvetleri sonucu oluşan çok zayıf bir bağlanma çeşididir. Farklı yapılarla sahip düz yüzeyler arasında meydana gelir. Mekanik adezyonda ise düzensiz yüzeyleri oluşturan girinti ve çıkıntılar bulunmakla beraber daha kuvvetli bir bağlanma mevcuttur. Bu girinti ve çıkıntıların yerleşimleri ve biçimleri bağlanma gücü üzerinde etkilidir. Öncelikle diş hekimliğinde mekanik bağlanma oluşur, kimyasal bağlanmanın bağlantı üzerindeki etkisi ise kısıtlıdır^{1 2}.

Oluşan bağlantı mekanizması 2 kısımda değerlendirilebilir;

1. Siman-diş dokusu arasındaki bağlantı

Bu grup kendi arasında; mine adezyonu ve dentin adezyonu olmak üzere 2’ye ayrılmaktadır.

2. Restorasyon-siman arasındaki bağlantı

1.1 Mine Adezyonu

Ağırlıkça %96-98 oranında inorganik, %1-3 oranında organik kısımdan oluşan mine dokusu %1-5 oranında da su ve diğer maddelerden oluşmaktadır. Organik içerikte; kollogenden oluşan bu yapının inorganik kısmını ise daha çok hidroksiapatit kristalleri oluşturmaktadır. Mine dokusu yapısal olarak milyonlarca mine prizması, prizma kını içermekte olup; bunların arasında ise interprizmatik matrix bulunmaktadır. Mine prizmaları mine-dentin birleşiminden başlayarak dik bir şekilde dişin dış yüzeyine uzanır³.

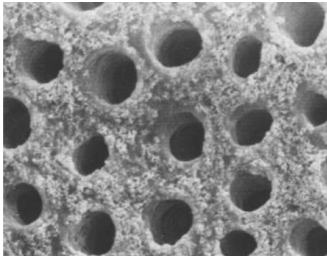
Asit uygulama işlemi sonrası, minede bulunan prizmalar çözünmekte olup hidroksiapatit kristalleri arasında çok küçük boyutta pöröziteler oluşmaktadır. Böylelikle mine dokusunun ıslanabilirliği ve yüzey enerjisi artar⁴. Sonuçta da mine dokusunun bağlanma yüzeyi artmış olur. Bu yüzeylere adeziv sistemler uygulandığında, oluşan mikropöröz yapılar dolarak rezin taglar oluşur. Bu uzantılar

mikromekanik bağlanmadan sorumlu olan uzantılardır. Polimerizasyon işleminin ardından ise 20-30 MPa kadar bağlantı kuvveti oluşarak tam bir mekanik kilitlenme sağlanmış olur ^{5 6}.

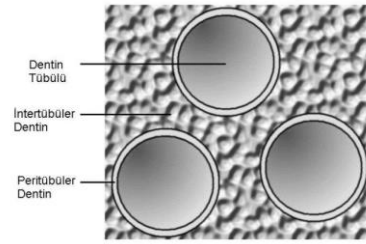
1.2 Dentin Adezyonu

%70-75 oranında inorganik, %15-20 oranında ise organik yapıdan oluşan dentin dokusunu, %5-15 oranında da su ve diğer maddeler oluşturmaktadır. Organik yapıyı büyük oranda kollogen oluştururken inorganik yapıda ise daha çok hidroksiapatit kristalleri bulunmaktadır. Mine kadar mineralize bir doku olmamakla birlikte sement dokusundan daha mineralize bir dokudur ⁷.

Çok sayıda dentin tübülü, tübüllerin içerisinde protoplazmik uzantılar ve dentin lenfi içermektedir (Şekil 10). Bu bakımdan mine dokusuna kıyasla daha nemli ve organik içeriği daha fazla olan bir dokudur. Tübüllerin etrafında peritübüler dentin, arasında ise intertübüler dentin bulunmaktadır (Şekil 11). Adeziv sistemlerin intertübüler dentine bağlanması daha kuvvetli olmaktadır. Tübüllerin sayısı ve çapı, pulpaya yaklaştıkça artar. İntertübüler dentin oranı, dentinin derin kısımlarında daha azdır. Dolayısıyla dentin dokusunun derinlerine doğru bağlanma kuvveti azalır ^{5 6}.



Şekil 1. Elektron mikroskobu altında dentin tübüleri

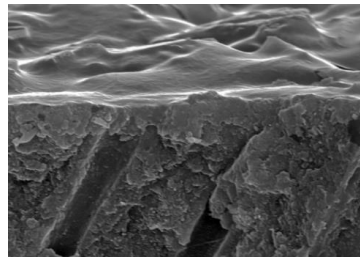


Şekil 2. Peritübüler ve intertübüler dentin

Preparasyon sonrası dentin yüzeyini kaplayan tükürük, kan, bakteri ve smear tabakası bağlantıyı olumsuz yönde etkilemektedir. Bu bakımdan bağlantının artırılması için dentin

yüzeyinin bu artıklardan temizlenmesi ve smear tabakasının uzaklaştırılması gerekmektedir ⁸.

Smear tabakası; vital veya nekrotik pulpa, dentin artıkları ile mikroorganizma içeren rotary veya manuel enstrümanlar ile yapılan preparasyon sonrası meydana gelen, dentin yüzeyinde biriken debristir ⁹ (Şekil 12). Bu tabakanın hacmi, yoğunluğu ve alttaki yapı ile olan bağlanma oranı preparasyon şekline bağlı olarak değişmektedir ¹¹. Kalınlığı 0.5-2 mikrometre arasında değişen smear tabakasının, dentin geçirgenliğini %86 oranında azalttığı yapılan bir çalışmada belirtilmiştir ¹².



Şekil 3. Smear tabakası ile kaplanmış dentin yüzeyinin SEM görünümü

Mine dokusuna kıyasla dentin dokusunda adezyon sağlamak daha zordur. Bunun nedenleri şöyle sıralanabilir;

- ❖ Kollogen oranının dentine oranla daha fazla olması dentinin elastik özelliğinin daha fazla olmasını sağlar.
- ❖ Mine dokusu kadar homojen olmayıp, mineralizasyon değeri farklı bölgelerde farklı değerlere sahiptir. (Dentin tübüllerinin sayısı ve çaplarının dentinin farklı bölgelerinde değişiklik göstermesi sebebiyle)
- ❖ Pulpa dokusunun sıvı basıncı dolayısıyla dentinin derin kısımlarında rezin infiltrasyonu daha zor olmaktadır.

- ❖ Smear tabakası dentin tübüllerinin ağzını tıkamakta ve dentin geçirgenliğini azaltmaktadır.
- ❖ Dentin dokusundaki hidroksiapatit oranı, mine dokusuna kıyasla oldukça az orandadır ⁸.

1.3 Seramik Materyale Adezyon (Restorasyon-Siman Arasındaki Bağlantı)

Yüzeyler arasında oluşan bağlantı kuvveti, marjinal adaptasyonu artırarak mikrosızıntıyı önlemekte ve böylelikle restorasyonun kırılmaya karşı gösterdiği direnci de olumlu yönde etkilemektedir ¹³.

Son zamanlarda rezin simanların kullanılmaya başlanması ile uzun dönemde restorasyon ve diş arasındaki kuvvetli bağlanma sağlanmış olup, mevcut çalışmalar rezin simanın bu yapılarla olan bağlantısını artırmaya yöneliktir. Resin siman / adeziv sistem kombinasyonunun dental seramiklere bağlanma yeteneği, estetik restorasyonun mikroyapısına ve uygulanan yüzey işlemine bağlıdır ¹⁴.

1.3.1 Simantasyon Öncesi Uygulanan Yüzey İşlemleri

Yüzey işlemleri, materyallerin genel özelliklerini değiştirmeden, yüzey özelliklerini etkileyerek, biyolojik ve mekanik özelliklerinin güçlendirilmesi işlemidir. Materyallerin olumlu özellikleri, bu işlemler esnasında korunmaktadır ¹⁵.

Resin ve protetik materyal arasındaki bağlantı kuvvetini artırmak için mikromekanik kilitlenme oluşturmak ve kimyasal bağlantı sağlamak gerekmektedir ¹³. Bu amaçla simantasyon işlemi öncesi, restorasyonlara bir takım yüzey işlemleri uygulanarak bu iki yapı arasındaki adezyon kuvveti artırılmaya çalışılmaktadır.

❖ Dönen Aletler ile Aşındırma

Bu yüzey işlemi mekanik bağlantı sağlamakla birlikte bu yöntemde; diskler, elmas frezler, alüminyum oksit içerikli zımparalar kullanılmaktadır. Elmas frezlerle yapılan aşındırma işlemi sonrası alınan SEM görüntülerinde, kazıma izleri oluşmasına rağmen gözeneklerin meydana gelmediği gözlenmiştir, öte yandan bu yöntem keskin yüzeylerin meydana gelmesine ve materyalde fazla madde kaybına neden olmaktadır ¹⁶.

Frezle aşındırma yönteminin bir diğer dezavantajı ise; seramikte dayanıklılık kaybına yol açtığından, kontrolsüz uygulandığında materyalde çatlak oluşumuna sebep olabilmektedir.

❖ Asitle Pürüzlendirme

Asit uygulaması; seramiğin yapısındaki cam matrix ve kristalin çözünmesini sağlayarak, restorasyon yüzeyinde poröziteler oluşturmaktadır. Böylelikle materyalin yüzey enerjisi artar ve mikromekanik kilitlenme sağlanır ⁴. Polieter eter keton (PEEK) ve polieter keton keton (PEKK) gibi polimerlere asit uygulanması ise; yüzeysel katmandaki fonksiyonel işlev gören karbon-oksijen gruplarını artırarak, adeziv materyalin bağlanacağı grupları ortaya çıkarmaktadır ^{17 18}.

Güçlü oksitleme özelliğine sahip olan Piranha solüsyonu, PEEK materyalinin yüzey pürüzlendirmesinde kullanılan, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve sülfürik asit (H₂SO₄) birleşiminden oluşan bir çözeltilerdir. Bunun yanı sıra sülfürik asit tek başına da uygulanabilen, materyalin karbonil ve eter grupları üzerinde etki gösteren kuvvetli bir asittir ¹⁹.

Seramik yüzeyine uygulanan asit, diş dokusuna uygulanan asitten farklıdır. Genellikle asitle pürüzlendirmede tercih edilen hidroflorek asit (HF); seramik materyal yüzeyinde mikropöröziteler oluşturarak, yüzey alanını artırmakta sonuç olarak mekanik kilitlenmeye katkıda bulunmaktadır ²⁰. Hidroflorik aside kıyasla daha az güçlü olan %35-40 oranında fosforik asit, seramik veya kompozit yüzeylerin pürüzlendirilmesinde kullanılan bir diğer asittir. Asidüle fosfat florür ise; yine seramik yüzeylerin pürüzlendirilmesinde kullanılan güvenilir bir asit olmakla birlikte seramik yüzeyinde homojen ve düzgün bir alan oluşturmaktadır ²¹.

❖ Alüminyum oksit ile Kumlama

'Air abrazyon yöntemi' olarak da adlandırılan bu yüzey işlemi, protetik materyallerde sıklıkla kullanılan bir pürüzlendirme yöntemidir. Alüminyum oksit tozları, materyal yüzeyindeki kontamine alanları uzaklaştırıp, bağlanma için gerekli yüzey alanını artırarak resin materyallerin tutuculuğunu artırır

²². Bu amaçla kullanılan tozlar, 25-250 mikrometre aralığında partikül boyutlarına sahiptir ²³. Hasta başında veya laboratuvarında uygulanan bu yöntemde temel kural, kullanılacak partiküllerin, restorasyon materyalinden daha sert olması gerektiğidir.

❖ Tribokimyasal Silika Kaplama

Yüzeyleri temizlemek, retatif bir yüzey oluşturmak ve hepsinden önemlisi silanlanabilirlik özelliklerini arttırmak amacıyla, protetik materyal yüzeylerini silanize etmek için silika kaplama gibi çeşitli yöntemler kullanılır.

Tribokimyasal silika kaplama; partiküllerin yüzeylerini silika ile kaplayan, özel olarak yüzeyi modifiye edilmiş bir alüminyum kum püskürtme şeklinde hasta başında kullanılabilen bir yöntemdir ²⁴. Bu teknikte kullanılan tribokimyasal silika kum, alüminyum kumunun silan ile modifiye edilmiş şeklidir. Basınç etkisiyle, silika 15 mikrometre derinliğinde seramik yüzeyine gömülmüş olur. Bu durum yüzeylerde silika tabakası meydana getirerek, silika ile işlem görmüş olan seramik materyalinin, silan ile kimyasal bağ kurabilmesine yardımcı olur. Asitle pürüzlendirme işlemine dayanıklılık gösteren materyallerde de kullanımı tavsiye edilmektedir ²⁵.

Sıklıkla kullanılan sistemler 'Rocatec' ve 'Cojet' sistemleridir. Rocatec sistemi laboratuvarında kullanılmakta olup 2 aşamada uygulanan bir sistemdir ²⁶. Air abrazyon ve silan aşamalarını içeren Rocatec sisteminde, silanize edilmiş 110 mikrometrelik alüminyum oksit kumu kullanılır. İlk olarak 'Rocatec- Pre' olarak adlandırılan aşamada; yüzey temizliğini sağlamak amacıyla 2.5 bar basınç ile 110 mikrometre alüminyum oksit kumu uygulanır. Sonrasında ise yine aynı basınçta 110 mikrometre boyutunda silisyum oksit kumu yüzeye püskürtülür. Bu aşama ise 'Rocatec- Plus' olarak adlandırılır.

Cojet sistemi ise klinikte kolaylıkla uygulayabileceğimiz, silan ile modifiye edilmiş 30 mikrometre boyutunda alüminyum oksit kumunun materyal yüzeyine uygulandığı bir sistemdir. %97'den fazla alüminyum oksit, %3'ten az silika içermektedir. Restorasyonların intraoral olarak tamir edilmesi gerektiği durumlarda, mekanik olarak pürüzlülük sağlanması amacıyla tercih edilebilen bir yöntemdir. Bu yöntemde silika kaplı alüminyum oksit partikülleri 2-3 bar basınç altında yüzeye dik olacak pozisyonda 15 saniye boyunca uygulanmaktadır. Silikatizasyon aşamasından sonra silan uygulaması ile hem fiziksel hem de kimyasal bağlantı sağlanmış olur ²⁷.

❖ Lazer ile Pürüzlendirme

Çürüğün temizlenmesinde, hassasiyetlerin giderilmesinde, beyazlatma tedavisinde, pit ve fissürlerin kapatılmasında kullanılabilen lazerler; diş hekimliğinde geniş kullanım alanına sahiptir ²⁸. Çok sayıda lazer çeşidi olmakla birlikte sıklıkla yumuşak doku lazeri olarak CO2 lazer kullanılırken, sert ve yumuşak dokuların her ikisinde daha çok Nd:YAG ve Er:YAG lazer tercih edilir ²⁹. Uygulama süresi, atım tipi, frekansı, enerji seviyesi ve dalga boyu gibi değişkenler, lazerlerin yüzeyde meydana getirdiği etki derinliğini değiştirmektedirler ³⁰.

Temel çalışma yöntemi, atomların enerjilerini emerek daha yüksek enerji seviyesine taşımak olan lazerlerin, bu enerji aktarımında meydana gelen fotonları; aynı enerji seviyesine ulaşarak hareketlerini aynı yöne doğru gerçekleştirirler ³¹. Restoratif materyal tarafından absorbe edilen lazer ışının enerjisi, yüzeyde bir ısı indüksiyonu oluşturarak mikromekanik bağlantı sağlar ³². Genel olarak bütün lazer çeşitlerinin ortak yanı; ışınlarının birbirine paralel olarak ilerlemesi ve monokromatik yani aynı frekans ve enerjiye sahip olmalarıdır ³³.

❖ Plazma Spreyi Uygulaması

Uyarılmış atomlardan, moleküllerden ve reaktif parçalardan oluşan iyonize bir gaz olan plazma, yüzeylerin temizlenmesinde ve pürüzlendirilmesinde kullanılmasının yanı sıra tıbbi cihazların sterilizasyonunda da kullanılabilir ³⁴. İçeriklerinde bulunan kimyasal aktif parçacıklar dolayısıyla materyallerin yüzey enerjisini artırır ve yüzey kimyasını en uygun hale getirir ³⁵.

Diş hekimliği alanında; cam fiberlerin, fiber içerikli kompozitlerin geliştirilmesinde kullanılan plazma, aynı zamanda seramiklerin bağlantı dayanımını geliştirmede de tercih edilebilmektedir ³⁵.

❖ Silan Bağlayıcı Ajanların Uygulanması

1940'lerden beri kullanılan silan ajanları, yüzey ıslanabilirliğini artırması sonucu, uygulanacak simanın yüzeye kolaylıkla akmasını ve mikromekanik tutuculuğun artmasını sağlarlar³⁶. Rezinlerin organik matriksiyle birleşerek indirgenebilen fonksiyonel gruplara sahiptirler³⁷. Asitle pürüzlendirilmiş bir yüzeye silan ajanı uygulandığında kimyasal bağ meydana gelir. Silan primerleri silan ajanı, kuvvetli olmayan bir asit ile fazla miktarda çözücü içermektedir³⁸.

Silan bağlayıcı ajanlarını; hidrolize olmamış tek şişe, hidrolize olmuş tek şişe ile 2 veya 3 ayrı şişe içeren silan primerleri olmak üzere 3 grupta sınıflandırabiliriz. Tek şişe olanların raf ömrü kısa olmakla birlikte çözücülerinin hızlı buharlaşması, bu ajanların etki gücünün azalmasına sebep olmaktadır¹³. Organik moleküller sınıfında bulunan silanlar, bir ya da birden fazla sayıda silikon atomuna sahip olup, fonksiyonlarına göre ise 'primer' veya 'bağlama ajanı' olarak gruplandırılabilir³⁹.

❖ Adeziv Uygulaması (Primer/Bond)

Silan kaplama ajanları ile elde edilen bağlantıyı daha ideal hale getirmek için multifonksiyonel primer'lar üretilmiştir⁴⁰. Bu primer'lar, silan haricinde asidik monomer ile dentin bağlayıcı ajan içermektedirler. İçeriğinde bulunan asidik monomer sayesinde seramik materyal yüzeyindeki metal oksitler ile bağlantı oluşturulabilmekteyken, bağlayıcı ajan sayesinde de rezin siman ile olan bağlantının artırılabilceği düşünülmektedir.

Çok sayıda bileşenden oluşan primer sistemleri 'surface conditioning' maddeler olarak da isimlendirilmekte olup içeriğinde adeziv veya fonksiyonel monomer bulundurmaktadır. Yüzey işlemlerine ilave olarak ek adeziv kullanılması sonucu, bağlanma değerlerinde artış gözlenmiştir. Farklı yüzeylerin birbiri ile bağlanabilmesi amacıyla kullanılan primerler indirek restorasyonların adezyonunda oldukça önemli bir yere sahiptir⁴¹.

Genel olarak metilmetakrilat içeren (MMA) adeziv sistemler, yaşlandırma işlemlerinden sonra bile çekme bağlanma dayanımı üzerinde yüksek oranda dayanıklılık özelliği gösterir. PEEK ve PEKK gibi CAD/CAM polimerlerine MMA içeren adeziv uygulaması, yüzeyde çözünmeye sebep olmakta ve kompozit içeriğinde mevcut olan metil grubuyla bağ kurarak etki göstermektedir^{42 43}.

2. Adeziv Sistemler

Adeziv sistemler; mine, dentin, amalgam, metal ve porselene olan bağlantıyı artırmak için geliştirilmeye çalışılmaktadır. Adeziv sistemlerin bu önemli özellikleri, hekime bu malzemeleri çeşitli diş tedavileri ve uygulama prosedürleri için kullanma seçeneği sunar⁴⁴. Ayrıca, yapıştırılmış restorasyonların adeziv olmayan, geleneksel yöntemlere göre birçok avantajı vardır. Adeziv teknik, restoratif materyal ile diş ara yüzündeki mikro sızıntıyı azaltarak postoperatif duyarlılığı, marjinal renklemeyi ve bunun sonucunda da tekrarlayan çürükleri azaltır⁴⁵.

Hem diş yapısında hem de restoratif materyallerde meydana gelen fonksiyonel stres, bu sistemler ile daha geniş bir alana yayılabilir. Böylelikle zayıflamış diş yapısını koruyarak, bu yapının daha güçlü bir hale gelmesini sağlar⁴⁶.

Adeziv restoratif teknikler aynı zamanda estetik restoratif diş hekimliği seçeneklerini genişletmiş, bozulmuş veya debonding gösteren restorasyonların, minimum diş yapısı kaybıyla onarılmasına veya değiştirilmesine olanak tanımıştır⁴⁵.

Dental materyaller ve dental doku arasında uygun bağlanma mukavemetini sağlamak için diş hekimliğinde üç adezyon yöntemi kullanılmıştır;

- ✓ İlk yöntem smear tabakasını modifiye eder ve bunu bonding sürecine dahil eder.
- ✓ İkinci yöntem smear katmanını tamamen kaldırırken,
- ✓ Üçüncü yöntem smear katmanını uzaklaştırmak yerine bu tabakayı çözer⁴⁴.

Bu nedenle, birçok adeziv sistem diş dokusu üzerinde asit uygulanmasını gerektirirken, diğer sistemlerde önceden dentin yüzeyinde bir aşındırma gerektirmeyen self-etch primer'lar bulunur.

Kuvvetli bir adezyon oluşturmada yüzeyin temizliği çok önemli bir faktördür. Preparasyon sonrası yüzeyi kaplayan smear tabakası, adherentin yüzey enerjisini düşürerek ıslanabilirliği azaltır.

Dolayısıyla adezivın adherent yüzeyine akmasını ve yüzeyi ıslatmasını engeller. Diş üzerinde mevcut olan plak, diş taşı, tükürük, smear tabakası ile hava spreyiyle kurutmada havada bulunan yağ ve nem gibi faktörler, yüzey enerjisini azaltarak adezyonu olumsuz yönden etkilemektedir. Dolayısıyla siman ve dentin dokusu arasında daha iyi bir bağlantı oluşturmak amacıyla dentin bonding sistemler (adeziv sistemler) geliştirilmiştir.

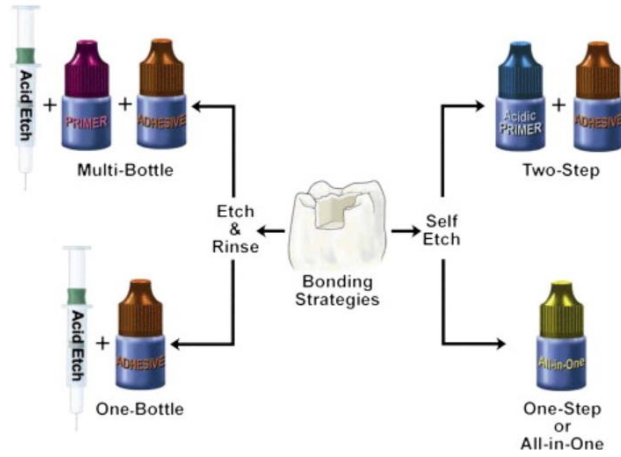
Adeziv sistemler; klinik uygulama aşamalarına göre etch&rinse ve self-etch adeziv sistemler olmak üzere 2'ye ayrılırlar⁴⁷.

2.1 Etch&rinse Adeziv Sistemler

- Smear tabakasını ortadan kaldıran sistemlerdir.
- %30-40 oranında uygulanan fosforik asit, dentini demineralize ederek hidroksiapatit yapının ortaya çıkmasını sağlar⁴⁸.
- Hibrit tabaka, hidroksiapatitin demineralizasyonu ile meydana gelen, kollojen ve kolljen fibriller tarafından desteklenen rezin yapıların birleşimiyle oluşan bir tabakadır. Dentin aşırı kurutulduğu takdirde bu kollojen ağ, kollabe olur ve bağlantıyı olumsuz yönde etkiler⁴⁹. Bunu engellemek için dentin hafif nemli bırakılmalıdır.
- Bu sistemin son basamağı olan adeziv bonding ajanı; üretan dimetakrilat (UDMA), bisfenol glisidil metakrilat (bis-GMA) gibi hidrofobik monomerler ile HEMA gibi ıslatıcı yapılardan meydana gelir. Adeziv rezin, hibrit tabakayı stabilize ederek, dentin kanallarında rezin tagların meydana gelmesini sağlar^{3 5 50}.
- 3 aşamalı sistemler
 - Asit + Primer + Adeziv
 - 4. Jenerasyon bonding ajanıdır.
- 2 aşamalı sistemler
 - Asit + Primer- Adeziv
 - 5. Jenerasyon bonding ajanıdır.

2.2 Self-etch Adeziv Sistemler

- Smear tabakasını çözen veya modifiye eden sistemlerdir.
- Dentin demineralizasyonu ve monomer infiltrasyonu aynı zamanda gerçekleşmektedir.
- Ayı bir asitle pürüzlendirme aşaması olmadığından uygulaması kolay bir sistem olup kavitenin yıkama ve kurutulması esnasında kan ve tükürük kontaminasyonu riskinin önüne geçilmiştir.
- Smear tabakasını tamamen ortadan kaldırmadığından Etch&rinse sistemlere kıyasla daha az dentin tübülü ortaya çıkmaktadır. Post operatif hassasiyet de buna bağlı olarak daha az görülmektedir⁵¹.
- İki aşamalı sistemler
 - Asit- Primer + Adeziv
 - 6. Jenerasyon bonding ajanıdır.
- Tek aşamalı sistemler (all in one)
 - Asit- Primer- Adeziv
 - 7. Jenerasyon bonding ajanıdır.
- Etch&rinse ve self-etch adeziv sistemlerin özeti Şekil 13'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Adeziv Sistemlerin Özeti

3. Diş Hekimliğinde Kullanılan Simanlar

Dental simanlar, prepare edilmiş diş ile restorasyon arasında bağlantı veya adezyon sağlayan materyallerdir. Simantasyon ajanının birincil gerekliliği, restorasyonu belirsiz bir süre için yerinde tutması ve restorasyon ile diş arasında sızdırmazlık sağlamasıdır⁵². Tarihsel olarak bir restorasyonun, prepare edilen dişe mekanik olarak bağlantısını sağlamada yapıştırma ajanları kullanılmaktadır.

Dental simanlar, toz ve sıvının karıştırılmasıyla oluşur ve genellikle sertleştiklerinde kırılğan hale gelen materyallerdir. Rezin veya asit içeriklidirler. Asit içerikli olanlarda toz; bazik bir metal oksit veya silika iken, likit ise asidiktir. Asit-baz reaksiyonu, simantasyon matrisi olarak işlev gören bir metal tuzu oluşumuyla meydana gelir.

Dental simanlar; kron simantasyon ajanları, pulpa koruyucu ajanlar veya kavite astar malzemesi olarak kullanım dahil olmak üzere çeşitli dental ve ortodontik uygulamalarda kullanılırlar. Amerikan Diş Hekimleri Birliği'ne göre simanların tümü, belirli bir kalınlığa ve uygun akışkanlığa sahip olmalıdır⁵³.

İdeal bir siman aşağıdaki kriterleri sağlamalıdır;

- ✓ Diş ve çevre dokulara zarar vermemeli,
- ✓ Restorasyonu yerleştirmek için yeterli çalışma süresi sağlamalı,
- ✓ Restorasyonun doğru pozisyonunda oturmasına izin verecek kadar akışkan özellikte olmalı,
- ✓ Fonksiyonel kuvvetlere direnebilecek kadar, güçlü sert bir yapısal katman oluşturmalı,
- ✓ Mekanik açıdan diş ve restoratif materyale yüksek bağlanma sergilemeli,
- ✓ Makaslama, çekme ve sıkıştırma kuvvetlerine karşı direnç göstermeli,
- ✓ Çözünmemeli ve sızdırmamalı,
- ✓ Radyopak olmalı,
- ✓ Estetik olmalı,
- ✓ Artık siman kalıntıları kolaylıkla uzaklaştırılabilmeli ve
- ✓ Maliyeti düşük olmalıdır^{54 55}.

Kullanım sürelerine göre simanlar; daimî ve geçici siman olarak, kullanım tecrübesine ve bilgisine göre ise konvansiyonel ve daimî siman olarak 2'ye ayrılırlar⁵⁶.

- ❖ Konvansiyonel Simanlar; Çinko fosfat siman, Polikarboksilat siman ve Cam İyonomer simanı içerir.
- ❖ Daimî Simanlar ise; Rezin modifiye cam iyonomer siman ve rezin simanları içermektedir.

3.1 Rezin İçerikli Simanlar

Ağırlıkça %50-70 oranında cam ve silika içeren rezin simanlar asitle pürüzlendirilmiş diş dokusuna daha çok mikromekanik olmak üzere aynı zamanda kimyasal olarak da bağlanırlar⁵⁷. Son yirmi yılda, diş hekimliğinde estetiğe olan talebin artması, indirekt rezin kompozitlerden seramik materyallerinin çeşitli

türlerine kadar, metal içermeyen restorasyonlarda önemli gelişmelerle sonuçlandı. Yine de bu estetik restoratif materyallerin klinik performansı büyük ölçüde simantasyon prosedürüne dayanmaktadır.

Metal içermeyen bir restorasyon için, yapıştırma ajanının istenen özellikleri arasında; doğal diş yapısına benzer optik özellikler, final restorasyonu güçlendirmek için geliştirilmiş mekanik özellikler ve birden çok substrata bağlanma yeteneği bulunmaktadır.

Çinko fosfat ve cam iyonmer gibi geleneksel yapıştırma simanları bu beklentileri karşılamaz. Metal içermeyen indirekt restorasyonların piyasaya sürülmesiyle, alternatif yapıştırma materyallerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Piyasaya sunulan ilk rezin esaslı veya geleneksel rezin simanların, mine ve dentine olan bağlantısını artırmak için dental adezivlerin kullanılması gerekmiştir.

Birkaç çalışma, geleneksel rezin simanların kullanımının, diğer yapıştırıcı simanlar ile karşılaştırıldığında metal içermeyen indirekt restorasyonların mekanik özelliklerini iyileştirebileceğini ortaya koymuştur⁵⁸ ve bu uzun vadeli klinik başarı ile doğrudan ilişkilidir⁵⁹. Bununla birlikte, asidik ve hidrofilik özelliklere sahip adeziv sistemleri ile kendi kendine ve dual cure rezin simanlar arasındaki uyumsuzluk sorunları, yeni rezin simanların geliştirilmesinin erken aşamasında rapor edilmiştir^{60 61}.

Bağlantı dayanımları geleneksel simanlara göre oldukça fazla olan rezin simanlarda, mikrosızıntı da geleneksel simanlardan daha az oranda görülür. İlk olarak Rochette tarafından 1973'te kullanımı tavsiye edilmiştir. Diş dokusuna yüksek adezyon gösteren bu simanlar, ağız sıvılarında çoğunlukla çözünmezler. Porselen materyaline kimyasal olarak bağlandıklarından, porselen restorasyonların simantasyonunda tercih edilebilecek en iyi siman türüdür. İnley, onley, indirekt kompozit restorasyonlar, metal destekli olmayan seramik restorasyonlar ile laminate veneerlerde güvenle tercih edilebilir^{62 63}.

Rezin simanlar; organik faz, inorganik faz ve bunları birleştiren ara faz olmak üzere üç ana fazdan meydana gelirler.

✚ Organik faz; yüksek vizköziteli Bis-GMA veya UDMA gibi monomerler ile TEGDMA gibi düşük vizköziteli monomerin birleşiminden oluşur. UDMA; renklenmeye karşı direnç kazandırmak ve adezyonu geliştirmek amacıyla bu yapıya ilave edilir. Organik faz içerisine kamforokinon gibi kimyasal başlatıcılar ile materyalin kendiliğinden polimerize olmasını engellemek amacıyla 4-metakorfenol gibi inhibitörler dahil edilir.

✚ İnorganik faz; değişen şekil ve büyüklüklerde kuartz, koloidal silika, stronsiyum, borosilikat cam, yitrium ve lityum alüminyum silikat gibi yapılar, polimer matrixin mekanik özelliklerini geliştirmek ve polimerizasyon büzülmesini en aza indirgeyebilmek amacıyla ilave edilir.

✚ Ara faz; metakriloksi propiltrimetoksi silan olarak bilinen bu faz, diğer 2 fazı birbirine bağlayan vinil silan türevidir. Organik matrix ile kovalent bağ meydana getirirken, doldurucuların su ve hidroksil gruplarıyla ester bağlar kurarlar⁶⁴.

Yapılarında inorganik doldurucu ve bağlantı ajanları bulunan rezin simanlar, aynı zamanda hızlandırıcılar, reaksiyon başlatıcılar, eriticiler ve dentin dokusuna bağlanmasını sağlayan fonksiyonel monomerler içerirler⁶⁵. Sıklıkla kullanılan monomerler Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, EDMA, MMA ve MDP'dir.

3.1.1 Rezin Simanların Sınıflandırılması

Rezin simanlar; polimerizasyon yöntemlerine ve adeziv sistem içeriklerine göre sınıflandırılabilir. Adeziv sistem içeriklerine göre; asitlenen ve yıkanan rezin simanlar (total etch), kendinden asitli rezin simanlar (self etch) ve kendinden adezivli (self adeziv) rezin simanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadırlar. Polimerizasyon yöntemlerine göre ise; kimyasal olarak polimerize olan, ışık ile polimerize olan ve hem kimyasal olarak hem de ışıkla polimerize olan dual cure rezin simanlar olarak sınıflandırılmaktadır⁶⁶.

Adeziv Sistem İçeriklerine Göre Rezin Simanlar

❖ Total Etch Rezin Simanlar

Total etch uygulamasında, diş dokusuna fosforik asit uygulanırken, restorasyon iç yüzeyine ise primer ve adeziv uygulanır. Uygulanan fosforik asit konsantrasyonu ise %30-40 oranındadır. Bu gruptaki rezin simanlar hem ışıkla polimerize olan hem de dual cure rezin simanlardır⁶⁷.

2 veya 3 aşamada uygulanırlar. 2 aşamalı olanlarda asit uygulaması ayrıca gerçekleştirilirken, primer ve bond birarada bulunmaktadır. 3 aşamalı olanlarda ise asit, primer ve bond aşamaları ayrı ayrı uygulanır. Yapılan bir çalışmada 3 basamaklı olan rezin simanların, 2 basamaklı olanlara kıyasla dentine daha iyi penetre olabildiği ve bağlantı değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir ⁶⁸.

Asit uygulaması, yüzeydeki hidroksiapatit kristallerini ve smear tabaksını ortadan kaldırmaktadır. Asit işleminin ardından yapılan kurutma esnasında dentinin aşırı ya da yetersiz kurutulmasına bağlı olarak işlem sonrası duyarlılık gözlenebilmesi ve teknik olarak hassasiyet gerektirmesi, bu siman grubunun dezavantajlarından ⁶⁹.

❖ Self Etch Resin Simanlar

Asit uygulaması ayrı bir aşama olarak bulunmayıp, asit içeren primer'a sahip bir sistemdir. Primer uygulaması sonrası bond uygulamasının bulunduğu 2 basamaklı adeziv sistemlerdir. İşlem sonrası hassasiyetin az olması, total etch rezin simanlardan daha az uygulama basamağı içermesi bu rezin siman grubunun avantajlarından ⁷⁰. Fakat bağlantı değerleri açısından bakıldığında asitlenen ve yıkanan sistemlerden daha düşük bağlanma değerleri sergilemektedir ⁶⁹.

❖ Self Adeziv Resin Simanlar

Hem ışık ile polimerize olan hem de dual cure olan bu simanlar, tek aşamalı sistemlerdir. Herhangi bir asitleme ve yıkama işlemi olmadığından dentin dokusundan smear tabakası uzaklaştırılmadan bağlantı sağlarlar ⁶⁷. Siman içeriğindeki monomerin ihtiva ettiği asidik gruplar, smear tabakasını çözerek simanın dentin tübüllerini doldurmasını sağlar. Diş yüzeyine herhangi bir bağlayıcı ajan uygulaması gerektirmeyen simanlardır. Teknik hassasiyet gerektirmeden uygulanması, uygulama yönteminin daha basit olması, uygulama basamaklarını azaltması dolayısıyla kolay ve kısa sürede uygulanabilmesi bu sistemlerin avantajlarından ⁷¹.

Polimerizasyon Yöntemlerine Göre Resin Simanlar

❖ Kimyasal Olarak Poimerize Olan Resin Simanlar (Otopolimerizan-self cure)

Sıklıkla bir baz ve katalizörden oluşur. Bu tarz sistemler çift pat sistem olarak adlandırılırken, toz ve likit şeklinde üretilen sistemler de mevcuttur. Polimerizasyon, peroksit başlatıcılar ve amin hızlandırıcılar bir araya geldiğinde gerçekleşir. Bu yapıların oda ısısında reaksiyonları ile serbest radikaller oluşur. Toz-likit sistemlerinde ise tozu silika, borosilikat yapı ile başlatıcılar oluştururken, likidi ise metilmetakrilat ile Bis-GMA monomerleri oluşturur ⁷².

Sertleşme zamanının uzun olması, baz ve katalizörün karıştırıldığı esnada siman içinde hava kabarcığı oluşma ihtimalinin bulunması ve simantasyon sonrası restorasyonun kullanım süresince artan renkleme eğilimleri, bu simanların olumsuz özellikleri arasındadır ^{73 74}. Işığın ulaşmasının mümkün olmadığı, tam metal veya metal destekli restorasyonlar ile kalınlığı 2.5 mm'den fazla olan tam seramik restorasyonlarda kullanımı uygundur ^{2 75}.

❖ Işık ile Poimerize Olan Resin Simanlar (Light cure)

Tek pattan oluşan sistemler olup polimerizasyon ışık ile gerçekleşir. Polimerizasyonda 420-450 nanometre dalga boyuna sahip mavi ışık kullanılır. Kamforokinon polimerizasyonu başlatıcı yapı olup alifatik aminler ise reaksiyonu hızlandıran ajanlardır. Polimerizasyonunun tamamlanması için 24 saat geçmesi gerekmektedir ⁷⁶.

Çalışma sürelerinin uzun olması, simantasyon esnasında artık simanın kolaylıkla uzaklaştırılabilmesi, sertleşme süresinin kısa olması, peroksit başlatıcı veya aromatik amin içermediği için renklerinin daha stabil olması ve uygulanması esnasında hava kabarcığı meydana gelme ihtimalinin daha az olması, bu simanların avantajları arasındadır ^{55 77}.

Polimerizasyon ışık ile gerçekleştiğinden ışık kaynağı yeterli süre yeterli mesafeden uygulanmadığında veya ışık kaynağının gücü azaldığında tam bir polimerizasyon elde edilememekte ve bu da simanın kimyasal, mekanik ve fiziksel özelliklerinde başarısızlığa sebep olabilmektedir ⁷⁸.

❖ Dual Cure Rezin Simanlar

Işıkla sertleşen simanlar ile kimyasal olarak sertleşen simanların özelliklerini birleştiren bu simanlar, çift pat sistemine sahiptirler. Komponentlerin birinde kamforokinon, diğerinde ise benzoil peroksit bulunmaktadır. Endikasyon olarak ışığın ulaşmadığı veya yetersiz olduğu durumlarda tercih edilir⁷². Patlar karıştırıldıktan sonra ışık uygulanana kadar peroksit ve aromatik tersiyer aminlerle sertleşme işlemi kontrol altına alınabilir⁵⁵.

Yaklaşık 24 saat sonra kimyasal polimerizasyon tamamlanmış olur. Işık uygulamasıyla polimerizasyon gerçekleştirildiğinde, aşınma direncinin ve yüzey sertliğinin arttığı bildirilmiştir⁷⁹. Işık ile polimerizasyon gerçekleştirilmediği durumda simanın mekanik özelliklerinde zayıflama tespit edilmiştir¹³.

Kimyasal olarak polimerize olan rezin simanlar ile karşılaştırıldığında bu gruptaki simanların daha az oranda renk değişimine sebep olduğu görülmüştür. Bu durumun nedeni amin hızlandırıcı oranının bu siman grubunda, kimyasal olarak sertleşen siman grubuna göre daha az oranda bulunmasıdır. Işıkla sertleşen simanlarda ise bu renklenme, dual cure rezin simanlara göre daha da az görülmektedir⁸⁰.

SONUÇ

Sabit protetik tedavi uygulamalarında restorasyon ve diş arasındaki bağlantının kuvvetli olması çok önemli bir faktördür. Simantasyon prosedürü kritik önem arz etmekle beraber öncesinde materyallere bir takım yüzey işlemleri uygulanarak da bağlantıyı artırmak mümkündür. Yüzey işlemlerinin yanısıra simantasyon materyalinin de bağlantı üzerinde oldukça fazla önemi vardır. Bu bağlamda rezin simanlarda geleneksel simanlara kıyasla restorasyon ile diş arasında daha az oranda mikrosızıntı gözlenmekle birlikte renk uyumu, düşük çözünebilirlik ve yüksek dayanıklılık gibi birtakım üstün özelliklere sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Sakaguchi RL, Powers JM. Craig's restorative dental materials-e-book: Elsevier Health Sciences; 2012.
2. O'Brien WJ. Dental materials and their selection, 2002. Quintessence 2002.
3. Roberson T, Heymann H, Swift E. Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry MosbyInc. St. Louis, Missouri 2002;4:244-46.
4. Bruce J, Hewlett R, Jo Y, Hobo H, Sumiya HD. Contemporary esthetic dentistry practice fundamentals. Tokyo: Quintessence 1994:60-99.
5. Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, et al. Buonocore Memorial Lecture. Adhesion to enamel and dentin: Current status and future challenges. Operative dentistry 2003;28(3):215.
6. Miyazaki M, Tsujimoto A, Tsubota K, et al. Important compositional characteristics in the clinical use of adhesive systems. Journal of Oral Science 2014;56(1):1-9.
7. Manisalı Y, Koray F. Ağız-diş embriyolojisi ve histolojisi. İstanbul: Yenilik Basımevi 1982:73-98.
8. Swift EJ, Perdigão J, Heymann HO. Bonding to enamel and dentin: a brief history and state of the art, 1995. QUINTESSENCE INTERNATIONAL-ENGLISH EDITION- 1995;26:95-95.
9. Yang S-E, Bae K-S. Scanning electron microscopy study of the adhesion of *Prevotella nigrescens* to the dentin of prepared root canals. Journal of Endodontics 2002;28(6):433-37.
10. Olley R, Sehmi H. The rise of dentine hypersensitivity and tooth wear in an ageing population. British Dental Journal 2017;223(4):293-97.
11. Oliveira SS, Pugach MK, Hilton JF, et al. The influence of the dentin smear layer on adhesion: a self-etching primer vs. a total-etch system. Dental materials 2003;19(8):758-67.

12. Summitt JB. Fundamentals of operative dentistry: a contemporary approach: Quintessence Publishing Company; 2006.
13. Blatz MB, Sadan A, Kern M. Resin-ceramic bonding: a review of the literature. *The Journal of prosthetic dentistry* 2003;89(3):268-74.
14. Touti B, Miara P, Nathanson D. *Esthetic Dentistry and Ceramic Restoration*: London: Martin Dunitz; 1999.
15. Ouyang L, Zhao Y, Jin G, et al. Influence of sulfur content on bone formation and antibacterial ability of sulfonated PEEK. *Biomaterials* 2016;83:115-26.
16. Dérand P, Dérand T. Bond strength of luting cements to zirconium oxide ceramics. *International Journal of Prosthodontics* 2000;13(2).
17. Kim B-K, Bae HE-K, Shim J-S, Lee K-W. The influence of ceramic surface treatments on the tensile bond strength of composite resin to all-ceramic coping materials. *The Journal of prosthetic dentistry* 2005;94(4):357-62.
18. Hallmann L, Mehl A, Sereno N, Hämmerle CH. The improvement of adhesive properties of PEEK through different pre-treatments. *Applied Surface Science* 2012;258(18):7213-18.
19. Schmidlin PR, Stawarczyk B, Wieland M, et al. Effect of different surface pre-treatments and luting materials on shear bond strength to PEEK. *Dental materials* 2010;26(6):553-59.
20. Della Bona A, Shen C, Anusavice KJ. Work of adhesion of resin on treated lithia disilicate-based ceramic. *Dental Materials* 2004;20(4):338-44.
21. Bona AD, Anusavice KJ. Microstructure, composition, and etching topography of dental ceramics. *International Journal of Prosthodontics* 2002;15(2).
22. Özcan M, Niedermeier W. Clinical study on the reasons for and location of failures of metal-ceramic restorations and survival of repairs. *International Journal of Prosthodontics* 2002;15(3).
23. Hummel M, Kern M. Durability of the resin bond strength to the alumina ceramic Procera. *Dental Materials* 2004;20(5):498-508.
24. Kern M, Wegner SM. Bonding to zirconia ceramic: adhesion methods and their durability. *Dental Materials* 1998;14(1):64-71.
25. Della-Bona A. Characterizing ceramics and the interfacial adhesion to resin: II-the relationship of surface treatment, bond strength, interfacial toughness and fractography. *Journal of Applied Oral Science* 2005;13(2):101-09.
26. Özcan M, Vallittu PK. Effect of surface conditioning methods on the bond strength of luting cement to ceramics. *Dental Materials* 2003;19(8):725-31.
27. Oh W-s, Shen C. Effect of surface topography on the bond strength of a composite to three different types of ceramic. *The Journal of prosthetic dentistry* 2003;90(3):241-46.
28. Asadzadeh N, Ghorbanian F, Ahrary F, et al. Bond strength of resin cement and glass ionomer to Nd: YAG laser-treated zirconia ceramics. *Journal of Prosthodontics* 2019;28(4):e881-e85.
29. Khan AA, Al Kheraif A, Jamaluddin S, Elsharawy M, Divakar DD. Recent trends in surface treatment methods for bonding composite cement to zirconia: a review. *J Adhes Dent* 2017;19(1):7-19.
30. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dental Clinics of North America* 2004;48(4):751-70, v.
31. Prause A. Dis hekimligi ve laser sistemleri. *Dishekimliginde Klinik Derg* 2000;13:44-47.
32. Ural Ç, Kalyoncuoğlu E, Balkaya V. The effect of different power outputs of carbon dioxide laser on bonding between zirconia ceramic surface and resin cement. *Acta Odontologica Scandinavica* 2012;70(6):541-46.
33. Önal B. Diş sert dokularında laser kullanımı. *Diş Hekim Klin Derg* 1993;2:61-4.

34. Chen M, Zhang Y, Yao X, et al. Effect of a non-thermal, atmospheric-pressure, plasma brush on conversion of model self-etch adhesive formulations compared to conventional photopolymerization. *Dental materials* 2012;28(12):1232-39.
35. Han GJ, Kim JH, Cho BH, Oh KH, Jeong JJ. Promotion of resin bonding to dental zirconia ceramic using plasma deposition of tetramethylsilane and benzene. *European journal of oral sciences* 2017;125(1):81-87.
36. Tzanakakis E-GC, Tzoutzas IG, Koidis PT. Is there a potential for durable adhesion to zirconia restorations? A systematic review. *The Journal of prosthetic dentistry* 2016;115(1):9-19.
37. Söderholm K-J, Shang S-W. Molecular orientation of silane at the surface of colloidal silica. *Journal of dental research* 1993;72(6):1050-54.
38. Manso AP, Silva NR, Bonfante EA, et al. Cements and adhesives for all-ceramic restorations. *Dental Clinics* 2011;55(2):311-32.
39. Alex G. CE 1-Preparing Porcelain Surfaces for Optimal Bonding. *Compendium* 2008;29(6):324.
40. Pereira CNdB. Influência do padrão de evaporação do silano sobre a resistência de união entre uma cerâmica à base de dissilicato de lítio e um cimento resinoso quimicamente ativado: avaliação in vitro através de um ensaio mecânico de microtração. 2006.
41. Awad MM, Alqahtani H, Al-Mudahhi A, et al. Adhesive bonding to computer-aided design/computer-aided manufacturing esthetic dental materials: an overview. *The journal of contemporary dental practice* 2017;18(7):622-26.
42. Liebermann A, Wimmer T, Schmidlin PR, et al. Physicomechanical characterization of polyetheretherketone and current esthetic dental CAD/CAM polymers after aging in different storage media. *The Journal of prosthetic dentistry* 2016;115(3):321-28. e2.
43. Uhrenbacher J, Schmidlin PR, Keul C, et al. The effect of surface modification on the retention strength of polyetheretherketone crowns adhesively bonded to dentin abutments. *The Journal of prosthetic dentistry* 2014;112(6):1489-97.
44. Van Meerbeek B, Perdigao J, Lambrechts P, Vanherle G. The clinical performance of adhesives. *Journal of dentistry* 1998;26(1):1-20.
45. Duke ES. Adhesion and its application with restorative materials. *Dent Clin North Am* 1993;37(3):329-40.
46. Douglas WH. Clinical status of dentine bonding agents. *Journal of Dentistry* 1989;17(5):209-15.
47. Sofan E, Sofan A, Palaia G, et al. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type. *Annali di stomatologia* 2017;8(1):1.
48. da Rosa WLdO, Piva E, da Silva AF. Bond strength of universal adhesives: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry* 2015;43(7):765-76.
49. Pashley DH, Tay FR, Breschi L, et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dental materials* 2011;27(1):1-16.
50. Li F, Liu X-Y, Zhang L, Kang J-J, Chen J-H. Ethanol-wet bonding technique may enhance the bonding performance of contemporary etch-and-rinse dental adhesives. *Journal of Adhesive Dentistry* 2012;14(2):113.
51. Masarwa N, Mohamed A, Abou-Rabii I, Zaghlan RA, Steier L. Longevity of self-etch dentin bonding adhesives compared to etch-and-rinse dentin bonding adhesives: a systematic review. *Journal of Evidence based dental practice* 2016;16(2):96-106.
52. Hill EE. Dental cements for definitive luting: a review and practical clinical considerations. *Dental Clinics of North America* 2007;51(3):643-58.
53. Freedman GA. *Contemporary esthetic dentistry*/[edited by] George Freedman: St. Louis, Mo.: Elsevier/Mosby; 2012.

54. Lad PP, Kamath M, Tarale K, Kusugal PB. Practical clinical considerations of luting cements: A review. *Journal of international oral health: JIOH* 2014;6(1):116.
55. Pegoraro TA, da Silva NR, Carvalho RM. Cements for use in esthetic dentistry. *Dental Clinics of North America* 2007;51(2):453-71.
56. Donovan T, Cho G. Contemporary evaluation of dental cements. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* (Jamesburg, NJ: 1995) 1999;20(3):197-9, 202.
57. DİKİCİER S. DİŞ HEKİMLİĞİNDE ADEZYON VE ADEZİV REZİN SİMANLARDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*;26(4).
58. Addison O, Marquis P, Fleming G. Quantifying the strength of a resin-coated dental ceramic. *Journal of dental research* 2008;87(6):542-47.
59. Peumans M, Voet M, De Munck J, et al. Four-year clinical evaluation of a self-adhesive luting agent for ceramic inlays. *Clinical oral investigations* 2013;17(3):739-50.
60. Suh BI, Feng L, Pashley DH, Tay FR. Factors contributing to the incompatibility between simplified-step adhesives and chemically-cured or dual-cured composites. Part III. Effect of acidic resin monomers. *Journal of Adhesive Dentistry* 2003;5(4).
61. Cheong C, King N, Pashley DH, et al. Incompatibility of self-etch adhesives with chemical/dual-cured composites: two-step vs one-step systems. *Operative Dentistry* 2003;28(6):747-55.
62. Craig R, Powers J. *Restorative dental materials*, Mosby, St. Louis, Missouri, USA 2002:672-75.
63. Moon HJ, Lee YK, Lim BS, Kim CW. Effects of various light curing methods on the leachability of uncured substances and hardness of a composite resin. *Journal of Oral Rehabilitation* 2004;31(3):258-64.
64. Matinlinna JP, Lassila LV, Özcan M, Yli-Urpo A, Vallittu PK. An introduction to silanes and their clinical applications in dentistry. *International Journal of Prosthodontics* 2004;17(2).
65. Manicone PF, Iommetti PR, Raffaelli L. An overview of zirconia ceramics: basic properties and clinical applications. *Journal of dentistry* 2007;35(11):819-26.
66. Burgess JO, Ghuman T, Cakir D, Swift J, Edward J. Self-adhesive resin cements. *Journal of esthetic and restorative dentistry* 2010;22(6):412-19.
67. Ferracane JL, Stansbury J, Burke FJT. Self-adhesive resin cements—chemistry, properties and clinical considerations. *Journal of oral rehabilitation* 2011;38(4):295-314.
68. Carville R, Quinn F. The selection of adhesive systems for resin-based luting agents. *Journal of the Irish Dental Association* 2008;54(5).
69. Salza U, Zimmermann J, Salzer T. Self-curing, self-etching adhesive cement systems. *Journal of Adhesive Dentistry* 2005;7(1).
70. Sensat ML, Brackett WW, Meinberg TA, Beatty MW. Clinical evaluation of two adhesive composite cements for the suppression of dentinal cold sensitivity. *The Journal of prosthetic dentistry* 2002;88(1):50-53.
71. De Munck Jd, Van Landuyt K, Peumans M, et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *Journal of dental research* 2005;84(2):118-32.
72. Zaimoğlu A, Can G. Sabit protezler. Ankara, AÜ Basımevi 2004:231-35.
73. Albers HF. *Tooth-colored restoratives: principles and techniques*: PMPH-USA; 2002.
74. Zaimoğlu A, Can G, Ersoy E, Aksu L. Diş hekimliğinde maddeler bilgisi. AÜ Basımevi, Ankara 1993;515.
75. KJ A. *Phillip's science of dental materials*. 11th. Maryland Heights, MO, USA: Saunders: Elsevier Inc 2003.

76. Gürdal P, Akdeniz BG, Hakan Sen B. The effects of mouthrinses on microhardness and colour stability of aesthetic restorative materials. *Journal of oral rehabilitation* 2002;29(9):895-901.
77. Kim TH, Jivraj SA, Donovan TE. Selection of luting agents: part 2. *methods* 2006;13:15-17.
78. Jung H, Friedl K-H, Hiller K-A, Haller A, Schmalz G. Curing efficiency of different polymerization methods through ceramic restorations. *Clinical Oral Investigations* 2001;5(3):156-61.
79. Rueggeberg F, Caughman WF. The influence of light exposure on polymerization of dual-cure resin cements. *Operative Dentistry* 1993;18(2):48-55.
80. Berrong JM, Weed RM, Schwartz IS. Color stability of selected dual-cure composite resin cements. *Journal of Prosthodontics* 1993;2(1):24-27.

Presentation ID/Sunum No= 126

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Endodontik Tedavili Maksiller Molar Dişlerdeki Bukkal Kemik Kalınlığının Değerlendirilmesi: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Çalışması

Asst. Prof. Dr. Deniz Yanık

Antalya Bilim Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bukkal alveoler kemiği kalınlığı, implant yerleştirme, mukogingival cerrahi ve çekim sonrası soketin boyutsal değişiklikleri üzerindeki etkisi nedeniyle klinik öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı; endodontik tedavili maksiller molar dişlerdeki fasiyal alveoler kemik kalınlığının dental volümetrik tomografi (DVT) kullanarak incelenmesidir. **Yöntem:** Altmış sekiz DVT görüntüsü retrospektif olarak tarandı ve 42 üç köklü maksiller molar (21 birinci ve 21 ikinci molar) seçildi. Furkasyon ve periapikal lezyonu, kök rezorpsiyonu, post-core, periodontal kayıp ve ortodontik tedavili dişler çalışma dışı bırakıldı. Mezial ve distal köklerin fasiyal alveolar kemik kalınlıkları kemik krestinden, kemik krestinden 6 mm yukardan ve kökün apikal seviyesinden ölçüldü. Görüntüler CBCT'de x5 büyütmede koronal, aksiyel ve sagittal düzlemde incelendi. İstatistiksel analiz yapıldı. **Bulgular:** Endodontik tedavili birinci moların mezial ve distal köklerinin kemik kalınlıkları kemik krestinde 0,64 ve 0,74 mm, kemik krestinden 6 mm'de 0,43 ve 0,88 mm ve apikalde 0,80 and 1,02 mm olarak ölçüldü. İkinci molar için kemik tepesinde 0,97 ve 1,25 mm, kemik tepesinden 6 mm'de 1,53 ve 1,41 mm ve apikal seviyede 1,78 ve 1,34 mm olarak ölçüldü. Mann-Whitney U testi, endodontik tedavili ve sağlıklı üst birinci ve ikinci molarların kemik kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. **Sonuç:** Bu çalışma, endodontik tedavi varlığının maksiller molarların kemik kalınlığı üzerinde bir etkisi olmadığı sonucuna varmıştır.

Anahtar kelimeler: endodontik tedavi, bukkal alveolar kemik, kemik kalınlığı, maksiller molar, DVT

Evaluation of the Facial Bone Thickness of Endodontically Treated Maxillary Molars: A Cone-Beam Computed Tomography Study

Abstract

Objective: Facial alveolar bone (FAB) thickness has clinical importance because of the effect on implant placement, mucogingival surgery, and dimensional changes of the socket after extraction. The study aims to evaluate the FAB thickness of endodontically treated maxillary first and second molars using cone-beam computed tomography (CBCT). **Method:** Sixty-eight CBCT images were retrospectively scanned and 42 three-rooted maxillary molars (21 first and 21 second molars) were selected. Furcation and periapical lesion, root resorption, post-core restoration, periodontal loss, and previous orthodontic

treatment were excluded from the study. FAB thicknesses of mesial and distal roots were measured at the bone crest, 6 mm from the bone crest, and the apical level of the root. Images were viewed on the coronal, axial, and sagittal plane in CBCT at x5 magnification. The statistical analysis was performed. Results: FAB thicknesses of mesial and distal roots of endodontically-treated first molar were 0,64 and 0,74 mm at the bone crest and 0,43 and 0,88 mm at 6 mm from the bone crest and 0,80 and 1,02 mm at apical level, respectively. For the second molar, 0,97 and 1,25 mm at the bone crest and 1,53 and 1,41 mm at 6 mm from the bone crest and 1,78 and 1,34 mm at apical level, respectively. Mann-Whitney U test showed that there is no statistically significant difference between the FAB thickness of endodontically-treated and healthy maxillary first and second molars. Conclusion: This study concluded that there is no influence of the presence of endodontic treatment on the FAB thickness of maxillary molars.

Keywords: endodontic treatment, facial alveolar bone, bone thickness, maxillary molar, CBCT

Giriş

Endodontik tedavili dişlerin prognozu tedavinin doğru uygulanışına olduğu kadar, dişi destekleyen dokuların durumuna da bağlıdır. Maksiller molar dişler, karmaşık kanal anatomisi ve ekstra kanalların tespit edilememesine bağlı, endodontik tedavi başarısızlığının en yüksek görüldüğü dişlerdir.¹ Cerrahi olmayan endodontik tedavinin başarısız olduğu durumlarda, dişin fonksiyonunu ve doğal dentisyonu devam ettirmek için dişin çekimi yerine cerrahi endodontik tedavi doğru bir seçenek olarak değerlendirilir.² Cerrahi endodontik tedavi planlamasında, kökün etrafındaki kemik kalınlığı, dişin anatomik oluşumlara yakınlığı ve köklerin eğimi kritik öneme sahiptir.³ Kökün bukkal ve lingualindeki kemik kalınlığı, rezeksiyonun gerçekleştirileceği kök ucuna ulaşımı etkilediği gibi cerrahi sonrası iyileşme miktarını da belirlemektedir. Bu nedenle, maksiller molar dişlerin bukkal köklerine ait kemik kalınlığı endodontik cerrahi öncesi değerlendirilmelidir.

Anatomik oluşumlarla komşuluk dolayısıyla endodontik cerrahinin uygulanamadığı ya da cerrahi tedavilerin başarısız olduğu durumlarda ilgili dişin çekimi söz konusudur. Çekim sonrası, bölgenin iyileşmesi sırasında kemiğin remodelasyonuna bağlı bukkal alveolar kemik kalınlığının vertikal ve horizontal boyutlarında değişiklik olur. Özellikle kemik kalınlığının 2 mm'den az olduğu durumlarda kemik hacminde belirgin derecede azalma olur.³ Bukkal kemik kalınlığının 1 mm'den az olduğu durumlarda ise çekim sonrası kemik kaybının 7.5 mm'ye ulaştığı gösterilmiştir.⁴ Bu durumda, bukkal kemik kalınlığı, çekim sonrası implant planlamaları için de ciddi bir öneme sahiptir.

İki boyutlu radyografik görüntüleme yöntemleri ile, dokuların superpozisyonu nedeniyle, kemik kalınlığını değerlendirmek imkansızdır. Bu yüzden bu yöntemlerin implant cerrahisi, periodontal ve endodontik cerrahi gibi kemik kalınlığının bilinmesinin gerekli olduğu durumlarda yetersiz bir radyografik inceleme sağladığı söylenebilir. Dental volümetrik tomografi (DVT) invaziv olmayan ve kemiğin üç boyutlu morfolojisinin rahatlıkla gözlenebilmesini sağlayan bir radyografik görüntüleme yöntemidir. Literatürde kemik kalınlığının incelendiği pek çok çalışma bulunmaktadır ve DVT'nin kemik kalınlığını ölçmedeki doğruluğu gösterilmiştir.^{5,6} Bu yüzden bu çalışmada, maksiller molar dişlerin bukkal kemik kalınlığını ölçmek için DVT kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, endodontik tedavi görmüş dişlerin bukkal alveolar kemik kalınlığının, konik ışıklı bilgisayarlı tomografi kullanarak değerlendirilmesidir. Bu çalışmanın sıfır hipotezi "endodontik tedavili veya endodontik tedavi görmemiş dişlerde kemik kalınlığı açısından bir fark bulunmamaktadır" şeklinde kurulmuştur.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındı ve çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'nin yönergelerine göre düzenlendi. Diş hekimliği fakültesi kliniğe, 2019 ve 2020 tarihleri arasında başvuran 68 hastanın (48 kadın ve 20 erkek), implant cerrahisi veya cerrahi çekim gibi amaçlarla alınan DVT görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubuna sigara içmeyen ve sağlıklı hastalar dahil edildi. Ortodontik tedavi görmüş hastalar, maksiller deformitesi olan hastalar, çürük veya periapikal lezyonlu, furkasyon lezyonlu, periodontal lezyonlu, gelişimini tamamlamamış ya da açık

apekli, internal veya eksternal kök rezorpsiyonlu, kök kırığı bulunan dişler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, düşük çözünürlüklü ve artefakt bulunan DVT görüntüleri de çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için 42 adet maksiller birinci (n= 21) ve ikinci molar (n=21) diş seçildi.

DVT görüntüleri, Orthophos (Sirona Dental Sistemler, Bensheim, Almanya) aracılığıyla elde edildi. Görüntüleme parametreleri; 85 kVp, 6 mA, 14.1 sn, 0.2 mm voxel büyüklüğünde ve 80 x 40 mm FOV olacak şekilde ayarlandı. Elde edilen görüntülerin analizi ve ölçümler Horos yazılımında (Horos Project, Annapolis, Maryland, ABD) gerçekleştirildi. Ölçümlerin öncesinde, ideal görseelliği elde edebilmek için kontrast ve parlaklık değerleri ilgili yazılımın imaj inceleme özellikleri kullanarak ayarlandı ve ölçümler karanlık bir odada gerçekleştirildi. Tüm ölçümler, tek gözlemci tarafından yapıldı. Ölçümlerin kalibrasyonunu standardize edebilmek ve ölçüm yapılacak kesitleri belirleyebilmek için aksiyel navigasyon metodu kullanıldı.⁷ Her ölçüm bir gözlemci tarafından iki kez yapıldı ve istatistiksel analiz için bu iki değer ortalaması kabul edildi. Bir seferde üç örneğin ölçümü gerçekleştirildi ve her üç ölçüm sorası göz yorgunluğunu gidermek için ölçümlere ara verildi.

Çalışmaya dahil edilen maksiller molar dişlerin mesial ve distal köklerinin bukkal alveolar kemik kalınlığı, kemik krest tepesinden, kemik krestinin 6 mm apikalinden ve kökün apikal seviyesinden ölçüldü. Ölçümlerin gerçekleştirildiği birinci ve ikinci molar dişlerin 11 tanesi endodontik tedavili, 10 tanesi endodontik tedavi uygulanmamış olacak şekilde gruplar belirlendi. Birinci ve ikinci molar dişlerde toplamda; 22 adet endodontik tedavili, 20 adet endodontik tedavi görmemiş diş incelendi.

İstatistiksel analiz, SPSS 2.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Maksiller birinci ve ikinci molar dişlerin mesial ve distal köklerindeki kemik kalınlıklarının ortalama, standard sapma, en yüksek ve düşük değerlerinin tespiti için tanımlayıcı analiz yapıldı. Endodontik tedavi uygulanmış ve uygulanmamış dişlerin kemik kalınlıkları karşılaştırabilmek için Mann Whitney U testi uygulandı. Çalışmadaki tüm uygulanan testler için en yüksek anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Kanal tedavisi uygulanmış ve uygulanmamış birinci ve ikinci molarların mesial ve distal köklerindeki, kemik krestinde, krestten 6 mm apikalde ve apekte bukkal alveolar kemik kalınlığına ait ortalama, en düşük ve yüksek değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Maksiller molarların kemik kalınlıklarında cinsiyet ve sağ ile sol arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p > .05$).

Kanal tedavisi uygulanmış ve uygulanmamış grupların arasında bukkal alveolar kemik kalınlığı açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p > .05$). Apikalden yapılan ölçümler için; endodontik tedavi uygulanmamış grupta, maksiller birinci molar dişin mesial ve distal kökündeki kemik kalınlıkları sırasıyla, 1.24 mm ve 1.18 mm olarak bulunmuştur. Maksiller ikinci molar için, mesial ve distal köklerin kemik kalınlıkları sırasıyla, 2.92 mm ve 2.53 mm olarak bulunmuştur. Endodontik tedavili grupta, maksiller birinci molar dişin mesial ve distal kökündeki kemik kalınlıkları sırasıyla, 0.80 mm ve 1.02 mm olarak bulunmuştur. Maksiller ikinci molar için, mesial ve distal köklerin kemik kalınlıkları sırasıyla, 1.78 mm ve 1.34 mm olarak bulunmuştur.

Tartışma

Bu çalışmada, endodontik tedavinin bukkal kemik kalınlığına etkisi olmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın "endodontik tedavili veya endodontik tedavi görmemiş dişlerde kemik kalınlığı açısından bir fark bulunmamaktadır" şeklinde kurulan sıfır hipotezi kabul edilmiştir. Cerrahi olmayan endodontik tedavinin başarısızlığında, bu dişlere planlanacak endodontik cerrahi için bukkal kemik kalınlığı incelenmelidir. Endodontik cerrahide bukkal kemiğin kalınlığı; apekse ulaşım, görüş alanı ve bukkal ya da lingualden yaklaşıma karar verme açısından önem taşımaktadır. Endodontik tedavi sonrası iyileşmenin en son kortikal kemikte olduğu ve iyileşme miktarının yalnızca %70 ile sınırlı kaldığı gösterilmiştir.⁸ Literatürdeki başka bir çalışma, endodontik cerrahi sonrası kemikte %50 oranında iyileşme rapor etmiştir.⁹ Bu durum, kemik kalınlığının zaten ince olduğu alanlarda, endodontik cerrahi sonrası fenestrasyon gibi kemik defeklerinin gelişebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, en ince bukkal kemik kalınlığı birinci molar dişin distobukkal kökünde (1.18 mm) izlenmiştir. Birinci molar dişin distal kökünü içeren bir endodontik cerrahi planlamasında, bu bölgeye ince kemik dolayısıyla ulaşmanın kolay olmasının yanında cerrahi sonrası iyileşmenin yetersiz olabileceği ve fenestrasyon gibi bir kemik defekti ile sonuçlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Amerikan Endodontistler Birliği (2007), apikal bölgede gözlenen fenestrasyon şeklindeki kemik defektini dehisens sınıfına dahil etmiştir.¹⁰

Literatürde, çeşitli yöntemler kullanarak maksiller birinci molar dişlerindeki dehisens oranı incelenmiş ve %37 oranında dehisens bildirilmiştir. Çalışmalar ince bukkal alveolar kemik ile dehisens kemik defektinin ilişkili olduğunu bildirmiştir.^{11,12} Endodontik tedavili dişler, canlı olmadıkları için bu tarz kemik defektlerinde ağrı semptomu göstermezler. Bu yüzden endodontik tedavili dişlerin çekimi ve implant uygulamaları planlandığında, bukkal kemik kalınlığının bu çalışmada gösterildiği gibi birinci molar dişlerin mesial köklerinde incelendiği bölgelerde kemik defektlerinin varlığı üç boyutlu radyografik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir.

DVT, kemik kalınlığını ölçmede oldukça hassas bir kesitsel görüntüleme tekniği olarak kabul edilir. Bu görüntüleme yöntemi, kemik düzensizliklerinin etkilerinden ve çevre dokuların varlığından kaynaklanan doğrudan ölçüm hatalarını ortadan kaldırmayı ve farklı gözlemciler tarafından ve farklı aralıklarla tekrarlanabilir ölçümleri kolaylıkla yapılmasını sağlar.¹³ Kemik kalınlığının klinik ölçümleri ve DVT'den elde edilen verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ölçümler arasında istatistiksel bir fark olmadığını ve DVT'nin kemik kalınlığını değerlendirmede yeterli ve geçerli bir yöntem olduğunu gösterilmiştir.¹⁴ Bu nedenle bu çalışmada, kemik kalınlığını araştırmak için DVT ölçümleri kullanılmıştır. Literatürde, kemik kalınlığını incelemek için mikro-bilgisayarlı tomografi (micro-BT) kullanılmaktadır ve Son zamanlarda mikro-BT, endodontik araştırmalar için önerilen bir teknik haline gelmiştir. Mikro-BT, yüksek radyasyon dozu nedeniyle yüksek çözünürlüğe sahiptir ve ayrıntılı üç boyutlu değerlendirmelere izin verir. Ancak, laboratuvar kullanımı ile sınırlı olan bu teknik, zaman alıcı ve pahalıdır.¹⁵

Theye ve ark. maksiller birinci molar dişlerin bukkal kemik kalınlığını micro-BT kullanarak incelemiş ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar ortaya koymuştur.¹⁶ Bu sonuç, DVT'nin maksiller posterior bölgede kemik kalınlığını değerlendirmede DVT'nin yeterli olabileceğini göstermiştir. Bu konuda iki ölçüm yönteminin karşılaştırıldığı daha yüksek örneklem sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, maksiller posterior bölgede bukkal alveolar kemik kalınlığının en yüksek maksiller ikinci moların mesial kökünde (2.92 mm) gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucu, Eberhardt ve ark. yaptığı, en kalın bukkal kemiğin (4.25 mm) ikinci moların mesial kökünde olduğunu gösteren çalışma ile uyumludur.¹⁷ Aynı şekilde, Lavasani ve ark. en kalın bukkal alveolar kemiğin (1.91 mm) ikinci moların mesial kökünde olduğunu bildirmiştir.² Bu çalışmalarda, en kalın kemiğin izlendiği bölgeler benzer olsa da, kemik kalınlıkları arasında farklılık bulunmaktadır. Bu farklılıklar metodoloji, örnek sayısı ve incelenen popülasyonlardaki farklılıklara bağlanabilir. Bu çalışmada, kemik kalınlığı üç farklı noktadan ölçülmüştür; kemik krestinden, kemik krestinin 6 mm apikalinden ve apikalden. Literatürde; kemik krest, mine-sement sınırı, kemik krestinden 2,3,4 mm apikalde, kökün orta noktasından, rezeksiyon seviyesinden ve apikalden olmak üzere çeşitli seviyelerden bukkal kemik kalınlığı ölçümleri yapılmıştır.^{2,13,17,18} Apikalden yapılan ölçümler kendi içinde karşılaştırıldığında, çalışmalar arasında aksiyel kesitte değerlendirildiğinde ölçüm noktası açısından farklılık vardır. Literatürde, Theye ve ark. yaptığı çalışmada maksiller birinci moların bukkalindeki kemik kalınlığını 0.99 mm olarak bildirmiştir.¹⁶ Theye ve ark. yaptıkları bu çalışmada bukkal kemik ölçümlerini, kökün apikalinde bukkal sınırdan yapmışlardır, fakat diğer çalışmalar, apikal seviyeden yaptıkları ölçümleri, aksiyel kesitte apikal foramenden yapmışlardır. Ölçüm metodolojisindeki bu farklılıklar, apikal foramenden ölçüm yapan çalışmaların sonuçlarının, kökün apikal foramenin bukkal tarafında kalan kısmını da dahil ettikleri için bizim çalışmamızdan yüksek olmasına neden olmuştur. Bizim çalışmamızla benzer ölçüm yöntemini kullanan Theye ve ark. yaptığı çalışmanın sonucu bizim çalışmamızla benzerdir.

Bu çalışmanın limitasyonları arasında; gruptaki örneklem sayısının yetersiz olması, örneklemelerin rastgele seçilememesi, ölçümlerin tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirilmesi sayılabilir. Öte yandan bu çalışma, maksiller posterior bölgede endodontik tedavi yapılmış dişlerin bukkal kemik kalınlığının incelendiği, literatürdeki az sayıdaki çalışmadan birisidir ve pilot çalışma niteliindedir. Endodontik tedavi görmüş veya endodontik tedavi uygulanmamış maksiller posterior bölgedeki dişlerin bukkal kemik kalınlığının incelendiği, daha fazla sayıda örneklem içeren, farklı ölçüm yöntemlerinin karşılaştırıldığı veya klinik ölçümlerin değerlendirildiği daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Bu çalışmanın limitasyonları dahilinde, endodontik tedavi dişlerin bukkal kemik kalınlığında, bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Klinisyenler, endodontik cerrahi veya çekim sonrası implant

yerleştirilmesi gibi tedavi planlamalarında endodontik tedavili dişlerin bukkal kemik kalınlıkları hakkında bilgi sahibi olmalıdır. İkinci molar dişin bukkal kemik kalınlığı birinci molar dişe göre daha fazladır. Maksiller posterior bölgede en ince kemik birinci molar dişin distal kökünde iken, en kalın kemik ikinci molar dişin mesial kökünde izlenmiştir.

Kaynakça

1. Hartwell G, Appelstein CM, Lyons WW, Guzek ME. The incidence of four canals in maxillary first molars: a clinical determination. *J Am Dent Assoc* 1939. 2007;138(10):1344-1346. doi:10.14219/jada.archive.2007.0050
2. Lavasani SA, Tyler C, Roach SH, McClanahan SB, Ahmad M, Bowles WR. Cone-beam Computed Tomography: Anatomic Analysis of Maxillary Posterior Teeth-Impact on Endodontic Microsurgery. *J Endod*. 2016;42(6):890-895. doi:zekry
3. Caiazzo A, Brugnami F, Mehra P. Buccal plate preservation with immediate post-extraction implant placement and provisionalization: preliminary results of a new technique. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(5):666-670. doi:10.1016/j.ijom.2012.11.009
4. Chappuis V, Engel O, Reyes M, Shahim K, Nolte L-P, Buser D. Ridge Alterations Post-extraction in the Esthetic Zone: A 3D Analysis with CBCT. *J Dent Res*. 2013;92(12_suppl):195S-201S. doi:10.1177/0022034513506713
5. Sun Z, Smith T, Kortam S, Kim D-G, Tee BC, Fields H. Effect of bone thickness on alveolar bone-height measurements from cone-beam computed tomography images. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2011;139(2):e117-127. doi:10.1016/j.ajodo.2010.08.016
6. Pan HY, Yang H, Zhang R, et al. Use of cone-beam computed tomography to evaluate the prevalence of root fenestration in a Chinese subpopulation. *Int Endod J*. 2014;47(1):10-19. doi:https://doi.org/10.1111/iej.12117
7. Castro LO, Castro IO, de Alencar AHG, Valladares-Neto J, Estrela C. Cone beam computed tomography evaluation of distance from cemento-enamel junction to alveolar crest before and after nonextraction orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2016;86(4):543-549. doi:10.2319/040815-235.1
8. Chen I, Karabucak B, Wang C, et al. Healing after root-end microsurgery by using mineral trioxide aggregate and a new calcium silicate-based bioceramic material as root-end filling materials in dogs. *J Endod*. 2015;41(3):389-399. doi:10.1016/j.joen.2014.11.005
9. von Arx T, Janner SFM, Hänni S, Bornstein MM. Agreement between 2D and 3D radiographic outcome assessment one year after periapical surgery. *Int Endod J*. 2016;49(10):915-925. doi:10.1111/iej.12548
10. Endodontists Aa. Glossary of Endodontic Terms. Chic Am Assoc Endodontists. Published online 2003.
11. Jorgić-Srdjak K, Plancak D, Bosnjak A, Azinović Z. Incidence and distribution of dehiscences and fenestrations on human skulls. *Coll Antropol*. 1999;22 Suppl:111-116.
12. Rupprecht RD, Horning GM, Nicoll BK, Cohen ME. Prevalence of Dehiscences and Fenestrations in Modern American Skulls. *J Periodontol*. 2001;72(6):722-729. doi:https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.6.722
13. Nowzari H, Molayem S, Chiu CHK, Rich SK. Cone Beam Computed Tomographic Measurement of Maxillary Central Incisors to Determine Prevalence of Facial Alveolar Bone Width ≥ 2 mm. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14(4):595-602. doi:https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2010.00287.x
14. Misch KA, Yi ES, Sarment DP. Accuracy of Cone Beam Computed Tomography for Periodontal Defect Measurements. *J Periodontol*. 2006;77(7):1261-1266. doi:https://doi.org/10.1902/jop.2006.050367

15. Verma P, Love RM. A Micro CT study of the mesiobuccal root canal morphology of the maxillary first molar tooth. *Int Endod J.* 2011;44(3):210-217. doi:10.1111/j.1365-2591.2010.01800.x
16. Theye CEG, Hattingh A, Cracknell TJ, Oetlé AC, Steyn M, Vandeweghe S. Dento-alveolar measurements and histomorphometric parameters of maxillary and mandibular first molars, using micro-CT. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(4):550-561. doi:https://doi.org/10.1111/cid.12616
17. Eberhardt JA, Torabinejad M, Christiansen EL. A computed tomographic study of the distances between the maxillary sinus floor and the apices of the maxillary posterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):345-346. doi:10.1016/0030-4220(92)90133-b
18. Braut V, Bornstein MM, Belser U, Buser D. Thickness of the anterior maxillary facial bone wall- a retrospective radiographic study using cone beam computed tomography. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31(2):125-131.

Tablo 1. Endodontik tedavili ve endodontik tedavisiz dişlerin bukkal alveoler kemik kalınlıkları (mm).

Dişler	Kökler	MSS Uzaklık	Endodontik Tedavili				Endodontik Tedavisiz				
			Ort	Std	Min	Ma	Ort	Std	Mi	Ma	
I.Molar			.	.	.	x.	.	.	n.	x.	
I	Mezial	0	0,6	0,1	0,4	0,90	0,6	0,2	0	0,99	
		4	2	3	4	1					
		6mm	0,4	0,3	0	0,94	0,3	0,3	0	0,79	
	2	4		4	2						
	1	Apika	0	0,8	0,6	0	1,85	1,2	0,9	0	2,77
			1	0	3	4	1				
6mm			0,8	0,5	0	2,08	1,1	0,7	0	2,84	
8	5		4	7							
I	Distal	0	0,7	0,3	0,4	2,23	0,8	0,2	0,4	1,31	
		4	0	4	2	1					
		6mm	0,8	0,5	0	2,08	1,1	0,7	0	2,84	
	8	5		4	7						
	1	Apika	1,0	0,7	0	2,18	1,1	0,9	0	3,12	
			2	2	8	2					
6mm			0,9	0,5	0,5	1,84	0,7	0,0	0,7	0,85	
7	0	5	9	5	6						
II.Molar	Mezial	0	0,9	0,5	0,5	1,84	0,7	0,0	0,7	0,85	
		7	0	5	9	5	6				
		6mm	1,5	1,0	0	2,53	1,6	0,7	0,8	2,44	
	3	3		5	8	7					
	1	Apika	1,7	1,6	0	3,69	2,9	0,6	2,3	3,55	
			8	5	2	2					
6mm			1,2	0,9	0	2,51	1,5	0,3	1,2	2,01	
5	9		6	9	5						
I	Distal	0	1,2	0,9	0	2,51	1,5	0,3	1,2	2,01	
		5	9		6	9	5				
		6mm	1,4	1,2	0	3,31	1,8	1,1	0,7	3,04	
1	4	4		4	6	3					
1	Apika	1,3	1,2	0	2,01	2,5	1,7	1,4	4,58		
		4	3	3	3	7					
		6mm	1,4	1,2	0	3,31	1,8	1,1	0,7	3,04	
1	4	4		4	6	3					

Presentation ID/Sunum No= 128

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Birinci ve İkinci Maksiller Molar Dişlerdeki Bukkal Kemik Kalınlığının Değerlendirilmesi: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Çalışması

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Mert Nalbantoğlu

Antalya Bilim Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Fasiyal alveoler kemiği kalınlığı, periodontal cerrahi ve çekim sonrası immediate implant yerleştirilmesi ve soketin boyutsal değişiklikleri üzerindeki etkisi nedeniyle klinik öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı; birinci ve ikinci maksiller molar dişlerdeki fasiyal alveoler kemik kalınlığının konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) kullanılarak incelenmesidir. **Yöntem:** Sigara içmeyen sağlıklı hastaya ait altmış sekiz KIBT görüntüsü retrospektif olarak tarandı ve 84 üç köklü maksiller molar diş (42 birinci ve 42 ikinci molar) seçildi. Endodontik tedavili, post-core uygulanmış, furkasyon ve periapikal lezyonlu, kök rezorpsiyonlu, periodontal kaybı olan ve ortodontik tedavili dişler çalışma dışı bırakıldı. Mezial ve distal köklerin fasiyal alveolar kemik kalınlıkları kret tepesinden, kret tepesinin 6 mm apikalinden ve kökün apikal seviyesinden ölçüldü. Görüntüler KIBT'de x5 büyütmede koronal, aksiyel ve sagittal düzlemde incelendi. İstatistiksel analiz yapıldı. **Bulgular:** Birinci moların mezial ve distal köklerinin kemik kalınlıkları kret tepesinde 0,58 ve 0,75 mm, kret tepesinden 6 mm apikalde 0,39 ve 0,96 mm ve apikalde 1,06 and 1,18 mm olarak ölçüldü. İkinci molar için kret tepesinde 0,80 ve 1,15 mm, kret tepesinden 6 mm apikalde 1,52 ve 1,48 mm ve apikal seviyede 2,81 ve 2,09 mm olarak ölçüldü. Student t-testi, birinci ve ikinci molar dişlerin mesial köklerinin kemik kalınlıkları arasında kret tepesinde, kret tepesinin 6 mm apikalinde ve kökün apikalinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi. Distal kök için, birinci ve ikinci molarların bukkal kemik kalınlıkları arasında kret tepesinde, kret tepesinin 6 mm apikalinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Kökün apikal seviyesinde fark yoktur. **Sonuç:** Bu çalışma, birinci moların mezial kökünün alveoler kemik kalınlığı ikinci molardan daha düşük olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde, birinci molarların distal kökün alveolar kemik kalınlığı, kret tepesi ve kret tepesinin 6 mm apikalinde ikinci molardan daha düşüktür. Birinci molarlara implant cerrahisi ve periodontal cerrahi gerekliliğinde bu bölgedeki kemik kalınlığının daha ayrıntılı incelenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: bukkal alveoler kemik, kemik kalınlığı, maksiller molar, KIBT

Evaluation of the Facial Bone Thickness of First and Second Maxillary Molars: A Cone-Beam Computed Tomography Study

Abstract

Objective: Facial alveolar bone (FAB) thickness has crucial clinical importance due to its effect on periodontal surgery, immediate implant placement, and dimensional changes of the socket after periodontal extraction. The purpose of the present study is to investigate facial alveolar bone thickness of maxillary first and second molars by cone-beam computed tomography (CBCT). **Method:** Sixty-eight CBCT images belong to non-smoking healthy patients were retrospectively scanned and 84 three-rooted maxillary molars (42 first and 42 second molars) were selected. Endodontic treatment, post-core restoration, furcation and periapical lesion, root resorption, periodontal loss and previous orthodontic treatment were excluded from the study. FAB thicknesses of mesial and distal roots were measured at bone crest, 6 mm from bone crest and apical level of the root. Images were viewed on coronal, axial and sagittal plane in CBCT at x5 magnification. The statistical analysis was performed. **Results:** FAB thicknesses of mesial and distal roots of first molar were 0,58 and 0,75 mm at bone crest and 0,39 and 0,96 mm at 6 mm from bone crest and 1,06 and 1,18 mm at apical level, respectively. For second molar, 0,80 and 1,15 mm at bone crest and 1,52 and 1,48 mm at 6 mm from bone crest and 2,81 and 2,09 mm at apical level, respectively. Student t-test showed that there is a statistically significant difference between the mesial root of the first and second molar at the bone crest, 6 mm from the bone crest, and apical of the root. For the distal root, there is a significant difference between the first and second molar at the bone crest and 6 mm from the bone crest. There is no significant difference at the apical level of the root. **Conclusion:** The present study concluded that FAB thickness of the distal root of the first molar is lower than the second molar. FAB thickness of the distal root of the first molar is lower than the second molar at the bone crest and 6 mm from the bone crest. It is recommended the detailed examination of FAB thickness of the first molar when implant or periodontal surgery is needed.

Keywords: facial alveolar bone, bone thickness, maxillary molar, CBCT

Giriş

Bukkal alveoler kemik kalınlığı, diş çekimi sonrası implant uygulaması için klinik tedavi planlamasında büyük önem taşır.¹ Anatomik olarak bukkal alveoler kemik kalınlığının periodontal cerrahi işlemler, diş çekimi sonrası kemik iyileşmesi, estetik sonuçları ve diş eti fenotipi için önemli etkileri vardır.² Periodontal fenotipte, diş eti fenotipi ile beraber bukkal kemik kalınlığı da önemlidir. Periodontal biyotip yerine periodontal fenotip teriminin kullanılması 2017’de periodontal ve peri implant doku hastalıkları ve durumlar çalıştayında önerilmiştir.³ Diş eti fenotipi çoğunlukla alveoler kemiğin kalınlığından etkilenerek şekillenir.⁴ Plağa bağlı periodontal hastalıklarda ve ortodontik tedavi sırasında dişlerin periodontal dokularında bir dizi yapı ve yıkım mekanizmaları görülür. Dişin destek dokusu, alveoler kemik kalınlığının az olduğu durumlarda ya da fenestrasyon ve dehissens gibi defektlerin varlığında, hem periodontal hastalıklardan hem de periodontal ve ortodontik tedaviden olumsuz etkilenir.⁵⁻⁸ Alveoler kemiğin ince olması durumunda, dehissens ve fenestrasyon varlığında periodontal hastalıklar patolojik cep oluşumu ile beraber hızlı ilerler. Ortodontik tedavi sırasında uygulanan kuvvetlerin yönüne bağlı olarak alveoler kemik ve diş etinin kalınlığında değişiklikler gözlenir. Diş bukkal yönde hareket ettirildikçe, bukkal alveoler kemik ve bukkal diş eti inceler, bu durumda, dişler destek doku kaybına ve dişeti çekilmelerine daha yatkın hale gelir.⁹

Son yıllarda diş çekimi sonrası hemen implant yerleştirilmesi rutin olarak yapılan bir işlem haline gelmiştir. Hemen implant yerleştirmenin daha az cerrahi prosedürü, daha kısa tedavi süresi, hasta tarafında daha yüksek kabul edilebilirliği ve daha az psikolojik stres gibi birçok avantajı vardır.¹⁰ Dikkatle seçilmiş bölgelere hemen yerleştirilen dental implantlar, iyileşmiş bölgelere yerleştirilen dental implantlara kıyasla daha yüksek ağızda kalma oranlarına sahiptir.^{10,11} Bukkal alveoler kemiğin anatomisi, normal iyileşme sürecinde meydana gelen yeniden şekillenme nedeniyle dental implantların tedavi

planlamasında önemli etkilere sahiptir.^{12,13,14} Hem klinik hem de hayvan çalışmalarında, diş çekildikten sonra ortaya çıkan ve özellikle bukkal alveoler kemiği etkileyen alveoler yeniden şekillenme sürecinin rezorbsiyon açısından önemli olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Alveoler kemikteki yeniden şekillenme genellikle, çekim soketindeki alveoler kemik yüksekliğinde ve genişliğinde bir azalmaya yol açar.¹⁴ İmplant çevresindeki yumuşak dokularda sağlıklı ve estetik konturların oluşturulması ve sürdürülmesi büyük ölçüde alveoler kemik yapısına bağlıdır.¹⁶⁻¹⁸

Bukkal alveoler kemik kalınlığı diş çekimi, periodontal cerrahi ve implant cerrahisini yakından ilgilendirir. Bukkal alveoler kemikte diş çekimi ya da periodontal cerrahi sonrasında görülen yeniden şekillenme ve rezorbsiyon bu bölgelerde yapılacak tedavilerin sonuçlarını etkilemektedir. Bukkal alveoler kemik kalınlığının 2 mm'den az olduğu durumlarda, rezorbsiyonun bir sonucu olarak kemik hacminde önemli değişiklikler olmaktadır.¹⁹ Alveoler kemik kalınlığının 1 mm'den daha az olduğu durumlarda diş çekimi sonrasında 7.5 mm vertikal kemik rezorbsiyonun görülebileceği gösterilmiştir.²⁰

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT), bukkal alveoler kemik kalınlığı da dahil olmak üzere ağız içi sert dokuların değerlendirilmesi için yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlar.²¹ Son zamanlarda KIBT'lar, diş hekimliğinde periodontal ve cerrahi değerlendirmeler ile diş ve alveoler dokuları ilgilendiren travmaların değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.²²

KIBT'lar, geleneksel medikal BT'lere göre daha düşük radyasyon dozu sağlarken, geleneksel iki boyutlu dental radyografilerle elde edilemeyen üç boyutlu görüntü sağlar.²³ Üç boyutlu görüntü sağlayan KIBT, bukkal ve lingual kemik duvarı boyutlarının değerlendirilmesi için ağız içi ve panoramik radyografilerden daha üstündür.²¹ İnsan kafatasında yapılan alveoler kemik kalınlığı çalışmaları, KIBT ile yapılan ölçümlerin alveoler kemik kalınlığını ölçmede yeterli olabileceğini göstermiştir.^{24,25} Önceki çalışmalarda maksiller santral ve lateral kesici dişlerin bukkal ve palatal kemik kalınlığı birçok araştırmacı tarafından KIBT ile değerlendirilmiştir ancak molar bölgede bukkal kemik kalınlıklarını inceleyen yeterince araştırma bulunmamaktadır.^{26,27} Bugüne kadar, maksiller molar bölgedeki bukkal alveoler kemik kalınlığı hakkında sınırlı sayıda veri mevcuttur.²⁸⁻³⁰

Periodontal fenotipe, ortodontik tedavi sonrasında periodontal duruma ve diş çekimi sonrası implant cerrahisine olan etkileri nedeni ile maksiller molar bölgedeki bukkal alveoler kemik kalınlığı klinik öneme sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, maksiller posterior bölgede bukkal alveoler kemik kalınlığını KIBT kullanılarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Üniversite Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'nde ana hatları verilen yönergelere uygun olarak gerçekleştirildi. Diş hekimliği fakültesi kliniğine 2019-2020 yılları arasında başvuran hastaların implant planlaması ya da diğer cerrahi işlemler için alınan KIBT görüntüleri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya sigara içmeyen sağlıklı hastalara ait altmış sekiz KIBT görüntüsü dahil edildi. Kırk iki birinci molar ve kırk iki ikinci molar diş olmak üzere toplam seksen dört üç köklü molar dişin bukkal alveoler kemik kalınlıkları incelendi.

Endodontik tedavi görmüş, post-core uygulanmış, furkasyon bölgesinde veya periapikalinde lezyon olan dişler, kök rezorbsiyonlu, periodontal kaybı olan ve ortodontik tedavi görmüş dişler çalışma dışında bırakıldı. Radyografik görüntüde artefakt bulunan ve görüntü kalitesi iyi olmayan KIBT görüntüleri inceleme dışı bırakıldı.

KIBT görüntüleri Orthophos (Sirona Dental Systems, Bensheim, Germany) cihazı ile 85 kVp, 6 mA, 14.1 sn ışınlanma süresi, 0.2 mm voksel boyutu ve 80 x 40 mm görüş alanı ayarlanarak alındı. Görüntüler Horos 3.0 (Horos Project, Annapolis, Maryland ABD) programı kullanılarak incelendi. Görüntüler KIBT'de x5 büyütmede koronal, aksiyel ve sagittal düzlemde incelendi.

Tüm ölçümler bir gözlemci tarafından iki kez tekrarlanarak yapıldı ve ölçümlerin ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı. Ölçülecek kesiti belirlemek için aksiyel kılavuzlu navigasyon yöntemi kullanıldı. Bir

seferde üç örneğin ölçümleri yapıldı. Her üç ölçümden sonra gözlemcinin göz yorgunluğunu gidermek için ara verildi.

İstatistiksel analiz, MacOS için SPSS sürüm 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Ölçümlerin ortalama, maksimum, minimum ve standart sapmaları değerlendirildi. Elde edilen verilerin normallik dağılımı Levene's testi ile analiz edildi. Maksiller birinci ve ikinci moların bukkal kemik kalınlıklarına ait verileri karşılaştırmak için Student t-testi kullanıldı.

Bulgular

Maksiller I. molar dişin bukkal alveoler kemik kalınlığı mezial ve distal köklerinde sırası ile; kret tepesinde 0.58 mm ve 0.75 mm, kret tepesinden 6 mm apikalde 0.39 mm ve 0.96 mm, apikalde 1.06 mm ve 1.48 mm olarak ölçüldü. Maksiller II. molar dişte bukkal alveoler kemik kalınlığı mezial ve distal köklerde sırası ile; kret tepesinde 0.80 mm ve 1.15 mm, kret tepesinden 6 mm apikalde 1.52 mm ve 1.48 mm, apikalde 2.81 mm ve 2.09 mm olarak ölçüldü. Çalışma sonuçları birinci ve ikinci molar dişlerin mezial köklerinin kemik kalınlıkları arasında kret tepesinde, kret tepesinin 6 mm apikalinde ve kökün apikalinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi. Distal kök için, birinci ve ikinci molarların bukkal kemik kalınlıkları arasında kret tepesinde, kret tepesinin 6 mm apikalinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Kökün apikal seviyesinde fark yoktur (Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre maksiller molar bölgede I. ve II. molar dişlerin bukkal kemik kalınlıkları incelendiğinde en ince alveoler kemik kalınlığının 0.39 mm ile I. moların mezial kökünde, en kalın alveoler kemik kalınlığının ise 2.81 mm ile II. moların mezial kökünde olduğu görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalarda benzer şekilde I. moların mezial kökünde bukkal alveoler kemik kalınlığını 0.66 mm ve 1.52 mm arasında değişen sonuçlarla en ince, II. moların mezial kökünde bukkal alveoler kemik kalınlığı 1.91 mm ve 5.13 mm arasında değişen sonuçlarla en kalın olarak bulmuşlardır (Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6).
28-39

Bukkal alveoler kemik kalınlığı ölçümleri için referans noktasının belirlenmesinde bazı çalışmalar bukkal alveoler kemik kret tepesini referans noktası olarak kullanırken, bazı çalışmalar mine sement sınırını referans noktası olarak belirlemişlerdir.^{19,26,27} Bu çalışmada ölçüm referans noktası, kret tepesi olarak belirlenmiştir.

KIBT, alveoler kemik gibi çeşitli yapılardan yüksek kalitede görüntü alınmasını sağlar. Alınan görüntülerin üç boyutlu rekonstrüksiyonu ile detaylı analize izin verir. KIBT'in radyasyon oranı, BT'ye kıyasla daha azdır. Klinik çalışmalarda, klinik ölçümler ile KIBT görüntüleri kullanılarak elde edilen ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴⁰ Bu nedenlerle, KIBT görüntüleme yöntemi periodontal cerrahi bölgelerinin ameliyat öncesi radyografik değerlendirmesi ve implant planlanması için ideal ve güvenilir bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Bukkal alveoler kemik kalınlığı ile ilgili birçok çalışma, anterior maksillada ve posterior mandibulada yapılmıştır.^{19,26,27,41,42} Maksiller molar bölgede bukkal alveoler kemik kalınlığını ölçen çalışmalar literatürde azdır.^{35,37}

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında maksiller I. molar dişin apikal seviyede bukkal alveoler kemik kalınlığı mezial kökte 0.84 mm- 3.00 mm arasında ve distal kökte 1.72 mm-3.13 mm arasında değişmektedir.^{32,36,32,28,38,35,31,30,37,33} Bu çalışmada ise mezialde 1.06mm, distalde 1.48mm olarak ölçülmüştür. Lavasani ve ark.³³ çalışmasında referans noktası olarak apikalın 3 mm kuronalini belirlemişler ve bu çalışmadan daha düşük sonuçlar elde etmiştir. Çalışmaların sonuçları arasındaki bu farklılıkların, ölçüm için kullanılan referans noktaları ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Theye ve ark.³⁹ yapmış oldukları çalışmada, mezial ve distal köklerin apikalinde bukkal alveoler kemik kalınlığını 0.99 mm olarak ölçülmüştür. Bu çalışma sonuçları ile Theye ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçları, kullanılan referans noktaları ve ölçüm sonuçları açısından benzerlik vardır.

Daha önceki çalışmalar maksiller II. molar dişin mezial ve distal köklerinde sırasıyla bukkal alveoler kemik kalınlığını apikal seviyede 1.91 mm- 5.13 mm arasında ve 1.53mm- 3.99mm arasında bulmuşlardır.²⁹⁻

³⁴ Bu çalışmanın sonuçları önceki çalışma sonuçları ile benzer aralıktadır. Elde edilen sonuçlar, apikal seviyede çekim sonrası hemen implant tedavisi için önemlidir. Bu çalışma sonuçlarına göre, maksiller molar bölgede apikalde alveoler kemik kalınlığı implant cerrahisi için uygun aralıktadır.

Maksiller I. molar dişin mezial kökünde kret tepesinde ve 6mm apikalinde bukkal alveoler kemik kalınlığı önceki çalışmalarla benzer şekilde diğer bölgelerden daha ince olarak ölçüldü.³⁵⁻³⁸ Bu sonuçlar periodontal durum yönünden, cerrahi veya ortodontik tedavi öncesinde bu bölgenin iyi değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Çalışmalar, köklerin çevresinde bukkal alveoler kemik kalınlığının 2 mm'den az olduğu durumlarda dişlerin çekimi sonrasında soket koruma işlemlerinin uygulanmasının, sonradan yapılması planlanan cerrahi ve protetik tedaviler için daha başarılı sonuçlar doğuracağını göstermektedir.^{43,36}

Bu çalışmada I. molar dişin mezial kökünde bukkal alveoler kemik kalınlığının 2 mm'den fazla olduğu ölçümler %4 iken II. Molar dişlerde mezial kökte bu durum %38'dir. Bu sonuca göre, 2 mm'den ince kemik kalınlığı II. molarlara göre daha yüksek olan I. molarların eksikliğinde, tedavi planlaması daha dikkatli bir şekilde üç boyutlu radyografik muayene ve klinik gözlemlerle değerlendirilmelidir. Gerekirse çekim sonrasında soket koruma yöntemleri uygulanmalıdır.

Bu çalışmanın limitasyonları arasında; yetersiz örneklem büyüklüğü, hastaların rastgele seçilememesi ve tüm ölçümleri yapan tek araştırmacı olması sayılabilir. Bununla beraber bu çalışma, maksiller molar bölgedeki kemik kalınlığını inceleyen az sayıda çalışmadan birisidir. Çalışmalar daha geniş ve rastgele örneklemlemlerle devam ettirilmelidir.

Sonuç

Sonuç olarak diş tipi, köklerin anatomik şekilleri ve diş arkındaki pozisyonları bukkal kemik kalınlığında önemli bir rol oynar. I. molar dişin mezial kökü en ince alveoler kemik kalınlığına sahipken II. molar bölgesinde dental tedaviler sırasında oluşabilecek komplikasyon riski azalmaktadır. Periodontal cerrahi, ortodontik tedavi ve implant cerrahisi planlanırken KIBT görüntüleri ve bukkal alveoler kemik kalınlıkları dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer KWO, Blanchette D, Dawson DV. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2014;93(10):950-958. doi:10.1177/0022034514541127
2. Cook DR, Mealey BL, Verrett RG, et al. Relationship between clinical periodontal biotype and labial plate thickness: an in vivo study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31(4):345-354.
3. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S237-S248. doi:10.1002/JPER.17-0733
4. Ochsenein C, Ross S. A reevaluation of osseous surgery. *Dent Clin North Am.* 1969;13(1):87-102.
5. Newman and Carranza's Clinical Periodontology - 13th Edition. Accessed April 17, 2021. <https://www.elsevier.com/books/newman-and-carranzas-clinical-periodontology/newman/978-0-323-52300-4>
6. Ericsson I, Thilander B, Lindhe J, Okamoto H. The effect of orthodontic tilting movements on the periodontal tissues of infected and non-infected dentitions in dogs. *J Clin Periodontol.* 1977;4(4):278-293. doi:10.1111/j.1600-051x.1977.tb01900.x
7. Wennström JL, Stokland BL, Nyman S, Thilander B. Periodontal tissue response to orthodontic movement of teeth with infrabony pockets. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod.* 1993;103(4):313-319. doi:10.1016/0889-5406(93)70011-C
8. Artun J, Urbye KS. The effect of orthodontic treatment on periodontal bone support in patients with advanced loss of marginal periodontium. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its*

Const Soc Am Board Orthod. 1988;93(2):143-148. doi:10.1016/0889-5406(88)90292-2

9. Andlin-Sobocki A, Bodin L. Dimensional alterations of the gingiva related to changes of facial/lingual tooth position in permanent anterior teeth of children. A 2-year longitudinal study. *J Clin Periodontol.* 1993;20(3):219-224. doi:10.1111/j.1600-051x.1993.tb00347.x

10. Bholra M, Neely AL, Kolhatkar S. Immediate implant placement: clinical decisions, advantages, and disadvantages. *J Prosthodont Off J Am Coll Prosthodont.* 2008;17(7):576-581. doi:10.1111/j.1532-849X.2008.00359.x

11. Immediate and early implant loading protocols: a literature review of clinical studies - PubMed. Accessed April 18, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126077/>

12. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology.* W.B. Saunders Company; 2002. <https://books.google.com.tr/books?id=yy-tQgAACAAJ>

13. Nevins M, Camelo M, De Paoli S, et al. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26(1):19-29.

14. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2009;36(12):1048-1058. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01482.x

15. Araújo MG, Sukekava F, Wennström JL, Lindhe J. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32(6):645-652. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00726.x

16. Berglundh T, Lindhe J, Sterrett JD. Clinical and structural characteristics of periodontal tissues in young and old dogs. *J Clin Periodontol.* 1991;18(8):616-623. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1991.tb00099.x>

17. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implant-to-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol.* 1997;68(2):186-198. doi:10.1902/jop.1997.68.2.186

18. Belser UC, Buser D, Hess D, Schmid B, Bernard JP, Lang NP. Aesthetic implant restorations in partially edentulous patients--a critical appraisal. *Periodontol 2000.* 1998;17:132-150. doi:10.1111/j.1600-0757.1998.tb00131.x

19. Nowzari H, Molayem S, Chiu CHK, Rich SK. Cone Beam Computed Tomographic Measurement of Maxillary Central Incisors to Determine Prevalence of Facial Alveolar Bone Width ≥ 2 mm. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012;14(4):595-602. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2010.00287.x>

20. Chappuis V, Engel O, Reyes M, Shahim K, Nolte L-P, Buser D. Ridge Alterations Post-extraction in the Esthetic Zone: A 3D Analysis with CBCT. *J Dent Res.* 2013;92(12_suppl):195S-201S. doi:10.1177/0022034513506713

21. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc.* 2006;72(1):75-80.

22. Miracle AC, Mukherji SK. Conebeam CT of the head and neck, part 2: clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(7):1285-1292. doi:10.3174/ajnr.A1654

23. OKANO T, SUR J. Radiation dose and protection in dentistry. *Jpn Dent Sci Rev.* 2010;46(2):112-121.

24. Lascala CA, Panella J, Marques MM. Analysis of the accuracy of linear measurements obtained by cone beam computed tomography (CBCT-NewTom). *Dento Maxillo Facial Radiol.* 2004;33(5):291-294. doi:10.1259/dmfr/25500850

25. Kamburoğlu K, Kolsuz E, Kurt H, Kiliç C, Özen T, Paksoy CS. Accuracy of CBCT measurements of a human skull. *J Digit Imaging.* 2011;24(5):787-793. doi:10.1007/s10278-010-9339-9

26. Januário AL, Duarte WR, Barriviera M, Mesti JC, Araújo MG, Lindhe J. Dimension of the facial

- bone wall in the anterior maxilla: a cone-beam computed tomography study. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(10):1168-1171. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02086.x
27. Braut V, Bornstein MM, Belser U, Buser D. Thickness of the anterior maxillary facial bone wall-a retrospective radiographic study using cone beam computed tomography. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011;31(2):125-131.
28. Porto OCL, Silva BS de F, Silva JA, et al. CBCT assessment of bone thickness in maxillary and mandibular teeth: an anatomic study. *J Appl Oral Sci.* 2020;28. doi:jang
29. Eberhardt JA, Torabinejad M, Christiansen EL. A computed tomographic study of the distances between the maxillary sinus floor and the apices of the maxillary posterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):345-346. doi:10.1016/0030-4220(92)90133-b
30. Kang SH, Kim BS, Kim Y. Proximity of Posterior Teeth to the Maxillary Sinus and Buccal Bone Thickness: A Biometric Assessment Using Cone-beam Computed Tomography. *J Endod.* 2015;41(11):1839-1846. doi:10.1016/j.joen.2015.08.011
31. Jang JK, Kwak SW, Ha JH, Kim HC. Anatomical relationship of maxillary posterior teeth with the sinus floor and buccal cortex. *J Oral Rehabil.* 2017;44(8):617-625. doi:10.1111/joor.12525
32. Jin G-C, Kim K-D, Roh B-D, Lee C-Y, Lee S-J. Buccal bone plate thickness of the Asian people. *J Endod.* 2005;31(6):430-434. doi:kang
33. Jung Y-H, Cho B-H. Assessment of the relationship between the maxillary molars and adjacent structures using cone beam computed tomography. *Imaging Sci Dent.* 2012;42(4):219-224. doi:10.5624/isd.2012.42.4.219
34. Lavasani SA, Tyler C, Roach SH, McClanahan SB, Ahmad M, Bowles WR. Cone-beam Computed Tomography: Anatomic Analysis of Maxillary Posterior Teeth-Impact on Endodontic Microsurgery. *J Endod.* 2016;42(6):890-895. doi:zekry
35. Zekry A, Wang R, Chau ACM, Lang NP. Facial alveolar bone wall width – a cone-beam computed tomography study in Asians. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(2):194-206. doi:https://doi.org/10.1111/clr.12096
36. Temple KE, Schoolfield J, Noujeim ME, Huynh-Ba G, Lasho DJ, Mealey BL. A cone beam computed tomography (CBCT) study of buccal plate thickness of the maxillary and mandibular posterior dentition. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(9):1072-1078. doi:10.1111/clr.12688
37. Sendyk M, de Paiva JB, Abrão J, Rino Neto J. Correlation between buccolingual tooth inclination and alveolar bone thickness in subjects with Class III dentofacial deformities. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;152(1):66-79. doi:10.1016/j.ajodo.2016.12.014
38. Yoshimine S-I, Nishihara K, Nozoe E, Yoshimine M, Nakamura N. Topographic analysis of maxillary premolars and molars and maxillary sinus using cone beam computed tomography. *Implant Dent.* 2012;21(6):528-535. doi:10.1097/ID.0b013e31827464fc
39. Theye CEG, Hattingh A, Cracknell TJ, Oettlé AC, Steyn M, Vandeweghe S. Dento-alveolar measurements and histomorphometric parameters of maxillary and mandibular first molars, using micro-CT. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;20(4):550-561. doi:https://doi.org/10.1111/cid.12616
40. Misch KA, Yi ES, Sarment DP. Accuracy of Cone Beam Computed Tomography for Periodontal Defect Measurements. *J Periodontol.* 2006;77(7):1261-1266. doi:https://doi.org/10.1902/jop.2006.050367
41. Huynh-Ba G, Pjetursson BE, Sanz M, et al. Analysis of the socket bone wall dimensions in the upper maxilla in relation to immediate implant placement. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(1):37-42. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01870.x
42. Ghassemian M, Nowzari H, Lajolo C, Verdugo F, Pirronti T, D'Addona A. The Thickness of Facial Alveolar Bone Overlying Healthy Maxillary Anterior Teeth. *J Periodontol.* 2012;83(2):187-197. doi:https://doi.org/10.1902/jop.2011.110172
43. Spray JR, Black CG, Morris HF, Ochi S. The influence of bone thickness on facial marginal bone

response: stage 1 placement through stage 2 uncovering. Ann Periodontol. 2000;5(1):119-128.
doi:10.1902/annals.2000.5.1.119

Tablo 1. Kret tepesi seviyesinde bukkal alveoler kemik kalınlıkları

Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (0mm)						
Dişler	Kökler	Ort.	Std.	Min.	Mak.	
I. Molar (n=42)	Mezial*	0,58	0,27	0	1,10	P < .05
II. Molar (n=42)	Mezial	0,80	0,36	0	1,84	
I. Molar (n=42)	Distal*	0,75	0,34	0,43	1,74	P < .05
II. Molar (n=42)	Distal	1,15	0,64	0,54	3,25	

Tablo 2. kret tepesinden 6mm apikalde bukkal alveoler kemik kalınlıkları

Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (6mm)					
Dişler	Kökler	Ort.	Std.	Min.	Mak.
I. Molar (n=42)	Mezial*	0,39	0,40	0,00	1,29
P < .05					
II. Molar (n=42)	Mezial	1,52	0,89	0,53	3,39
I. Molar (n=42)	Distal*	0,96	0,63	0,47	2,35
P < .05					
II. Molar (n=42)	Distal	1,48	0,89	0,47	3,31

Tablo 3: Apikal seviyede bukkal alveoler kemik kalınlığı

Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (Apikal)						
Dışler	Kökler	Ort.	Std.	Min.	Mak.	
I. Molar (n=42)	Mezial *	1,06	0,85	0,00	3,60	
II. Molar (n=42)	Mezial	2,81	1,39	0,88	4,83	P <.05
I. Molar (n=42)	Distal	1,48	0,80	0,96	3,12	
II. Molar (n=42)	Distal	2,09	1,27	0,55	3,58	P >.05

Tablo 4. Apikal seviyede diğer çalışmalarla beraber bukkal alveoler kemik kalınlığı ölçüm sonuçları

Çalışmalar	Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (Apikal)		Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (Apikal)	
	Birinci Molar		İkinci Molar	
	Mezial Kök	Distal Kök	Mezial Kök	Distal Kök
	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.
Eberhardt ve ark. (n=38) (Foramen apikale) (BT)	2.22	1.72	4.25	3.19
Porto ve ark. (n=422) (Foramen apikale) (KIBT)	1.98	2.07	4.48	3.51
Jang ve ark. (n=219= (Foramen apikale) (KIBT)	2.33	2.31	5.13	3.47
Jin ve ark. (n=66) (Foramen apikale) (BT)	2.97	2.73	4.63	3.61
Kang ve ark. (n=132) (Foramen apikale) (KIBT)	3.00	3.13	4.99	3.99
Jung ve ark. (n=83) (Foramen apikale)	1.25	1.94	3.43	3.01

(KIBT)				
<hr/>				
Bu çalışma (n=68) (KIBT)	1.06	1.48	2.81	2.09
<hr/>				
Theye ve ark. (n=38) (Mikro BT)	0.99	0.99	-	-
<hr/>				
Lavasani ve ark. (n=155) (Apeksin 3mm kuralından) (KIBT)	0.84	1.9	1.91	1.52
<hr/>				

Tablo 5. Kret tepesinde diğer çalışmalarla beraber bukkal alveoler kemik kalınlığı ölçüm sonuçları

Çalışmalar	Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (0mm)		Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (0mm)	
	Birinci Molar		İkinci Molar	
	Mezial Kök	Distal Kök	Mezial Kök	Distal Kök
	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.
Zekry ve ark. (n=200) (1mm) (KIBT)	1.49	1.49	-	-
Temple ve ark. (n=265) (KIBT)	0.91	1.26	1.44	1.44
Bu çalışma (n=68) (KIBT)	0.58	0.75	0.80	1.15

Tablo 6. Kret tepesinden 6mm apikalde diğer çalışmalarla berber bukkal alveoler kemik kalınlığı ölçüm sonuçları

Çalışmalar	Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (6mm)		Bukkal Alveoler Kemik Kalınlığı (6mm)	
	Birinci Molar		İkinci Molar	
	Mezial Kök	Distal Kök	Mezial Kök	Distal Kök
	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.
Zekry ve ark. (5mm) (n=200) (KIBT)	1.73	1.73	-	-
Temple ve ark. (5mm) (n=265) (KIBT)	0.66	0.91	1.91	1.56
Sendyk ve ark. (n=70) (6mm) (KIBT)	1.1	1.6	2.0	1.8
Yoshimine ve ark. (n=30) (Orta noktadan) (KIBT)	1.52	1.05	2.68	3.02
Bu çalışma (n=68) (KIBT)	0.39	0.96	1.52	1.48

Presentation ID/Sunum No= 131

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ortodontik Tedavinin Periodontal Dokular ve Diş Çürüğü Üzerine Etkisi: İki Olgu Sunumu

ÖZGE USLU AKÇAM

Dr. Öğr. Üyesi

*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye, ozgeakcam@gmail.com*

Özet

Ortodontik tedavi sırasında periodontal dokular ve dişler üzerinde istenmeyen hasarlar oluşabilmektedir. Ortodontik bant, braket ve ark tellerinin diş fırçası ve diş ipinin dişlerin bukkal yüzlerine ve diş aralarına girmesine engel oluşturması nedeniyle günlük oral hijyen sağlamada güçlükler meydana gelmektedir. Ortodontik tedavi gören hastaların dişetlerindeki patolojik değişimler, sıklıkla dişeti enflamasyonu, dişeti kanaması, dişeti büyümesi ve cep derinliğinde artış şeklinde izlenmektedir. Sabit ortodontik apareylerin oral kaviteye yerleştirilmesi yeni tutucu bölgeler oluşturarak ve oral hijyen işlemlerini zorlaştırarak iatrojenik yan etkilere neden olmaktadır. Dental plak miktarındaki artışla beraber plağın her miligramında karbonhidrat konsantrasyonu ve bakteri sayısında artış görülebilmektedir. Vaka 1: Sunulan ilk vaka 14 yaşında bir kız çocuğudur. Dişlerinde eğrilik şikayeti ile ortodontik tedaviye başvurmuştur. Tedavi başında oral hijyeni çok iyi değildir. Periodonal kontrolleri yapılmış ve oral hijyen eğitimi verilerek alt ve üst çenede sabit ortodontik mekanikler ile tedaviye başlanmıştır. Hasta tedavi kontrolüne 9 ay gelmemiştir. Hastanın tedaviye uyumunun az olması, kontrollere düzensiz gelmesi, sürekli ortodontik mekanikleri kırması ve oral hijyen yetersizliği problemleri nedeniyle hastada periodontal problemler ve çok sayıda dişte çürükler gözlenmiştir. Hastanın dental sağlığı açısından optimal sonuçlar elde edilince ortodontik tedavisi acilen sonlandırılmıştır. Vaka 2: Sunulan ikinci vaka 13 yaşında bir erkek çocuğudur. Dişlerinde eğrilik şikayeti ile başvurmuştur. Oral hijyen eğitiminin ardından alt ve üst sabit ortodontik mekaniklerle tedaviye başlanmıştır. Tedavi süresince fırçalamadaki yetersizlik yüzünden alt ön bölgede dişeti büyümesi şikayeti yaşanmıştır. Hastanın periodontal kontrolleri düzenli yapılmış ve oral hijyen takipleri ile dişeti büyümesi önlenmeye çalışılmıştır. Sonuç: Sunulan vakalara benzer durumlarda ortodontist, diş ve periodontal doku hastalıklarının patogenezi bilmeli, ortodontik tedavi başlangıcında gerekli önlemleri almalı, hastaya iyi bir oral hijyen eğitimi verilmeli, tedavi sırasında ortaya çıkabilecek problemleri kontrol etmeli, önleyebilmeli ve optimal sonuçlar elde edildiğinde tedaviyi sonlandırabilmelidir.

Anahtar kelimeler: Ortodonti, Periodontal hastalıklar, Diş çürükleri

The Effect of Orthodontic Treatment on Periodontal Tissues and Dental Caries: Two Case Reports

Abstract

During orthodontic treatment, undesirable damage to periodontal tissues and teeth may occur. Difficulties arise in providing daily oral hygiene because orthodontic bands, brackets and arch wires prevent toothbrush and dental floss from entering the buccal surfaces of the teeth and between the teeth. Pathological changes in the gums of patients receiving orthodontic treatment are often observed as gingival inflammation, bleeding, gingival enlargement and an increase in pocket depth. Placement of fixed orthodontic appliances in the oral cavity creates iatrogenic side effects by creating new retaining zones and making oral hygiene procedures difficult. With the increase in the amount of dental plaque, an increase in the carbohydrate concentration and the number of bacteria can be seen in each milligram of the plaque. Case 1: The first presented case is a 14-year-old girl. She applied with the complaint of crowding of her teeth. Oral hygiene was not very good at the beginning of treatment. Periodonal controls were performed and oral hygiene training was given, and treatment was started with fixed mechanics in both jaws. The patient didn't come to her controls for 9 months. Periodontal problems and dental caries were observed in the patient due to the patient's poor compliance with the treatment, irregularity in the controls, breaking orthodontic mechanics and insufficient oral hygiene. Orthodontic treatment was finalized immediately when optimal results were obtained in terms of dental health of the patient. Case 2: The second case is a 13-year-old boy. He applied with the complaint of crowding in his teeth. After oral hygiene training, treatment with upper and lower fixed orthodontic mechanics was started. During the treatment, there was a complaint of gingival enlargement in the lower anterior region due to the inadequate brushing. The gingival enlargement was prevented by periodontal checks and hygiene stimulation. Conclusion: The orthodontist should know the pathogenesis of dental and periodontal tissue diseases, take the necessary precautions at the beginning of orthodontic treatment, give the patient a good oral hygiene training, control and prevent the problems that may arise during treatment, and finalize the treatment when optimal results are obtained.

Keywords: Orthodontics, Periodontal diseases, Dental caries

GİRİŞ

Ortodontik braket ve bantların yerleştirilmesinden sonra oral hijyen sağlamada güçlükler meydana gelmektedir. Ortodontik ataçmanlar, diş fırçası ve diş ipinin dişlerin bukkal yüzlerine ve ara yüzlerine girmesini zorlaştırmaktadır. Ortodontik tedavi gören hastalarda periodontal problemler ve diş çürükleri gözlenebilmektedir.¹

Ortodontik Tedavinin Periodontal Dokular Üzerine Etkisi:

Ortodontik problemler ve ortodontik tedaviler, direkt travma yoluyla veya plak tutuculuğunun artması yoluyla periodontal hastalıkların oluşumu için ortam hazırlamaktadır. Artmış overjet, artmış overbite, travmatik bir okluzyon, kret tepesine tutunan frenilum ve çapaşıklık periodonsiyum üzerine etki eder.^{2,3}

Ortodontik tedavi süresince ark telleri, braketler, bantlar ve diğer ataçmanlar ağız içinde supragingival ve subgingival plak tutuculuğuna neden olurlar. Plağın uzaklaştırılması periodontal hastalıkların görülme sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır.^{4,5}

Periodontal hastalıklar ve malokluzyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır.

* Griffiths ve Addy, çapaşık kesici dişlerin etrafında daha fazla plak birikimi olduğunu saptamıştır.⁶

* Alexander ve Tipnis, oral hijyenin çok iyi olduğu vakalarda çapaşıklığın gingival durum üzerinde etkili olmadığını belirtmişlerdir.²

* Benzer şekilde Beagrie ve James oral hijyeni iyi olan hastalarda posterior diş çapaşıklığı ile periodontal hastalık arasında ilişki olmadığını saptamıştır.⁷

* Hellgren,⁸ Poulton ve Aronson,⁹ ve Bilimoria¹⁰ çapraşıklık ile periodontal durum arasında önemli bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Ortodontik tedavi ve gingival mikrobial kolonizasyon arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar da mevcuttur.

* Diamonti ve Gusperti,¹¹ sabit ortodontik apareylerin yerleştirilmesini takiben siyah pigmentli bakterilerin sayısında artış gözlemlemişlerdir.

* Müller ve Jacoby,¹² sabit ortodontik tedavi ile spiroketlerin ve fusiform bakterilerin oranında artış belirlemişlerdir.

* Sallum,¹³ ortodontik tedavi süresince oluşan gingival enflamasyonun sorumlusu olarak Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia ve Prevotella nigrescens gibi periodontal patojenler gösterilmiştir.

* Zhao ve ark.,¹⁴ sabit ortodontik apareyler yerleştirildikten sonra plak indeksi, kanama indeksi, cep derinliği indeksi değerlerinde artış belirlemişlerdir.

Ortodontik tedavi gören ve görmeyen vakaların periodontal sağlığını inceleyen çalışmalar da mevcuttur.

* Trossello ve Gianelly,¹⁵ ortodontik tedavi görmüş ve tedavi sonrası 2 yıl takip edilen vakaların tedavi görmemiş grupla karşılaştırıldığı çalışmalarında tedavi gören bireylerin periodontal doku sağlığında çok küçük farklılıklar gözlemlemişlerdir.

* Alstad ve Zachrisson,¹⁶ premolar çekimli tedavi edilen 38 adolesan hastayı ideal okluzyona sahip benzer bir grup ile karşılaştırmışlar ve 5 aylık tedavi sonucunda periodontal ataçman kaybı yönünden bir fark bulamamışlardır.

Ortodontik tedavi sırasında oluşan periodontal problemlerin oluşmasında yaş önemli bir faktör olarak belirtilmektedir. Schluger,¹⁷ çocuklarda periodontal dokuların hassas yapısı nedeniyle ortodontik tedavi sonucunda periodontal dokularda hasar görülebileceğini belirtmiştir.

Ortodontik tedavinin alveoler kemik üzerindeki etkileri konusunda farklı görüşler vardır.

* Kloehn ve Pfeifer,¹⁸ Polson ve Reed,¹⁹ ortodontik tedavi gören ve görmeyen gruplar arasında alveol yüksekliği bakımından farklılıklar olmadığını belirtirken; Kennedy ve ark.,²⁰ özellikle hareket yönündeki diş tarafında önemli alveol kemik kaybı saptamıştır.

Özellikle sabit ortodontik apareylerin yerleştirilmesiyle birlikte ortaya çıkan oral hijyen sağlamadaki yetersizlik, plak birikimi ve periodontal enflamatuvar cevabın ana nedeni olarak gösterilmektedir. Ortodontik tedavi süresince plak birikiminin önlenmesi gingival sağlık açısından önemlidir. Bu amaçla hastalara tedavi öncesi oral hijyen eğitimi verilmeli, tüm ortodontik kontrollerde periodontal sağlık açısından hastanın takibi yapılmalıdır. Ortodontik tedavi sırasında rutin oral hijyen işlemlerinin yanı sıra klorheksidin ve triklosan gibi kimyasal antiplak ajanların kullanılması da fayda sağlayabilmektedir.^{21,22}

Ortodontik Tedavinin Dış Çürüğü Üzerine Etkisi:

Oral hijyeni iyi olmayan vakalarda sabit ortodontik tedavi sırasında demineralizasyon sık görülmektedir. Bakteri plağındaki asidik oluşumlar demineralizasyon ve beyaz nokta lezyonlarının sebebidir. Çürüklere ve estetik olmayan görüntü nedeniyle hasta memnuniyetsizliğine sebep olur. Beyaz nokta lezyonları ise minede çıplak gözle görülebilen çürük benzeri lezyonların ilk belirtisi olarak tanımlanır.

Ortodontik Tedavi Sırasında Beyaz Nokta Lezyonların Oluşum Nedenleri:

1. Aparey dizaynı
2. Tükrüğün akışı ve içeriği
3. Mine hassasiyeti
4. Bondingin başarılı uygulanmaması
5. Beslenme durumu

6. Hastanın genetik yatkınlığı

7. Oral hijyen yetersizliği

8. Sabit ortodontik tedavi süresinin uzun olması.

Sabit ortodontik apareylerin oral kaviteye yerleştirilmesi tutucu bölgeler oluşturarak ve oral hijyen işlemlerini zorlaştırarak iatrojenik yan etkilere neden olmaktadır. Plağın her miligramında karbonhidrat konsantrasyonu ve bakteri sayısında artış görülür. Diş yüzeylerinin tükürkle efektif olarak yıkanmasında azalmaya neden olmakta ve daha asidojenik plak oluşmaktadır.²³

* Chatterjee ve Kleinberg,²⁴ ortodontik tedavi gören bireylerde bakteri düzeyindeki artışın, düşük PH düzeyi veya karbonhidrat içeriğinin artması sonucu olarak geliştiğini bildirmişlerdir.

* Balensefien ve Madonia,²³ sabit ortodontik tedavi gören hastaların dental plağında S.mutans ve laktobasillus sayısının tedavi süresince, tedavi öncesine ve sonrasına göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

* Bloom ve Brown,²⁵ ortodontik bantlar yerleştirildikten sonra Streptococcus, laktobasillus, staphylococcusları içeren mikrobiyal popülasyonda artış olduğunu bildirmişlerdir.

* Sakamaki ve Bahn,²⁶ ortodontik bant ve ark teli yerleştirilen hastalarda diş yüzeylerindeki laktobasillus sayısında artış olduğunu bildirmişlerdir.

Sabit ortodontik tedavide kullanılan materyaller de plaktaki S.Mutans düzeyinde etkilidir. Svanberg ve arkadaşları,²⁷ plastik braketlerin metal braketlere oranla plaktaki S.Mutans miktarında daha fazla artışa neden olduğunu bulmuşlardır.

Diş çürüğünün erken dönemdeki görüntüsü mat beyaz çizgiler veya yeşilimsi beyaz noktalardır. Ortodontik apareylerin çıkarılmasından sonra karyojenik ortamın ortadan kalkması nedeniyle beyaz lezyon oluşumu duracaktır. İnaktif çürük lezyonlarında gerileme ve daha az belirgin hale gelme gözlemlenebilir.

O Reilly ve Featherstone,²⁸ Oggard ve ark.,²⁹ ölçülebilir demineralizasyonun sabit ortodontik apareyler yerleştirildikten 1 ay sonra görülebildiğini belirtmişlerdir.

Ortodontik tedavi gören hastalarda oral hijyenin sağlanması ve minenin dekalsifikasyona karşı direncinin artırılması için çok sayıda yöntem önerilmiştir.

* Beyth ve ark.,³⁰ ortodontik tedavi gören hastalarda klorheksidin cila kullanımının S.mutans düzeyinde ve çürük insidansında önemli düzeyde azalmaya neden olduğunu belirtmiştir.

* Sengun ve ark.,³¹ sabit ortodontik tedavi gören hastalarda xylitol lozenge kullanımının çürük gelişimin önleyici bir faktör olabileceği sonucuna varmışlardır.

* Pascotto ve ark.,³² bonding işleminde cam iyonmer siman kullanımının braket etrafında çürük gelişimini azalttığını belirtmişlerdir.

Çinko polikarboksilat simanın diş minesini ve ortodontik braketlerle kimyasal reaksiyonla bağlanma göstermesi ve bu simanlara çeşitli florid preparatlarının eklenmesi bu simanların antikaryojenik özelliğini arttırırken mekanik özelliklerini de olumlu yönde etkilemiş, ortodontik braketler altında dekalsifiye alanların azalacağı düşünülmüştür.³³

Ortodontik ataşmanlar etrafındaki dekalsifikasyonları azaltmak için;

* Birinci yol ortodontik braketlerin altındaki ve etrafındaki diş yüzeyinin rezin ile kaplanmasıdır.

* İkinci yaklaşım tedavi boyunca topikal flor uygulayarak bakteri aktivitesini engellemek ve mine çözünürlüğünü azaltmaktır.³⁴ Florapatitin küçük dekalsifiye lezyonların remineralizasyonuna yardımcı olduğu, lezyonların oluşmasını ve diş çürümesini azalttığı bilinmektedir. Ortodontik ataşman uygulamasından hemen sonra bir kez uygulanan 1000 ppm gibi yüksek konsantrasyonda flor içeren florür jelinin dekalsifikasyonu azaltmada etkisi az olarak rapor edilmiştir.³⁵

Vaka 1

Sunulan ilk vaka 14 yaşında bir kız çocuğudur. Dişlerinde eğrilik ve kapanış bozukluğu şikayeti ile ortodontik tedaviye başvurmuştur. Vaka, düz bir profile sahiptir (Şekil.1). Alınan anamnezde ailesinde ortodontik bir problem olmadığı öğrenilmiştir. Tedavi başında oral hijyeni çok iyi değildir.



Şekil.1

Klinik muayene: Angle Sınıf II molar ilişkiye sahiptir. 14, 15, 25 nolu dişler eksiktir. Overjet 0mm, overbite 0mm'dir. Kanin ve premolar dişler bölgesinde açık kapanış mevcuttur. Üst orta hatta yüze göre 2mm sola sapma vardır (Şekil.2).



Şekil.2

Radyografik değerlendirme: El-bilek grafisi incelendiğinde PP3u gelişim döneminde olduğu belirlenmiştir.

Panoramik radyografide tüm 3.molar diş jermelerinin mevcut olduğu, 54 nolu süt 1.molar dişin ağızda olduğu, 14,15,25 nolu dişlerin konjenital eksik olduğu gözlenmiştir. 26 ve 36 nolu dişlerde dolguların olduğu, 37 nolu dişte ise çürük mevcut olduğu tespit edilmiştir (Şekil.3).

Lateral sefalometrik analiz bulgularına göre SNA 73°, SNB 74°, ANB -1°, Pg-NB 1mm, 18, GoGn-SN açısı 40°, 1-NA 6mm/22°, 1-NB 3mm/20°, interincisal açı 137°, S çizgisi üst dudak 1mm, S çizgisi alt dudak 0mm'dir.



Şekil.3

Tedavi: Ortodontik tedavi öncesinde çürük dişlerin restorasyonları yaptırılmıştır. Hastanın periodontal kontrolleri yapılmış ve detaylı oral hijyen eğitimi verilmiştir.

İskeletsel Sınıf 3 yapıya ve Angle Sınıf II molar ilişkiye sahip hastada azalmış overjetin düzeltilmesi amacıyla alt 1.premolar dişler çekilmiştir. Alt ve üst çenede 0,22 slot Roth sabit ortodontik mekanikleri ve 0.14 NiTi ark telleri ile tedaviye başlanmıştır. Sıralamanın ardından alt çenede çekim boşluklarının keser retraksiyonu ile kapatılmasına geçilmiştir. Retraksiyon sonrası köşeli teller ile tedaviye devam edilmektedir.

Hasta tedavi kontrolüne 9 ay gelmemiştir. Hastanın tedaviye uyumunun az olması, kontrollere çok düzensiz gelmesi, sürekli ortodontik mekanikleri kırması, kontrollere gelmediği dönemde beslenmesine dikkat etmeyip asitli gıdalar tüketmesi ve oral hijyen yetersizliği problemleri nedeniyle hastada periodontal problemler ve çok sayıda dişte derin dentin çürükleri gözlenmiştir (Şekil.4a,b).



Şekil.4a

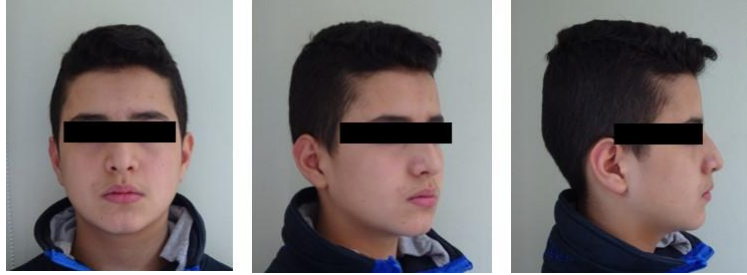
Hastanın dental sağlığı açısından optimal sonuçlar elde edilince ortodontik tedavisi acilen sonlandırılmıştır.



Şekil.4b

Vaka 2

Sunulan ikinci vaka 13 yaşında bir erkek çocuğudur. Dişlerinde eğrilik şikayeti ile başvurmuştur. Vaka, düz bir profile sahiptir (Şekil.5). Alınan anamnezde ailesinde ortodontik bir problem olmadığı öğrenilmiştir. Tedavi başında oral hijyeni çok iyi değildir.



Şekil.5

Klinik muayene: Angle Sınıf I molar ilişkiye sahiptir. Overjet 2mm, overbite 3mm'dir. Üst orta hatta yüze göre 1mm sola sapma söz konusudur. 22 nolu diş çapraz kapanıştadır (Şekil.6).



Şekil.6

Radyografik değerlendirme: El-bilek grafisi incelendiğinde Mp3cap gelişim döneminde olduğu belirlenmiştir.

Panoramik radyografide tüm 3.molar diş jermeleri mevcuttur. Hastamızda diş sayı veya şekil anomalisi, dolgulu veya restorasyonlu diş yoktur (Şekil.7).

Lateral sefalometrik analiz bulgularına göre SNA 88°, SNB 87°, ANB 1°, Pg-NB 1mm, 18, GoGn-SN açısı 30°, 1-NA 7mm/25°, 1-NB 4mm/26°, interincisal açı 121°, S çizgisi üst dudak 1mm, S çizgisi alt dudak 2mm'dir.



Şekil.7

Tedavi: Oral hijyen eğitiminin ardından alt ve üst çenede 0,22 slot Roth sabit ortodontik mekanikleri ile tedaviye başlanmıştır.

22 nolu dişin çapraz kapanışının düzeltilmesi için okluzyon yükseltilmiş, keser protruzyonu ve geniş arklarla çalışarak ekspansiyon ile yer açılmıştır.

Tedavi süresince fırçalamadaki yetersizlik yüzünden alt ön bölgede, özellikle 31 ve 41 nolu dişler arasında dişeti büyümesi şikayeti yaşanmıştır. 31 ve 41 nolu dişler bölgesinde periodontal cep derinliğinde artış ve alt anterior dişlerin lingul yüzeylerinde diş taşı birikimleri tespit edilmiştir.

Periodontoloji kliniğinde detertraj ve küretaj uygulanmış, oral hijyen eğitimi verilmiş ve ortodonti kliniğine geldiği randevularda periodontal kontrolleri düzenli olarak yapılmıştır. Dişeti büyümesi bir kez daha tekrarlamış ve ilgili tedaviler uygulanarak tekrarlaması önlenmeye çalışılmıştır (Şekil.8).



Şekil.8

SONUÇ

- ✓ Ortodonti uzmanı, tedavi başlangıcında dentisyonu klinik ve radyografik olarak detaylıca değerlendirmelidir.
- ✓ Ortodontik mekanikler uygulanmadan önce tüm dişlerin tedavileri yapılmalı, ağız ortamı sağlıklı hale getirilmelidir.
- ✓ Hastaya iyi bir oral hijyen eğitimi verilmeli, yetersiz oral hijyen sonucunda karşılaşılabilecek sorunlar hastaya ve velisine detaylıca anlatılmalıdır.
- ✓ Sabit ortodontik tedavi hastalarında günde en az üç defa floridli diş macunu ile fırçalama, ara yüz fırçası kullanımı ve flor içeren gargara kullanımı önerilebilir.
- ✓ Yüksek çürük insidansı olan vakalarda 6 ayda bir topikal flor uygulanabilir.
- ✓ Ortodontik bantlar rezin modifiye cam iyonmer siman ile yapıştırılabilir.
- ✓ Özellikle oral hijyenin çok yetersiz olduğu durumlarda, ortodontik tedavi bir süreliğine veya tamamen sonlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gökçelik A, Polat Ö. Ortodontik tedavilerin periodontal dokular ve diş çürükleri üzerine etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2006;9(2):118-126.
2. Alexander AG, Tıpını AK. The effects of irregularity of the teeth and the degree of overbite and overjet on gingival health. *Br Dent J*. 1970;128:539-544.
3. Paunio K. The Role of malocclusion and crowding in the development of periodontal disease. *Int Dent J*. 1973;23:470-475.
4. Handelman SL, Hess C. Effect of dental prophylaxis on the tooth surface flora. *J Dent Res*. 1970;49:340-345.
5. Waerhaug J. Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation. *J Periodontol*. 1981;52:30-34.
6. Griffiths GS, Ady M. Effects of malalignment of teeth in the anterior segment on plaque accumulation. *J Clin Periodontol*. 1981;8:81-90.
7. Beagrie GS, James GA. The association of posterior tooth irregularity and periodontal disease. *Br Dent J*. 1962;113:239-243.
8. Helgren A. The association between crowding of teeth and gingivitis. *Trans Eur Orthod Soc*. 1956. p. 134-140.
9. Poulton DR, Aronson SA. The relationship between occlusion and periodontal status. *Am J Orthod*. 1961; 47: 690-699.
10. Bilimoria KF. Malocclusion-Its role in the causation of periodontal disease-an epidemiologic study. *J Indian Dent Assoc*. 1963;35:293-300.
11. Diamonti-Kipioti A, Gusperti FA, Lang NP. Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances. *J Clin Periodontol*. 1987;14:326-333.

12. Müller HP, Flores DE, Jacoby L. Zusammensetzung der subgingivalen mundflora bei tragern festsitzender kieferorthopädischer geräte. *Dutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. 1982;37:855-860.
13. Sallum EJ. Clinical and microbiologic changes after removal of orthodontic appliances. *Am J Orthod*. 2004;126:363-376.
14. Zhao H, Xie Y, Meng H. Effect of fixed appliance on periodontal status of patients with malocclusion. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2000; 35(4):286-288.
15. Trosello VK, Gianelly AA. Orthodontic treatment and periodontal status. *J Periodontol*. 1979;50:665-671
16. Alstad S, Zachrisson B. Longitudinal study of periodontal conditions associated with orthodontic treatment in adolescents. *Am J Orthod*. 1979;76:277-286.
17. Schluger S. The periodontist and the postorthodontic patient. *Dent Clin North Am*. 1968;68:525-527.
18. Kleohn JS, Pfeifer JS. The effect of orthodontic treatment on the periodontium. *Angle Orthod*. 1974; 44:127-134.
19. Polson AM, Reed BE. Long-term effects of orthodontic treatment on crestal alveolar bone levels. *J Periodontol*. 1984;55:28-34.
20. Kennedy DB, Joondeph DR, Osterberg SK, Little RM. The effect of extraction and orthodontic treatment on dentoalveolar support. *Am J Orthod*. 1983;84:183-190.
21. White DJ. A return to stannous fluoride dentifrices. *J Clin Dent*. 1995;6:29-37.
22. Kocadereli İ, Baykara M, Aksoy A, Alpar R. Sabit ortodontik tedavi sırasında klorheksidin glukonat gargara kullanımının ağız sağlığına etkileri. *Türk Ortodonti Derg*. 1995;8(2):2482-51.
23. Balensefien JW, Madonia JV. Study of dental plaque in orthodontic patients. *J Dent Res*. 1970;49(2):320-324.
24. Chatterjee R, Kleinberg I. Effect of orthodontic band placement on the chemical composition of human incisor tooth plaque. *Arch Oral Biol*. 1979;100:24-97.
25. Bloom RH, Brown LR. Study of the effects of orthodontic appliances on the oral microbial flora. *Oral Surg*. 1969;17:658-667.
26. Sakamaki ST, Bahn AN. Effect of orthodontic banding on localized oral lactobacilli. *J Dent Res*. 1968;47:275-279.
27. Svanberg M, Ljunglöf S, Thilander B. Streptococcus mutans and streptococcus sanguis in plaque from orthodontic bands and brackets. *Eur J Orthod*. 1984;6:132-138.
28. O'Reilly M, Featherstone J. Demineralisation and remineralisation around orthodontic appliances-an in vivo study. *Am J Orthod*. 1987;92:33-40.
29. Öggard B, Rolla G, Arends J. Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 1: Lesion development. *Am J Orthod*. 1985;94:68-73.
30. Beyth N, Redlich M, Harari D, Friedman M, Steinberg D. Effect of sustained-release chlorhexidine varnish on streptococcus mutans and actinomyces viscosus in orthodontic patients. *Am J Orthod*. 2003;123(3):345-348.
31. Sengun A, Sari Z, Ramoglu SI, Malkoc S, Duran I. Evaluation of the dental plaque pH recovery effect of a xylitol lozenge on patients with fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod*. 2004;74:240-244.
32. Pascotto RC, Navarro MF, Capelozza Filho L, Cury JA. In vivo effect of a resin-modified glass ionomer cement on enamel demineralization around orthodontic brackets. *Am J Orthod*. 2004;125:36-41.
33. Ashcraft DB, Staley RN, Jakobsen JR. Fluoride release and shear bond strengths of three light-cured glass ionomer cements. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;111:260-265.

34. Fox NA, McCabe JF, Gordon PH. Bond strengths of orthodontic bonding materials: an in-vitro study. *Br J Orthod.* 1991;18:125-130.
35. Wiltshire WA. Determination of fluoride from fluoride-releasing elastomeric ligature ties. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;110:383-387.

Presentation ID/Sunum No= 156

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Şekil ve Boyut Anomalisi Bulunan Maksiller Lateral Kesici Dişlere Uygulanan Tedavi Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Filiz Yağcı¹, Asst. Prof. Dr. Taner Öztürk²

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi A.D., Kayseri

² Öğretim Görevlisi, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti A.D., Kayseri

Özet

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı ortodontik tedavi sonrası şekil/boyut anomalisi olan maksiller lateral kesici dişlere uygulanan restorasyon tiplerinin ve sıklığının değerlendirilmesidir. **Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde tedavi görmüş ve ortodontik tedavi sonrası üst çene lateral kesici diş/dişlerinde şekil-boyut anomalisi nedeniyle restorasyon yapılmış 77 kadın (yaş ortalaması: 17.7±2.4) ve 43 erkek (yaş ortalaması: 17.4±2.1) olmak üzere 120 bireyin kayıtları çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar restorasyon yapılan dişlere göre oluşturulmuştur: Sol maksiller lateral kesici diş, sağ maksiller lateral kesici diş veya her iki maksiller lateral kesici dişler. Uygulanan restorasyonlar kayıtlara göre, kompozit build-up ve direkt kompozit veneer olarak ayrılmıştır. Komşu santral ve kanin dişlerin de restore edilip edilmemiş olmaları da ayrıca değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS analiz programında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanılarak gerçekleştirilmiştir ($p<0.05$). **Bulgular:** Her iki lateral kesici dişine restorasyon yapılan 88 bireyin % 61.36'sına kompozit laminate veneer, % 38.64'üne ise kompozit build-up yapıldığı görülmüştür. Sadece bir lateral kesici dişine restorasyon yapılan 32 bireyin % 31.25'ine kompozit laminate veneer, % 68.75'ine ise kompozit build-up yapıldığı görülmüştür. Boyut ve şekil anomalisi olan lateral kesici dişe komşu kanin dişe yapılan restorasyonlar incelendiğinde, kaninlerin çoğunlukla tedaviye dahil edilmediği, fakat istatistiksel farklılık bulunmadığı görülmüştür ($p=0.09$). Fakat boyut ve şekil anomalisi olan lateral kesici dişe komşu santral dişlere yapılan restorasyonlar incelendiğinde santral kesicilerin çoğunlukla restorasyona dahil edildiği görülmüştür ($p=0.001$). **Sonuç:** Bu retrospektif çalışmanın sonucuna göre, çift taraflı şekil/boyut anomalisi bulunan lateral dişlerin çoğunlukla direkt kompozit laminate veneerler ile restore edildiği görülmüştür. Örneklerin hiçbirinde uzun dönem estetik sonuçlarının daha başarılı olduğu bilinen seramik laminate veneer tercih edilmediği ortaya çıkmıştır. Bu durumun çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalamasının düşük oluşu, porselen laminate veneerlerin çoğunlukla dişlerde preparasyon gerektirmesi ve maliyetinin de daha yüksek oluşu gibi sebeplere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Lateral kesici diş, şekil anomalisi, laminate veneer, kompozit build-up

Abstract

Aim: The aim of this retrospective study was to investigate the frequency of applied restoration types after orthodontic treatment for maxillary lateral incisors with shape and size anomalies. **Methods:** Records of totally 120 subjects including 77 females (average age: 17.7±2.4) and 43 males (average age: 17.4±2.1)

who had been treated in Erciyes University Faculty of Dentistry and had maxillary lateral incisor/incisors with shape and size anomalies which required restoration after orthodontic treatment, included in the study. Groups were constituted primarily according to the restored teeth: left lateral incisor, right lateral incisor and both lateral incisors. Applied restoration types were composite build-up and direct composite laminate veneers. Adjacent central incisor and canines were also investigated regarding to have restorations. Data were analysed statistically with Pearson Chi-Square and Fisher's Exact test ($p < 0.05$). Results: It was found that 88 subjects requiring restorations for both lateral incisors were treated with composite laminate veneers at a rate of 61.36 % and composite build-up at a rate of 38.64 %. Thirty two subjects requiring restorations for one lateral incisor were treated with composite laminate veneer at a rate of 31.2 % and composite built-up at a rate of 68.75 %. Regarding the restorations that were applied to canine teeth adjacent to lateral incisors with size and shape anomaly, it was found that canines mostly were not included, but there was not any statistically significant difference ($p = 0.09$). However regarding the restorations applied to central teeth adjacent to lateral incisors with size and shape anomaly, it was found that central incisors were included significantly ($p = 0.001$). Conclusions: The results of this retrospective study were revealed that lateral incisors with shape and size anomalies were mostly restored with composite laminate veneers. None of the subjects were found to be treated with ceramic laminate veneer which are known to have more successful esthetic results at long term. This result can be attributed to the relatively low average age of the subjects included in the study, requiring teeth preparation or higher cost for laminate veneers.

Giriş

Mikrodonti, dişlerin normalden daha küçük olduğu bir dental anomali tipidir. Tek bir dişte olabileceği gibi tüm dişlerde de görülebilir. Daimi veya süt dişlerinde görülebilir. Sıklığının çeşitli toplumlarda % 0.8 ile % 8.4 arasında değiştiği ve kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. (1) Ayrıca en çok etkilenen dişlerin maksiller lateral kesiciler olduğu bilinmektedir. (2) Mikrodonti sıklıkla kama şeklinde veya konik dişler olarak kendini gösterir. (1) Etiyolojisi tam anlaşılamamıştır. Genellikle genetik faktörlerin etkili olduğu bilinmekle beraber (3, 4) herhangi bir neden bulunamayan vakalar da vardır. (5) Tedavisi genellikle estetik restorasyon yapımı gerektirir. Ortodontik tedavi de gerekebilir.

Maksiller lateral kesici dişlerin unilateral veya bilateral agenezisi veya şekil anomalileri yaygın olarak görülmektedir ve sıklığının % 1.6 - % 4.9 arasında olduğu rapor edilmiştir. (6-8). Kama şeklindeki lateral kesicilerin varlığında % 55.5 oranında kontralateral simetriğinin konjenital olarak eksik olduğu görülmüştür (6). Ortodontik tedavilerde kama lateral varlığında, dişin restorasyonu için ideal yer hazırlanırken altın oran veya Bolton analizinden yararlanılmaktadır. (9, 10) Ortodontik tedavi sonrasında da şekil ya da boyut anomalisi bulunan bu dişler sıklıkla restoratif ve protetik diş tedavisi branşlarına yönlendirilmekte, kompozit veya seramik laminate veneerler ile restore edilmektedir.

Seramik restorasyonlarla kıyaslandığında direkt rezin esaslı kompozitler, hızlı ve ucuz oluşu, tamirinin kolay oluşu gibi avantajlara sahiptir. Bu nedenle anterior ve posterior dişlerin restore edilmesinde direkt rezin kompozitler ilk seçenektir. (11, 12) Önceleri üretilen sistemlerde opaklık açısından sadece "gövde" seçeneği bulunurken, yeni sistemler tabakalama tekniğine uygun farklı opasiteler bulunmaktadır. (13, 14) Günümüzdeki estetik rezin kompozit materyaller doğal dişe oldukça yakın fiziksel ve mekanik özellikler göstermektedir, bu sayede dentin ve mine görünümünü taklit edebilmektedir. (13)

Laminate veneerler ise, renklenmiş, aşınmış, kırılmış, malforme veya hafif malpozisyonu olan anterior dişlerin restore edilmesinde kullanılan restorasyonlardır. Seramikten veya direkt rezin kompozitten yapılabilmektedir. Seramik laminate veneerler dişe rezin siman ve adezivlerle simante edilen ince seramik restorasyonlardır. Seramik laminate veneerler bazı vakalarda preparasyonsuz da yapılabilmesine rağmen, genellikle 0.3-0.7 mm preparasyon tavsiye edilmektedir. (15, 16) Bu nedenle de tam kronlara göre oldukça konservatif restorasyonlardır.

Bu retrospektif çalışmanın amacı Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde ortodontik tedavi sonrası şekil/boyut anomalisi olan maksiller lateral kesici dişlere uygulanan restorasyon tiplerini ve uygulanma sıklığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde Ocak 2014-Ocak 2020 tarihleri arasında ortodontik tedavi görmüş ve sonrasında üst çene lateral kesici diş/dişlerinde şekil-boyut anomalisi nedeniyle restorasyon yapılmış 77 kadın (yaş ortalaması: 17.7±2.4) ve 43 erkek (yaş ortalaması: 17.4±2.1) olmak üzere 120 bireyin bilgisayar kayıtları incelenmiştir. Restorasyon yapılan dişe göre 3 grup oluşturulmuştur: Grup (1), sol maksiller lateral kesici diş; grup (2), sağ maksiller lateral kesici diş ve grup (3), her iki maksiller lateral kesici diş. Uygulanan restorasyonlar kayıtlara göre, kompozit build-up ve direkt kompozit veneer olarak ayrılmıştır. Seramik laminate veneere ise rastlanmamıştır. Komşu santral ve kanin dişlerin restore edilip edilmemiş olmaları da ayrıca değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS analiz programında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir ($p<0.05$).

Bulgular

Her iki lateral kesici dişine restorasyon yapıldığı görülen 88 bireyin % 61.36'sına direkt kompozit laminate veneer, % 38.64'üne ise kompozit build-up yapıldığı görülmüştür. Sadece bir lateral kesici dişine restorasyon yapıldığı görülen 32 bireyin % 31.25'ine direkt kompozit laminate veneer, % 68.75'ine ise kompozit build-up yapıldığı görülmüştür. Dişlere göre yapılan restorasyon tipleri Tablo 1'de verilmiştir. Şekil 1'de ise grafik olarak gösterilmiştir. Boyut ve şekil anomalisi olan lateral kesici diş komşu kanin diş yapılı restorasyonlar incelendiğinde, kaninlerin çoğunlukla tedaviye dahil edilmediği, fakat istatistiksel farklılık bulunmadığı görülmüştür. ($p=0.09$) (Tablo 2) Fakat boyut ve şekil anomalisi olan lateral kesici diş komşu santral dişlere yapılan restorasyonların kayıtları incelendiğinde santral kesicilerin çoğunlukla restorasyona dahil edildiği görülmüştür. ($p=0.001$)(Tablo 3) Kaninlerle santrallerin dahil edilip edilmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (Tablo 4)

Tartışma

Lateral kesici dişlerin konjenital olarak eksik veya kama şeklinde olduğu durumlarda ark içi simetriyi, ideal keser ilişkisini ve iyi bir posterior oklüzyonu sağlamanın zor olduğu bilinmektedir. (17, 18) Bu nedenle estetiğin de sağlanması için şekil ve boyut anomalisi bulunan maksiller lateral kesici dişler ortodontik tedavi sonrasında genellikle restore edilmektedir. Bu araştırmanın sonucuna göre tek taraflı anomali görüldüğü durumlarda sıklıkla kompozit build-up'ın tercih edildiği, her iki dişi de ilgilendiren anomali durumunda ise çoğunlukla direkt kompozit laminate veneer uygulandığı görülmüştür. Vakaların hiçbirinde seramik laminate veneer tercih edilmemiş olması bireylerin yaş ortalamasının küçük oluşu nedeniyle dişlerde preparasyon tercih edilmemesine ve maliyetinin yüksek oluşuna bağlanmıştır.

Porselen laminate veneerlerin ağızda kalım oranı 5 yıllık kullanım süresi için % 92, 10 yıllık kullanım süresi içinse % 64 olarak rapor edilmiştir. (19) Kompozit restorasyonların ise tamirinin kolay oluşu, maliyetinin nispeten az oluşu, tek seansta bitirilebilmesi, ölçü/model gerektirmemesi, karşıt dentisyonda aşınma yapmaması gibi avantajları bulunmakla beraber (20), pek çok kompozit materyal seramiklerden daha az kırılma, makaslama ve baskı dayanımına sahiptir. Tedavi edilmeyen brüksizm gibi parafonksiyonel alışkanlık varlığında, sınıf III baş başa kapanış varlığında veya tırnak ısırma gibi zararlı alışkanlıkların varlığında direkt kompozit rezin restorasyonların başarısı tehlikeye girer. (14, 21) Gresnigt ve ark.'nın (22) klinik çalışmasında seramik laminate veneerlerin, indirekt kompozit olanlara göre belirgin şekilde uzun dönemde daha başarılı olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada indirekt kompozit veneerin seramik olana göre daha fazla bakım gerektirdiği görülmüştür. Fakat dişeti sağlığı açısından kompozit ile seramik laminate veneer arasında fark görülmemiştir. (22)

Çift taraflı lateral diş şekil/boyut anomalisi olduğu durumlarda kaninlerin de restorasyona dahil edilme oranı istatistiksel fark olmamakla beraber daha fazla bulundu. Yine çift taraflı lateral diş şekil/boyut anomalisi durumunda santrallerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde restorasyona dahil edildiği ortaya koyulmuştur. Bu durum lateral dişlerle beraber çoğunlukla santral dişlerde de boyut anomalisi olduğunu göstermiştir. Yani mikrodonti durumunun sadece lateral dişlerle sınırlı olmayabileceğinin bir göstergesidir.

Sonuç

Bu araştırmada, her iki lateral dişe restorasyon yapılma sıklığı, tek taraflı olana göre daha fazla bulunmuştur. Bu durumda lateral diş Şekil/boyut anomalisinin daha çok çift taraflı görüldüğünü ortaya koyması açısından önemlidir. Dişlerde Şekil/boyut anomalisi varlığında direkt kompozit restorasyonların ise en çok tercih edilen restorasyon olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. Neville DW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Abnormalities of teeth. In: Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier;2005:49-89.
2. Fekonja A. Prevalence of dental developmental anomalies of permanent teeth in children and their influence on esthetics. *J Esthet Restor Dent* 2017;29:276-283.
3. Steinberg AG, Warren JF, Warren LM. Hereditary generalized microdontia. *J Dent Res* 1961;40:58-62.
4. Santosh P, Nidhi Y, Prashant P. Non-syndromic occurrence of multiple dental and skeletal anomalies: a rare case report and brief literature review. *J Clin Diagn Res* 2014;8:28-30.
5. Khan S, Gill D, Bassi GS. Management of microdont maxillary lateral incisors. *Dent Update* 2014;41:867-74.
6. Hua F, He H, Ngan P, Bouzid W. Prevalence of peg-shaped maxillary permanent lateral incisors: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013;144:97-109.
7. Peck S, Peck L, Kataja M. Prevalence of tooth agenesis and pegshaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;110:441-3.
8. Bassiouny DS, Afify AR, Baeshen HA, Birkhed D, Zawawi KH. Prevalence of maxillary lateral incisor agenesis and associated skeletal characteristics in an orthodontic patient population. *Acta Odontol Scand* 2016;74:456-9.
9. Kinzer GA, Kokich VO Jr. Managing congenitally missing lateral incisors. Part II: tooth-supported restorations. *J Esthet Restor Dent* 2005;17:76-84.
10. Bolton WA. Disharmony in tooth size and its relation to the analysis and treatment of malocclusion. *Angle Orthod* 1958;28:113-30.
11. Keene HJ. Distribution of diastemas in the dentition of man. *Am J Phys Anthropol* 1963;21:437-441.
12. Kaimenyi JT. Occurrence of midline diastema and frenum attachments amongst school children in Nairobi, Kenya. *Indian Journal of Dental Research* 1998;9:67-71.
13. Bağış B, Bağış HY. Porselen laminate veneerlerin klinik uygulama aşamaları: klinik bir olgu sunumu. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2006;33:49-57.
14. Hickel R, Heidemann D, Staehle HJ, Minnig P, Wilson NH. Direct composite restorations: extended use in anterior and posterior situations. *Clin Oral Investig* 2004;8:43-44,.
15. Rouse JS, Robbins JW. Porcelain veneers. In: Summitt JB, Robbins JW, Hilton TJ, Schwartz RS, editors. *Fundamentals of operative dentistry: a contemporary approach*. 3rd ed. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2006. p. 463–87.
16. Omar H, Atta O, El-Mowafy O, Khan SA. Effect of CAD-CAM porcelain veneers thickness on their cemented color. *J Dent* 2010;38:e95-9.
17. Zachrisson BU, Rosa M, Toreskog S. Congenitally missing maxillary lateral incisors: canine substitution. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139:434-45.
18. Mirabella AD, Kokich VG, Rosa M. Analysis of crown widths in subjects with congenitally missing maxillary lateral incisors. *Eur J Orthod* 2012;34:783-7.

19. Peumans M, De Munck J, Fieuws S, Lambrechts P, Vanherle G, Van Meerbeek B. A prospective ten-year clinical trial of porcelain veneers. *J Adhes Dent* 2004;6:65-76.
20. Magne P, Belser UC. Porcelain versus composite inlays/onlays: effects of mechanical loads on stress distribution, adhesion, and crown flexure. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;6:543-55.
21. Hemmings KW, Darbar UR, Vaughan S. Tooth wear treated with direct composite restorations at an increased vertical dimension: results at 30 months. *J Prosthet Dent* 2000;83:287-93.
22. Gresnigt MMM, Cune MS, Jansen K, Van der Made SAM, Özcan M. Randomized clinical trial on indirect resin composite and ceramic laminate veneers: Up to 10-year findings. *J Dent* 2019;86:102-9.

Tablo 1. Dişlere göre uygulanan tedavi tipi

	Build-up		Veneer		Total	<i>p</i> değeri	
	n	% ^{a, b}	n	% ^{a, b}	n		% ^{a, b}
12 nolu diş	6	^a 10.71 ^b 75.00	2	^a 3.12 ^b 25.00	8	^a 6.67 ^b 100.00	Pearson Ki-kare 8.7175 (<i>p</i> =0.013)
22 nolu diş	16	^a 28.57 ^b 66.67	8	^a 12.50 ^b 33.33	24	^a 20.00 ^b 100.00	
12 ve 22 nolu dişler	34	^a 60.71 ^b 38.64	53	^a 84.38 ^b 61.36	88	^a 73.33 ^b 100.00	
Total	56	^a 100.00	64	^a 100.0	120	^a 100.00	

n: örnek sayısı. ^a Sütun içi yüzdeyi göstermektedir. ^b Satır içi yüzdeyi göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık değeri *p*<0.05.

Tablo 2. Lateral kesicilerin yanı sıra kaninlerin tedaviye dahil edilip edilmeme durumu

	Kanin/Kaninler dahil		Kanin/Kaninler dahil değil		Total	<i>p</i> değeri	
	n	% ^{a, b}	n	% ^{a, b}	n		% ^{a, b}
12 nolu diş	1	^a 1.96 ^b 12.50	7	^a 10.14 ^b 87.50	8	^a 6.67 ^b 100.00	Pearson Ki-kare 4.7555 (<i>p</i> =0.093)
22 nolu diş	8	^a 15.69 ^b 33.33	16	^a 3.19 ^b 66.67	24	^a 20.00 ^b 100.00	
12 ve 22 nolu dişler	42	^a 82.35 ^b 47.73	46	^a 66.67 ^b 52.27	88	^a 73.33 ^b 100.00	
Total	51	^a 100.0	69	^a 100.00	120	^a 100.00	

n: örnek sayısı. ^a Sütun içi yüzdeyi göstermektedir. ^b Satır içi yüzdeyi göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık değeri *p*<0.05.

Tablo 3. Lateral kesicilerin yanı sıra santrallerin tedaviye dahil edilip edilmeme durumu

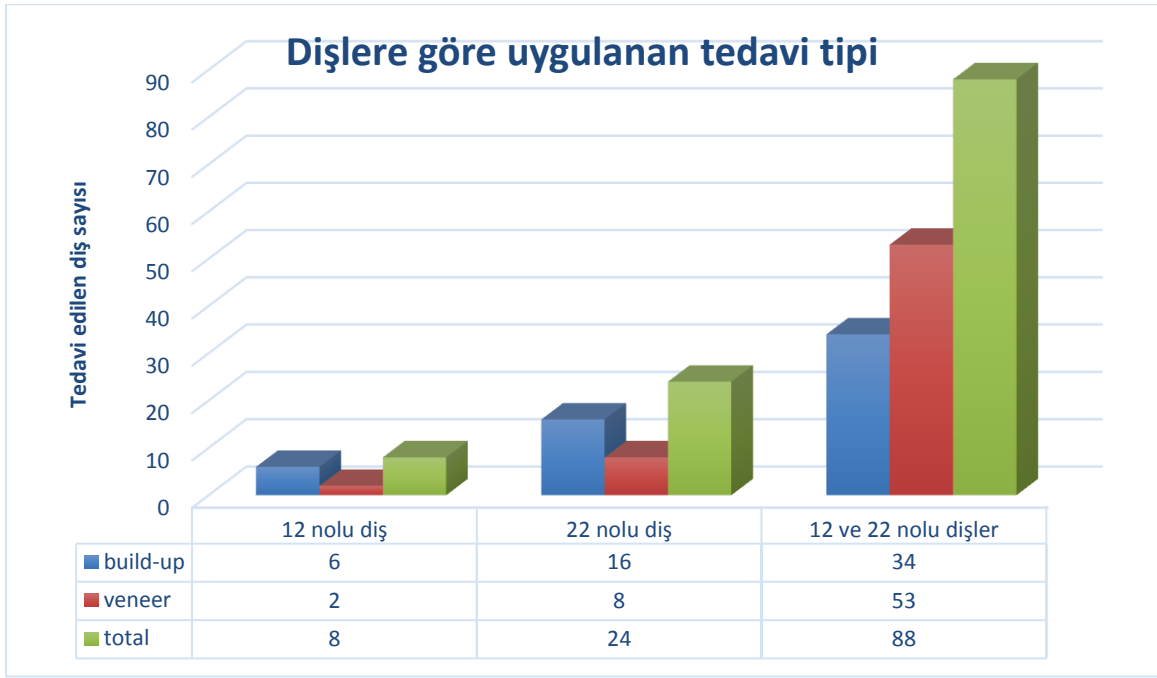
	Santral/Santraller dahil		Santral/Santraller dahil değil		Total		p değeri
	n	% ^{a, b}	n	% ^{a, b}	n	% ^{a, b}	
12 nolu diş	1	^a 2.33 ^b 12.50	7	^a 9.09 ^b 87.50	8	^a 6.67 ^b 100.00	Pearson Ki-kare 13.3308 (p=0.001)
22 nolu diş	2	^a 4.65 ^b 8.33	22	^a 28.57 ^b 91.67	24	^a 20.00 ^b 100.00	
12 ve 22 nolu dişler	40	^a 93.02 ^b 45.45	48	^a 62.34 ^b 54.55	88	^a 73.33 ^b 100.00	Fisher's Exact test 13.4567 (p=0.001)
Total	43	^a 100.0	77	^a 100.00	120	^a 100.00	

n: örnek sayısı. ^a Sütun içi yüzdeyi göstermektedir. ^b Satır içi yüzdeyi göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$.

Tablo 4. Kaninler ve santrallerin birbirine göre tedaviye dahil olma durumu

	Santral/Santraller dahil		Santral/Santraller dahil değil		Total		p değeri
	n	% ^{a, b}	n	% ^{a, b}	n	% ^{a, b}	
Kanin/kaninler dahil	23	^a 53.49 ^b 45.10	28	^a 36.36 ^b 54.90	51	^a 42.50 ^b 100.00	Pearson Ki-kare 3.3111 (p=0.069)
Kanin/kaninler dahil değil	20	^a 46.51 ^b 28.99	49	^a 63.64 ^b 71.01	69	^a 57.57 ^b 100.00	Fisher's Exact test 3.4532 (p=0.067)
Total	43	^a 100.00	77	^a 100.00	120	^a 100.00	

n: örnek sayısı. ^a Sütun içi yüzdeyi göstermektedir. ^b Satır içi yüzdeyi göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$.



Şekil 1. Dişlere göre uygulanan tedavi tipinin grafik görünümü

Presentation ID/Sunum No= 162

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Evaluation of Oral Health Management of Implant Patients by Analyzing Dental Panoramic Radiographs in Private Dental Clinics: A Preliminary Study

Selin GAŞ, DDS, PhD

Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Beykent University, Istanbul, Turkey

Orcid Number:0000-0002-3337-9403

Abstract

Objective: The aim of the present study is to determine the risk factors and preoperative oral health condition regarding implantation site, presence of restorative/endodontic (R/E) treatments, proceedings of R/E treatment, missing number of teeth, preferred prosthetic treatment option in systemically healthy patients radiologically. **Materials and Methods:** 65 cases were included in this preliminary study. Preoperative and postoperative panoramic radiographs were included retrospectively. Study demographics included only gender due to the retrospective study design. The completion of Restorative/Endodontic treatments before implant placement was evaluated. The proceedings of R/E treatments were evaluated from 2 panoramic radiographs. The planned prosthesis type for all implants were evaluated. Missing tooth type and distribution of implants were analyzed. Statistical significance was evaluated at $p < 0.05$. **Results:** The number of implants in one individual ranged from 1 to 8, with an average of 2.52 ± 1.69 . Male female ratio was 1:2. Based on the initial X-ray, the rate of removable prosthesis planning in female patients (27.4%) was statistically significantly higher than in male patients (9%) ($p: 0.007$; $p < 0.05$). The most common missing tooth type was multiple and free ended combination ($n=15$, 23.1%). Also, we found second and third most common missing tooth types were single only ($n=13$, 20%), and complete edentulism ($n=10$, 15.4%) respectively. The most common implant site was mandibular first molars than the maxillary first molars take this place. Only 4 patients (6.2%) underwent all restorative and endodontic treatments. **Conclusion:** Dental hygiene should be encouraged by clinicians with restorative, endodontic and periodontal treatments before and after dental implant treatment to maximize implant survival and success.

Keywords: Dental implants; Radiography; Endodontics; Oral hygiene

Özel Diş Kliniklerinde İmplant Hastalarının Ağız Sağlığı Yönetiminin Dental Panoramik Radyografilerin Analiz Edilerek Değerlendirilmesi: Ön Çalışma

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı implant yapılması planlanmış sistemik olarak sağlıklı bireylerde implantasyon bölgesi, restoratif / endodontik (R / E) tedavilerin varlığı, R / E tedavisi, eksik diş sayısı, tercih edilen protez tipi ile preoperatif ağız sağlığı durumunu radyolojik olarak değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu ön çalışmaya 65 olgu dahil edildi. Ameliyat öncesi ve sonrası panoramik radyografiler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma dizaynı retrospektif olduğundan, hastaların yalnızca cinsiyetleri kaydedildi. İmplant yerleştirilmeden önce ve sonra Restoratif / Endodontik (R/E) tedavilerin varlığı radyografik olarak değerlendirildi. Tüm implantlar için planlanan protez tipi değerlendirildi. Eksik diş bölgesi ve implant dağılımı incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmada bir birey için değerlendirilen implant sayısı 1 ila 8 arasında değişti (ortalama= 2.52 ± 1.69). Erkek-kadın oranı 1:2 olarak saptandı. Başlangıç röntgeni değerlendirmesinde, kadın hastalarda hareketli protez planlama oranı (27.4%), erkek hastalardan (% 9) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p: 0.007$; $p < 0.05$). En yaygın eksik diş tipi çoklu ve serbest sonlanan kombinasyonlardı ($n = 15, 23.1\%$). Ayrıca, ikinci ve üçüncü en sık rastlanan eksik diş tiplerinin sadece tek dişsizlik ($n = 13, 20\%$) ve tam dişsizlik ($n = 10, 15.4\%$) olduğu gözlemlendi. En yaygın implant uygulanan bölge, mandibular birinci büyük azı dişleri iken, maksiller birinci büyük azı dişleri ikinci en sık uygulanan implant bölgesi olarak tespit edildi. Yalnızca 4 hastaya (6.2%) tüm restoratif ve endodontik tedaviler uygulandı. **Sonuç:** İmplant başarısını ve sağ kalımını arttırabilmek için klinisyen hekimler tarafından dental implant tedavisinden önce ve sonra restoratif, endodontik ve periodontal tedavilerin tamamlanarak oral hijyenin desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dental implant; Radyografi; Endodonti; Oral hijyen

Introduction

As an alternative to conventional removable dentures, implant treatment has become one of the most accepted modalities to treat selected edentulous or partially edentulous patients. The interpretation of the clinical outcomes of dental implant treatments is important in order to make a comparison between different implant treatment modalities and to benefit from the experience of the other physicians. Several studies determined the survival and success rates of dental implants, evaluating the quality of osseointegration such as implant bone support, implant mobility, inflammation or infection and bone loss around the implant were evaluated independently of mechanical and prosthetic factors (1-3). Although the terms success and survival in dental implants are often used without any distinction, these two criteria have different definitions in the dental literature (4). Survival describes the implants remaining in the mouth without technical and biological complications. The term "implant success" is used to describe ideal clinical conditions and should cover a period of at least 12 months for implants. The term "early implant success", has been proposed to be used for 1-3 years, "moderate implant success", 3-7 years and "long term implant success" for more than 7 years. Clinical reports suggest that implant success rate should include prosthetic survival rate (5). Panoramic radiography and periapical radiography are important methods in dental implant planning (5). Orthopantomography (OPG) is an important imaging method to assess vertical bone volume and detect dental caries and periodontal diseases. OPG has many advantages including panoramic, easy and cheap to conduct, and informative regarding jaw morphology, bone density, etc. Therefore, OPG is one of the most common imaging methods for routine examination in clinical practice (6). However, due to the cost and medical investment, the local hospitals usually don't have access to CBCT. Therefore, it is clinically meaningful to determine the magnification rate of OPG to obtain correct diagnosis. Then, clinicians could be able to estimate the real bone measurement based on the OPG measurement and the magnification rate to obtain the ideal implants placement.

The primary purpose of the present study is to determine the risk factors and preoperative oral health condition of the implant candidates with different trademarks, gender, implantation site, presence of restorative/endodontic (R/E) treatments, proceedings of R/E treatment, missing number of teeth, preferred prosthetic treatment option in systemically healthy patients radiologically.

Material and methods

65 cases were included in this preliminary study. Preoperative and postoperative panoramic radiographs were included retrospectively. Istanbul Medipol University Non-interventional Clinical Researches Ethical Committee approved the study (No:473 Date:10/06/2020). Study demographics included only gender due to the retrospective study design. The completion of Restorative/Endodontic treatments before implant placement was evaluated. The proceedings of R/E treatments were evaluated from 2 panoramic radiographs (preoperative and intraoperative) and evaluated as follows; a) treatments completed for all teeth, b) no treatments completed, c) treatment was performed partially in the area adjacent to missing tooth. The planned prosthesis type for all implants were evaluated. Missing tooth type and distribution of implants were analyzed.

Statistical Analysis

IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) software program was used. When evaluating study data descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency) as well as Fisher's Exact Chi-Square test, Fisher Freeman Halton Test, and Yates's correction for continuity was used. Wilcoxon Sign test was used to evaluate the last control compared to the first control. Significance was evaluated at $p < 0.05$.

Results

A total of 65 (41.7%) patients had only an initial X-ray. The number of implants ranged from 1 to 8, with an average of 2.52 ± 1.69 and a median number of 2. Male-Female ratio was 1:2. Based on the initial X-ray, the rate of removable prosthesis planning in female patients (27.4%) was statistically significantly higher than in male patients (9%) ($p: 0.007$; $p < 0.05$) (Table 1).

Evaluation was made through combination of different missing tooth types. The most common missing tooth type was multiple and free ended combination. And also, we found second and third most common missing tooth types were single only and complete edentulism respectively (Table 2).

Restorative and endodontic treatments were not completed in the majority of patients (Table 3). This is an important factor that may adversely affect the prognosis of implant health.

When the distribution of the implants according to the regions were evaluated, it was found that the most common implant site was mandibular first molars. Following this, the maxillary molars took the second place (Figure 1).

Discussion

A growing number of well-controlled longitudinal studies have stated that dental implants are a reliable and efficacious treatment modality for replacement of missing teeth (4,7-9). Implant survival and success rates have increased from 85% in 1980s to 99% today, proving its reliability (4, 7-10), regardless of the fixture type or the implantation site. Most of the studies have been conducted by evaluating patients in university hospitals (11). On the contrary, few studies selected participants from urban areas to evaluate the dental status of individuals, similar to our study design (12). However, in our study, we selected private clinics randomly and aimed to evaluate dental panoramic radiographies of dental implant patients. In this way, the primary purpose of this pilot study is to determine the importance of restorative and endodontic treatments in dental clinics before and after implant treatment.

The well-known relevant risk factors of tooth loss include poor general health, gender (female sex), number of pregnancies, socioeconomic conditions, poor oral health status and lifestyle habits (especially smoking) (10, 13, 14). Risk factors for tooth loss could be risk factors for implant loss. From this data we can conclude that, R/E treatment needs cause risks as well as periodontal diseases in dental implant

planned patients, with regard to tooth loss potential. Several studies have identified risk factors for dental implant failure (15, 16), although few have investigated the correlation among oral health status and implant success. But these studies especially evaluated the effect periodontal health on implant success and survival (17-19). Studies conclude that implants placed in individuals treated for periodontal disease are associated with higher incidence of biological complications and lower success and survival rates than those placed in periodontally healthy patients. Severe forms of periodontal disease are associated with higher rates of implant loss (20). In the literature, there is no study evaluating the restorative/endodontic treatment status and need which is important for good oral health and provides normal oral flora before implant therapy.

Oral hygiene is important in long-term health of implants. It is necessary to raise the awareness of the clinicians who are practising implant treatments in private clinics and to enlighten their patients about this before performing dental implant treatment. Therefore, we aim to enlarge this pilot study and to examine both more dental panoramic radiographs and computed tomography results with dental implants obtained from more randomly selected private clinics and to investigate the effect of restorative and endodontic treatments before implant treatment by examining the control radiographs of the same individual on implant success.

There are several limitations in the present study. First of all, patients were not clinically examined and only panoramic x-rays were evaluated. Therefore, sociodemographic information of the patients could not be reached. Second, the number of patients and implants are limited. We presented the preliminary results. As we examine the dental film results of more patients, we think we will get more precise results. Third, dental panoramic radiographs were not compared to different imaging modalities such as dental volumetric tomography. Lastly, the impact of restorative and endodontic treatments on the implant success could not be investigated since implant survival was not evaluated. In future studies, dental panoramic radiographs obtained during the follow-up of patients should be compared with the patient's initial films.

Conclusions

This study results showed that restorative / endodontic treatments have not been completed in many dental implant patients. To maximize implant survival and success, dental hygiene should be encouraged by clinicians with restorative, endodontic and periodontal treatments before and after dental implant treatment.

Source of finance

During this study, no financial or spiritual support was received neither from any pharmaceutical company that has a direct connection with the research subject, nor from a company that provides or produces medical instruments and materials which may negatively affect the evaluation process of this study.

Conflict of interest

No conflicts of interest between the authors and / or family members of the scientific and medical committee members or members of the potential conflicts of interest, counseling, expertise, working conditions, share holding and similar situations in any firm.

References

1. Lang NP, Pjetursson BE, Tan K, Bragger U, Egger M, Zwahlen M. [A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years. II. Combined tooth--implant-supported FPDs.] *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(6):643- 53.
2. Pjetursson BE, Tan K, Lang NP, Bragger U, Egger M, Zwahlen M. [A systematic review of the survival and complication rates of fixed partial dentures (FPDs) after an observation period of at least 5 years.] *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(6):625-42.

3. Jung RE, Pjetursson BE, Glauser R, Zembic A, Zwahlen M, Lang NP. [A systematic review of the 5- year survival and complication rates of implants- supported single crowns.] *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(2):119-30.
4. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. [The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success.] *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1986;1(1):11–25.
5. Misch CE, Perel ML, Wang H, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, et al. [Implant success, survival, and failure: The International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference.] *Implant Dent.* 2008;17(1):5-15.
6. Meister Jr F, Simpson J, Davies EE. [Oral health of airmen: analysis of panoramic radiographic and Polaroid photographic survey.] *J Am Dent Assoc.* 1977;94(2):335–9.
7. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. [A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw.] *Int J Oral Surg.* 1981;10(6):387–416.
8. Becker W, Sennerby L, Bedrossian E, Becker BE, Lucchini JP. [Implant stability measurements for implants placed at the time of extraction: a cohort, prospective clinical trial.] *J Periodontol.* 2005;76(3):391–7.
9. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, et al. [Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants.] *Clin Oral Implants Res.* 1997;8(3):161–72.
10. Romeo E, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. [Long-term clinical effectiveness of oral implants in the treatment of partial edentulism. Seven-year life table analysis of a prospective study with ITI dental implants system used for single-tooth restorations.] *Clin Oral Implants Res.* 2002;13(2):133–43.
11. Noda K, Arakawa H, Kimura-Ono A, Yamazaki S, Hara ES, Sonoyama W, et al. [A longitudinal retrospective study of the analysis of the risk factors of implant failure by the application of generalized estimating equations.] *J Prosthodont Res.* 2015;59(3):178-84.
12. Mehr K, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Szybalska A, Mossakowska M, Zejda J, et al. [Dental status in the Polish senior population and its correlates-Results of the national survey PolSenior.] *Gerodontology.* 2018;35(4):398-406.
13. Petersen PE, Yamamoto T. [Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme.] *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(2):81-92.
14. Musacchio E, Perissinotto E, Binotto P, Sartori L, Silva-netto F, Zambon S, et al. [Tooth loss in the elderly and its association with nutritional status, socio-economic and lifestyle factors.] *Acta Odontol Scand.* 2007;65(2):78-86.
15. Borba M, Deluiz D, Lourenço EJV, Oliveira L, Tannure PN. [Risk factors for implant failure: a retrospective study in an educational institution using GEE analyses.] *Braz Oral Res.* 2017;31:e69.
16. Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Cañaveral-Cavero E, de Dios Luna-del Castillo J, Vallecillo-Capilla M. [Risk factors associated with early implant failure: A 5-year retrospective clinical study.] *J Prosthet Dent.* 2016;115(2):150-5.
17. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. [Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis.] *J Periodontol.* 2015;86(3):337-47.
18. Veitz-Keenan A, Keenan JR. [Implant outcomes poorer in patients with history of periodontal disease.] *Evid Based Dent.* 2017;18(1):5.
19. Swierkot K, Lottholz P, Flores-de-Jacoby L, Mengel R. [Mucositis, peri-implantitis, implant success, and survival of implants in patients with treated generalized aggressive periodontitis: 3- to 16-year results of a prospective long-term cohort study.] *J Periodontol.* 2012;83(10):1213-25.
20. Sousa V, Mardas N, Farias B, Petrie A, Needleman I, Spratt D, et al. [A systematic review of implant outcomes in treated periodontitis patients.] *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(7):787-844.

Table 1: Evaluation of the Planned Prosthesis Type According To Sex

Planned Prosthesis Type	Female (n %)	Male (n %)	Total (n %)	p
Fixed	69 (72.6%)	61 (91.0 %)	130 (80.2 %)	0.007*
Removable	26 (27.4)	6 (9.0 %)	32 (19.8 %)	

Table 2: Missing Tooth Type

Missing Tooth Type	n	%
Single	13	20
Single+Multiple	5	7.7
Single+Multiple+Free ended	7	10.8
Single+Free ended	1	1.5
Multiple	6	9.2
Multiple+Free ended	15	23.1
Multiple+Free ended+Complete	6	9.2
Multiple+Complete	2	3.1
Complete	10	15.4

Table 3: Status of R/E Treatment

Status of R/E Treatment	n	%
Yes, all done	4	6.2
None of done	60	92.3
Partially treated adjacent to edentulous areas	1	1.5

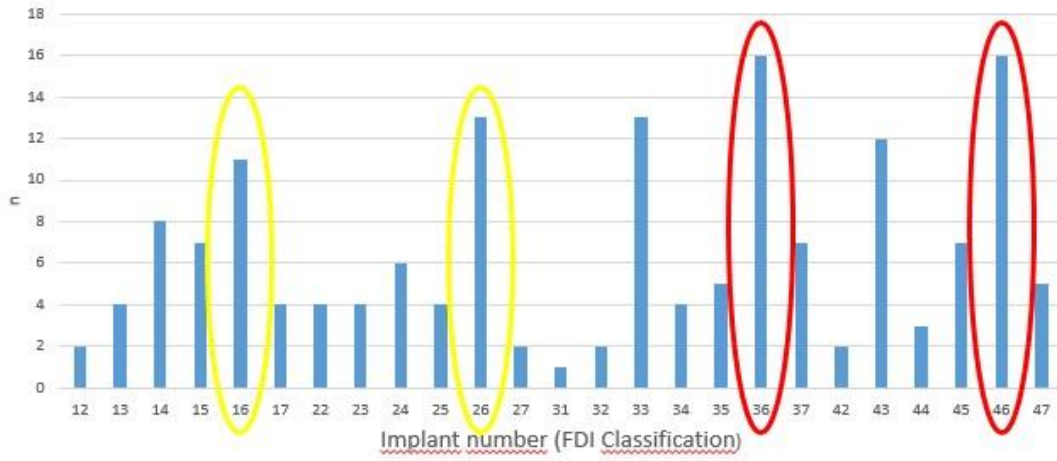


Figure Legens

Figure 1: Distribution of Placed Implants

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Rezorbe Alt Çeneye Sahip Dişsiz Bir Hastanın İmplant Destekli Overdenture ile Tedavisi: 5 Yıllık Takipli Vaka Raporu****Asst. Prof. Dr. Cumhuri Korkmaz¹**

¹*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi
Corresponding author: Cumhuri Korkmaz*

Özet

Tam protezler uzun yıllardır dişsiz hastalar için ilk tedavi seçeneği olmuştur. Bununla birlikte, bu hastaların en büyük şikayetleri alt protezlerin stabilite eksikliği ve zayıf çiğneme etkinliğidir. Alveolar kemik resorpsiyonu ve kemik desteğindeki azalma, stabilite eksikliğinin ana nedeni olarak kabul edilir. İmplant destekli overdenturelar, düşük maliyet, yüksek stabilite ve hasta memnuniyeti açısından daha iyi bir alternatif sunar. İmplant destekli overdenturelarda çok çeşitli ataşman sistemleri başarıyla kullanılmaktadır. Locator ataşmanları, klinik uygulama ve laboratuvar süreçlerinin kolaylığı nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir sistemdir. Esnek, retantif ve dayanıklıdır. Bu vaka raporunun amacı, rezorbe mandibulaya sahip olan tam dişsiz bir hastanın implant destekli overdenture ile tedavisini tanımlamak ve 5 yıllık takibi bildirmektir. 62 yaşında kadın hasta, alt tam protezini kullanamama şikâyeti ile kliniğimize müracaat etti. Yapılan klinik ve radyografik muayenede, tam dişsiz alt çene ve uzun süre dişsizliğe bağlı aşırı kemik kaybı gözlemlendi. Hastanın herhangi bir sistemik problemi bulunmamaktaydı. İnterforaminal bölgeye 2 adet implant yerleştirildi. 3 aylık iyileşme döneminden sonra, implantlar açıldı ve protetik tedavi sürecine başlandı. Final restorasyon memnun edici düzeyde estetik ve fonksiyonel sonuçlar sağladı. 1. hafta, 1. ay, 6. ay, 1. yıl ve 5. yıl kontrol yapıldı. Hasta olumlu geri dönüş bildirdi.

Rehabilitation of an Edentulous Patient With Resorbed Mandible With Implant-Supported Overdenture: A 5-Year Follow-Up Case Report**Abstract**

Complete dentures have been first treatment option for edentulous patients for many years. However, the major complaints of these patients are the lack of stability and poor chewing efficiency of the lower prostheses. Alveolar ridge resorption and decrease in bone support are considered to be the major cause of the lack of stability. Implant-supported overdentures provide a better alternative in terms of low cost, high stability and patient satisfaction. A wide variety of attachment systems are successfully used in implant-supported overdentures. Locator attachments are a widely used system due to the ease of clinical application and laboratory processes. They have resilient, retentive, and durable. The aim of this case report was to describe the rehabilitation of an edentulous patient with resorbed mandible with implant-supported overdenture and report a 5-year follow-up. A 62-year-old female patient presented with the chief complaint of inability to wear lower complete denture to our clinic. Clinical and radiographic

examination revealed excessive bone loss related to long term edentulous and fully edentulous lower mandible. The patient did not have any systemic health problem. Two implants were inserted in the interforaminal region. After a 3-month healing period, the implants were exposed and was started to the prosthetic rehabilitation process. The final restoration provided satisfactory aesthetic and functional results. Recall visits were made at 1 week, 1 month, 6 months, 1 year and 5 year. Patient feedback was positive.

Keywords: Edentulous mandible, locator abutment, mandibular overdenture

Giriş

Uzun yıllardır tam dişsizlik vakalarında, kaybedilen fonksiyon, fonasyon ve estetik özelliklerinin yeniden kazandırılması için geleneksel hareketli protezler kullanılmaktadır. Geleneksel tam protezler, hastaların çiğneme etkinliği ve konforu açısından beklentileri tam olarak karşılayamamaktadır. Uzun süre tam protez kullanımı, protezin temas ettiği keratinize mukoza ve alveol kemiği üzerine olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Yetersiz kemik desteği olan alanlarda uyumsuz bir protez kullanımı veya osteoporoz gibi sistemik rahatsızlıklar, alveolar kemik atrofisini hızlandırabilmektedir (1-7).

Özellikle son yıllarda diş hekimliğinde yaşanan gelişmelerle birlikte, implant destekli overdentureların kullanımı yaygınlaşmıştır (8,9). Aşırı alveol kemiği kaybı görülen hastalarda, implant destekli overdenturelar etkili bir tedavi seçeneği olmuştur (10,11,12). Geleneksel protezlerle karşılaştırıldığında implant destekli overdenturelar, rezorbsiyon hızında azalma, iyi bir retansiyon ve stabilite, ile çiğneme etkinliğinin artması gibi avantajlara sahiptir (9,13). Mandibular kemik atrofisi ilerlemiş durumlarda, ağız mukozası altındaki bukkolingual genişlikte azalma ve alt çene alveolar sinirin açığa çıkmasının eşlik ettiği, interforaminal bölgedeki mandibular yüksekliğin 10 mm'den daha az olduğu vakalar olabilir (14). Bu vakalarda, stabilite ve retansiyonu iyi olan bir geleneksel protez yapmak oldukça zordur. Aşırı kemik atrofisi mevcut olduğunda, protezin oturduğu alanlarda ağrı ve rahatsızlık hissi, çiğnemede zorlanma ve ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesinde azalma görülür. Bu zorlukları yaşayan hastalar, protezlerinden memnun olmamaktadırlar (1,15-17).

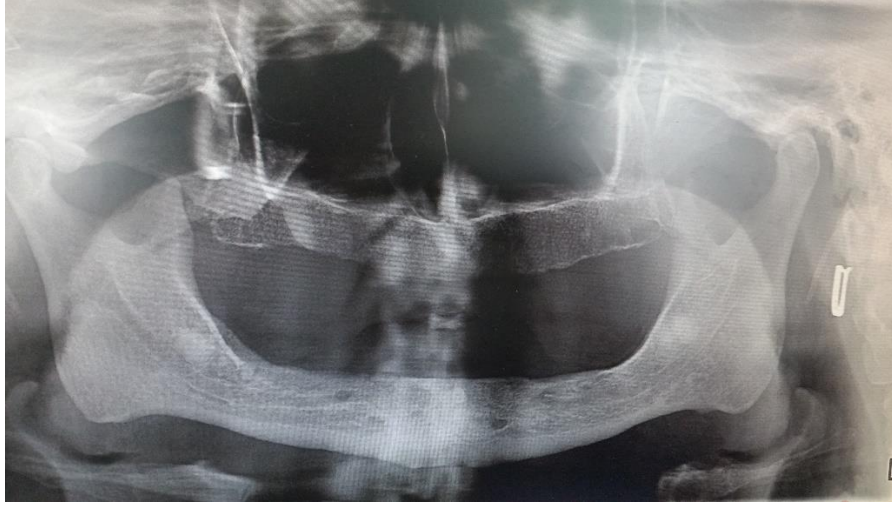
Yıllardır tam dişsiz hastaların rehabilitasyonunda, geleneksel tam protezler ilk seçenek olmuştur. Bununla birlikte, 2002 yılında yapılan protez uzmanları kurulu toplantısında, iki adet standart çap ve boyda implant ile desteklenen overdenture planlanmasının, öncelikli tedavi seçeneği olabileceği tavsiye edilmiştir (18),

İmplant destekli overdenturelarda farklı tipte ataşman tipleri, başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (19). Ataşman seçimi; gereken retansiyon miktarına, çene morfolojisine, anatomisine, ağız fonksiyonlarına, alveol kret ve mukoza tipine ve hastanın uyumuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (20), Locator ataşmanlar, farklı vertikal yükseklik ve açılanmaya sahip, rezilient, retantif ve dayanıklı ataşman tipleridir. Tamir kolaylığı sağlarlar. Bu yönleriyle implant destekli overdenturelarda yaygın kullanım alanı bulmuşlardır (21-23).

Bu vaka raporunun amacı, rezorbe mandibulaya sahip olan dişsiz bir hastanın implant destekli overdenture ile tedavisini tanımlamak ve 5 yıllık takip sonucunu bildirmektir.

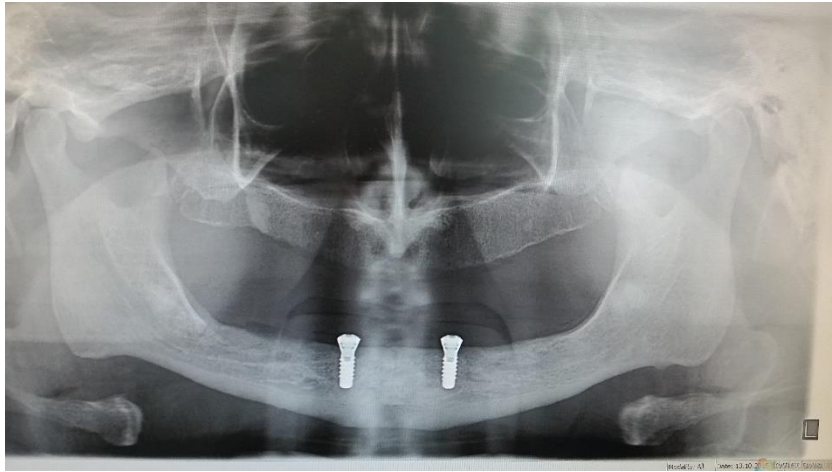
Olgu Sunumu

62 yaşında kadın hasta, alt tam protezini kullanamama, etkili çiğneme yapamama ve protezinin fazla hareket ettiği şikayetleri ile kliniğimize müracaat etti. Yapılan klinik ve radyografik muayenede, alt üst çene tam dişsizlik ve alt çene aşırı kemik kaybı gözlemlendi. Hastanın herhangi bir sistemik problemi bulunmamaktaydı (Şekil 1).



Şekil 1: Panoramik röntgen görüntüsü

Yapılan muayene ve hastanın beklentileri değerlendirildiğinde, alt çeneye 2 adet implant yerleştirilmesini takiben implant destekli overdentue yapımına, üst tam protezinin de değiştirilmesine karar verildi ve hastanın onayı alındı. Interforaminal bölgeye, tek aşamalı cerrahi tekniği kullanılarak iki adet implant (4,1 mm çap, 10 mm boy, Regular Neck, Tissue Level; Institut Straumann AG) yerleştirildi (Şekil 2).



Şekil 2: İmplantların panoramik görüntüsü

Daimî protezleri yapılana kadar hastanın dişsiz kalmaması için mevcut alt protezin içi yüzeyi implantlarla temasın kesilmesi amacıyla trimlendi ve yumuşak astar maddesi (Visco gel, Dentsply) uygulandı. 3 aylık iyileşme döneminden sonra, implantlar açıldı ve daimi protezlerin yapımına başlandı. Alt çene implantları üzerindeki iyileşme başlıkları çıkarıldı. Ölçü postları yerleştirildi. Alt çeneden vinilpolisiloksan (Oranwash L, Zhermack, Badia Polesino, Italy) ölçü maddesi ile kapalı kaşık tekniği kullanılarak ölçü alındı. Üst çeneden aljinat (CA 37, Cavex Holland BV, Haarlem, Netherlands) ile anatomik ölçü alındı. Akrilik malzemesiyle (Paladur, Heraeus Kulzer GmbH & Co KG, Hanau, Germany) kişisel kaşıklar hazırlandı. Kerr stenci ile (Kerr Italia S. p. A., Salerno, Italy) border molding yapıldı ve çinko oksit öjenol (ZOE) ölçü maddesi (Cavex Outline, Cavex Holland BV) ile ölçü alındı. Bilinen işlemler sırasıyla tam protezler bitirildi ve hasta ağızda kontrol edildi. Daha sonra 2 mm dişeti yüksekliğine sahip locator abutmentler (RN Locator, Straumann AG) implantlara yerleştirildi ve firma tavsiyesine uygun olarak (30 Ncm) torklama işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3).



Şekil 3: Locator abutmentlerin ağız içi görüntüsü

Abutmentler üzerine beyaz block-out halkalar yerleştirildi. Protezin iç yüzeyinde, abutmentlerin geleceği yuvalar kontrol edildi ve otopolimerizan akrilik (Paladur, Heraeus Kulzer GmbH & Co KG, Hanau, Germany) uygulayarak proteze bağlandı. Akriliğin taşan kısımları temizlendi. Siyah renkli ölçü lastikleri çıkarılarak mavi renkli lastikler yerleştirildi. Son kontroller yapılarak protezler hastaya teslim edildi (Şekil 4, 5).



Şekil 4: Protezlerin hastaya teslimi



Şekil 5: Protezlerin ağız içi görünümü

Final restorasyon ile memnun edici düzeyde estetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edildi. 1. hafta, 1. ay, 6. ay, 1. yıl ve 5. yıllık kontrolleri yapıldı. Kontrollerde gevşemiş olan locator lastiklerinin değişimi yapıldı. Hasta protezlerinden memnuniyetini ifade etti.

Tartışma

Bu vaka raporunda, ileri derecede rezorbe mandibulaya sahip, mevcut geleneksel tam protezinden memnun olmadığını ifade eden hastaya, interforaminal bölgeye yerleştirilen 2 implantın üzerine locator ataşman kullanılarak implant destekli overdenture yapıldı.

Tam protez kullanan hastaların en önemli şikayetleri, protezlerinin hareket etmesi ve çiğneme etkinliğinde yaşadıkları sorunlardır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, tam protez kullanan hastaların yarısından fazlasının, protezlerinde retansiyon ve stabilite ile ilişkili şikayetler yaşadıkları gösterilmiş, alt çene tam protezlerle ilgili şikayetlerin üst çeneye uygulanan protezlerden daha fazla olduğu rapor edilmiştir (24-29). Bu farklılığın oluşmasında, dil ve yanak gibi hareketli dokuların varlığının yanında alveolar ark rezorbsiyonunun derecesi de etkili olmaktadır. İmplant destekli protezler rezorbsiyonun önlenmesinde etkili olmakla birlikte protezlerin retansiyonuna büyük ölçüde katkı sağlamaktadır (30).

Protez desteği olarak kullanılması gereken implant sayısı tartışmalı bir konudur. İki veya dört implant desteği kullanılabilir. Planlamada, hastanın genel sağlık durumu, kemik morfolojisi, hastanın beklentileri, maliyet ve protezin konforu değerlendirilir. Literatürde, 2 adet implant desteğinin, alt çene implant destekli overdenture için yeterli destek ve stabilite sağlayacağı belirtilmiştir. Kemik rezorbsiyonu üzerine iki veya dört implantın önemli bir fark oluşturmadığı da ortaya konmuştur (31,32).

Çakarer ve ark. yaptıkları çalışmada, overdenturelerde kullanılan tüm ataşman tiplerinin yararlı olduğu, ataşman tipleri arasında implant başarısızlığı veya overdenture kırığı ile ilgili anlamlı bir fark olmadığını vurgulamışlar, ball ve bar ataşman parçalarının, locator ataşmanları ile karşılaştırıldığında daha fazla bakım gerektirdiğini belirtmişlerdir (33).

Sonuç

Geleneksel tam protezlerin günümüzde kullanımına devam edilse de özellikle ileri derece kemik rezorbsiyonu görülen vakalarda implant destekli overdenturelar etkili bir tedavi seçeneği olmaktadır. Overdenturelerde kullanılan ataşman tiplerinin seçimi konusunda tam bir görüş birliği olmadığından bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. P. J. Atkinson and C. Woodhead, "Structural changes in the ageing mandible," *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1972;vol. 65, no. 8, p. 675.
2. P. Mercier and F. Bellavance, "Effect of artificial tooth material on mandibular residual ridge resorption," *Journal of the Canadian Dental Association*, 2002; vol. 68, no. 6, pp. 346–350.
3. J. Pietrokovski, I. Kaffe, and B. Arensburg, "Retromolar ridge in edentulous patients: clinical considerations," *Journal of Prosthodontics*, 2007; vol. 16, no. 6, pp. 502–506.
4. A. Tallgren, "The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years," *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 2003; vol. 89, no. 5, pp. 427–435.
5. G. E. Carlsson, "Implant and root supported overdentures – a literature review and some data on bone loss in edentulous jaws," *The Journal of Advanced Prosthodontics*, 2014; vol. 6, no. 4,pp. 245–252.
6. I. Kovačić, D. Knezović Zlatarić, and A. Celebić, "Residual ridge atrophy in complete denture wearers and relationship with densitometric values of a cervical spine: a hierarchical regression analysis," *Gerodontology*, 2012; vol. 29, no. 2, pp. e935–e947.
7. I. Kovacić, A. Celebić, D. K. Zlatarić et al., "Decreasing of residual alveolar ridge height in complete denture wearers. A five year follow up study," *Collegium Antropologicum*, 2010;vol. 34, no. 3, pp. 1051–1056.
8. Doundoulakis JH, Eckert SE, Lindquist CC, Jeffcoat MK. The implant-supported overdenture as an alternative to the complete mandibular denture. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:1455-8.
9. Dudic A, Mericske-Stern R. Retention mechanisms and prosthetic complications of implant-supported mandibular overdentures: long-term results. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2002;4:212-9.
10. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10:387-416.
11. Chan MF, Howell RA, Cawood JI. Prosthetic rehabilitation of the atrophic maxilla using pre-implant surgery and endosseous implants. *Br Dent J* 1996;181:51-8.
12. Geertman ME, Boerrigter EM, Van Waas MA, van Oort RP. Clinical aspects of a multicenter clinical trial of implant-retained mandibular overdentures in patients with severely resorbed mandibles. *J Prosthet Dent* 1996;75:194-204.
13. Attard NJ, Zarb GA. Long-term treatment outcomes in edentulous patients with implant overdentures: the Toronto study. *Int J Prosthodont*. 2004;17:425-33.
14. U. Lekholm and G. A. Zarb, "Patient selection and preparation," in *Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*, pp. 199–209, Quintessence Publishing Company, 1985.
15. P. Mercier and F. Bellavance, "Effect of artificial tooth material on mandibular residual ridge resorption," *Journal of the Canadian Dental Association*, 2002;vol. 68, no. 6, pp. 346–350.
16. V. Disha, A. Čelebić, K. Rener-Sitar, I. Kovačić, I. Filipović Zore, and S. Peršić, "Mini dental implant-retained removable partial dentures: treatment effect size and 6-months follow-up," *Acta Stomatologica Croatica*, 2018;vol. 52, no. 3, pp. 184–192.
17. S. Peršić and A. Čelebić, "Influence of different prosthodontic rehabilitation options on oral health-related quality of life, orofacial esthetics and chewing function based on patientreported outcomes," *Quality of Life Research*, 2015;vol. 24, no. 4, pp. 919–926.
18. J. S. Feine, G. E. Carlsson, M. A. Awad et al., "The McGill consensus statement on overdentures. Mandibular twoimplant overdentures as first choice standard of care for edentulous patients," *Gerodontology*. 2002; vol. 19, no. 1, pp. 3-4.
19. Alsabeeha NH, Payne AG, Swain MV. Attachment systems for mandibular two-implant overdentures: a review of in vitro investigations on retention and wear features. *Int J Prosthodont*. 2009;22:429-40.
20. Evtimovska E, Masri R, Driscoll CF, Romberg E. The change in retentive values of locator attachments and hader clips over time. *J Prosthodont*. 2009;18:479-83.
21. Chung KH, Chung CY, Cagna DR, Cronin RJ Jr. Retention characteristics of attachment systems for implant overdentures. *J Prosthodont*. 2004;13:221-6.
22. Chikunov I, Doan P, Vahidi F. Implant-retained partial overdenture with resilient attachments. *J Prosthodont*. 2008;17:141-8.

23. Kleis WK, Kämmerer PW, Hartmann S, Al-Nawas B, Wagner W. A comparison of three different attachment systems for mandibular two-implant overdentures: one-year report. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010;12:209-18.
24. Awad MA, Lund JP, Dufresne E, Feine JS. Comparing the efficacy of mandibular implant-retained overdentures and conventional dentures among middle-aged edentulous patients: satisfaction and functional assessment. *International Journal of Prosthodontics* 2003;16: 117-22.
25. Doundoulakis JH, Eckert SE, Lindquist CC, Jeffcoat MK. The implant-supported overdenture as an alternative to the complete mandibular denture. *JADA* 2003;134:1455-8.
26. Geertman ME, Boerrigter EM, van 't Hof MA, van Waas MA, van Oort RP, Kwakman JM, Boering G, Kalk W. Overdenture prostheses on implants versus complete dentures. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 1998;105:174-7.
27. Burns DR. Mandibular implant overdenture treatment: consensus and controversy. *Journal of Prosthodontics* 2000;9:37-46.
28. Geertman ME, Boerrigter EM, Van Waas MA, van Oort RP. Clinical aspects of a multicenter clinical trial of implant-retained mandibular overdentures in patients with severely resorbed mandibles. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1996;75:194-204.
29. Fontijn-Tekamp FA, Slagter AP, Van Der Bilt A, Van 'T Hof MA, Witter DJ, Kalk W et al. Biting and chewing in overdentures, full dentures, and natural dentitions. *J Dent Res* 2000;79(7):1519-24. doi:10.1177/00220345000790071501
30. Arvidson K, Bystedt H, Frykholm A, Von Konow L, Lothigius E. A 3-year clinical study of Astra dental implants in the treatment of edentulous mandibles. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:321-329.
31. Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 Suppl 6: 22-38.
32. Visser A, Raghoobar GM, Meijer HJ, Batenburg RH, Vissink A. Mandibular overdentures supported by two or four endosseous implants. A 5-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16: 19-25.
33. Cakarar S, Can T, Yaltirik M, Keskin C. Complications associated with the Ball, Bar and Locator attachments for Implant-supported Overdentures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1;16 (7):e953-9.

Presentation ID/Sunum No= 262

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ortodontik Tedavilerin Anatomik Yapılar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Betül Yüzbaşıoğlu Ertuğrul

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti, İzmir, Türkiye

(ORCID: 0000-0002-5856-0938)

İzmir Demokrasi Üniversitesi,

Diş Hekimliği Fakültesi,

Ortodonti, İzmir, Türkiye

E-mail: betulyuzbasioglu@outlook.com

Özet

Amaç: Farklı ortodontik tedavi yöntemlerinde gerçekleştirilen diş ve kemik hareketlerinin sinüsler, temporomandibular eklem ve nazal kavite üzerine olası etkilerinin literatür incelmelerinin yapılması amaçlanmıştır. **Genel Bilgi:** Ortodontik tedaviler sonrası tüm anatomik yapılarda değişimler gözlemlenmektedir. Bu anatomik yapılar incelendiğinde karşımıza maksiller sinüs, temporomandibular eklem ve nazal kavite çıkmaktadır. Dişler ile en ilişkili olan sinüs maksiller sinüstür. Dişlerin ortodontik hareketleri nedeni maksiller sinüste boyut değişimleri olabilmektedir. Benzer şekilde nazal kavite de maksiller dişlerin kökleri ile yakın ilişkide olduğu için ortodontik diş hareketleri nazal kavite de boyut değişimleri yapabilmektedir. Temporomandibular eklem dişlerin kapanışları, kemik ve kasların birbiri ile olan ilişkilerinden etkilenmektedir. Ortodontik tedavi sonrası temporomandibular eklemde değişimler gözlemlenmektedir. **Sonuçlar:** Ortodontik tedavi kaynaklı anatomik yapılarındaki değişimlerin detaylı incelenmesi gerekmektedir. Bu değişimlerin analizi başarılı bir ortodontik tedaviye yardımcı olabilir. Ortodontik tedavileri değerlendirirken sinüsler, temporomandibular eklem ve nazal kavite göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diş hareketleri, Maksiller sinüs, Temporomandibular eklem, Ortodontik tedavi

1- GİRİŞ:

Son yıllarda teknolojinin ve ortodontik tedavi materyallerinin gelişmesiyle, daha verimli, rahat ve hızlı ortodontik tedavi teknikleri ortaya çıkmıştır (1). Bununla birlikte, ortodontistler sıklıkla diş yapıları, periodontal durum, genel sağlık, ortodontik teknik, ankraj ve ortodontik tedaviyi sınırlayabilecek diğer faktörlerle ilgili ön incelemeler yapmaktadır (2). Bu bağlamda ortodontik tedavi ile hareket ettirilen dişlerin anatomik yapılar ile olan ilişkileri de önemli olmaya başlamıştır.

1-2- Ortodontik Diş Hareketlerin Sinüsler Üzerine Etkileri:

Sinüsler ortodontik diş hareketlerinden etkilenen anatomik yapılardan bir tanesidir. Sinüsler içerisinde dişler ile en ilişkili olan sinüs maksiller sinüstür. Maksiller sinüs; posterior maksillada bulunan en büyük paranasal sinüstür. Maksiller sinüsler doğumda var olan fetal yaşamda boyutu değişebilen ve yetişkinlerde piramit şeklinde büyüyen bir yapıdır (3). Maksiller sinüs tabanı, bir mukoza tabakası ile

kaplı ince bir kemikli plakadan oluşmaktadır. Pnömatizasyon ve yaşlanma ile zemin posterior alveolar yapıya doğru uzanır ve alveolar yapıyı oluşturarak kök uçlarının sinüse çıkıntı yapmaya başlar (4). Genel olarak, Maksiller sinüs tabanı ergenlik çağında nazal taban seviyesindedir ve üçüncü molarların ağza açılması ile en düşük noktasına ulaşır (3,4).

Morfolojik olarak, sinüs-kök ilişkisi 5 kategoriye ayrılabilir:

- 0, kök iç taban ile temas halinde değildir;
- 1, Maksiller sinüs tabanı eğrileri maksiller sinüs tabanı ile temas halindeyken aşağıya doğru;
- 2, Maksiller sinüs tabanı aşağı doğru eğriler; kök, sinüs boşluğuna yanal olarak çıkıntı yapar, ancak apeksi sinüsün dışındadır;
- 3, Maksiller sinüs tabanı, sinüs boşluğu üzerinde çıkıntı yapan kök apeksi ile aşağıya doğru eğriler
- 4, Maksiller sinüs tabanı kıvrımlı diş köklerinin bir kısmı veya tamamı ile üstün eğriler (5).

Klasik ortodontik diş hareketi teorisi, periodontal ligament basınç tarafındaki kemik rezorpsiyonunun ve gerilim tarafındaki yeni yapının dinamik dengesini ile oluşur (6). Bu teori, ortodontistler tarafından alveoler kemikteki dişleri hareket ettirmek için başarılı bir şekilde uygulanmıştır (7). Klinisyenler genellikle maksiller sinüs içinde hareket eden dişlerin sinüs boyunca hareket ettirmenin zorluğunu yaşamaktadır. Bununla birlikte, son deneyler, maksiller sinüs içinde hareket eden dişler ile ilgili belirli bir biyomekanik model ortaya çıkarmamıştır.

Maksiller sinüs boyutları ortodontik tedaviler sonrası genelde artmaktadır (8). Alves ve arkadaşlarının prepubertal dönemde yaptıkları ve Sınıf II ve Sınıf III maloklüzyonlu hastaların maksiller sinüs boyutlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; Sınıf III maloklüzyonlu hastaların tedavi edilmesi ile nazofarengeal hava yolu boyutlarının Sınıf II maloklüzyonlu hastaların tedavi edilmesi sonucu daha geniş olduğu bildirilmiştir (9). Mandibular prognatizmi olan hastaların maksiller sinüs boyutlarının incelendiği bir başka çalışmada maksiller sinüs boyutları fazla ölçüldüğü bildirilmiştir (10). Mandibulanın anteroposterior pozisyonunun genioglossus kasını ve dil kökünün pozisyonunu etkileyebileceği, bu nedenle mandibulayı posterior pozisyonda olanların maksiller sinüs boyutlarının etkilenebileceği ifade edilmiştir (11). Ayrıca ortodontik apareyler ile mandibulanın anterior yönde hareket ettirildiği bireylerde

maksiller sinüs boyutlarının genişlediği ve hava yolunun mandibula pozisyonundan etkilendiği bildirilmiştir (12).

Sonuç olarak maksiller sinüs boyutlarının sınıf I-II hastaların tedavi edilmesinden sonra daha da genişleyebileceği, Sınıf III hastaların ortodontik tedavisinden sonra ise daha daralabileceği öngörülmüştür. Bazı durumlarda, yapılacak ortodontik tedavinin şekline dikkat edilmelidir. Özellikle posterior diş boşlukların kapatılması, karşıt protezler için boşluklar yaratmak, implant bölgeleri için boşluk oluşturmak gerektiğinde, ortodontistler maksiller sinüs içinde dişleri hareket ettirmeleri gerekebilir. Ortodontik tedaviler sonrası sinüs yapılarındaki değişimlerin detaylı incelenmesi gerekmektedir. Maksiller sinüste gözlenebilecek boyut değişimleri analiz edilerek uygulanacak ortodontik tedavi seçilebilmektedir.

1-2- Ortodontik Diş Hareketlerin Temporomandibular Eklem Üzerine Etkileri:

Temporomandibular eklem ve eklemi oluşturan kemik dokuları kraniyofasiyal komplekste yer aldığından ortodontistler için önemli yapılar olarak kabul edilmektedir. Ortodontik tedavi öncesi eklemi oluşturan kemik oluşumlarının incelenmesi, meydana gelen veya oluşabilecek deformitelerin modifiye edilmesine yardımcı olur. Bu ayrıca, temporomandibular eklemde deformite oluştuğunda veya eklemi oluşturan kemik oluşumlarında değişiklik meydana geldiğinde müdahale etmek için ortodontistleri önemli kılmaktadır. Temporomandibular eklem bozuklukların etiyojisinde oklüzyonun, dişlerin pozisyonlarının ve dişler arasındaki ilişkinin rol oynadığı bilinmektedir. Temporomandibular eklem bozuklukların belirti veya semptomları ile ortodontik tedaviler arasındaki ilişki hala net olarak tanımlanmamıştır (13,14) Daha önceki bazı çalışmalarda, temporomandibular eklem bozuklukları ile ortodontik tedavi arasındaki ilişki gözlenirken, bazı çalışmalarda ise herhangi bir ilişki belirlenememiştir. Ayrıca ortodontik tedavi sonrası bazı vakalarda temporomandibular eklem hastalığı olan hastaların semptomlarının azaldığı, bazı vakalarda ise arttığı bilinmektedir (15). Ortodontik tedavi görmüş bazı vakalarda temporomandibular eklem bozuklukların yanı sıra kemik kalitesinde değişiklikler gözlenebilir. Bazı çalışmalarda sınıf I ve III

maloklüzyonlu bireylerde ortodontik tedavi sonrası mandibular kondil kemiğinin trabeküler yapısının azaldığı, Sınıf II maloklüzyonda ortodontik tedavi sonrasında mandibular kondil kemiğinin trabeküler yapısının arttığını belirlemiştir.

Dişler ve maloklüzyonlar arasındaki ilişkinin temporomandibular eklem bozukluklarıyla da ilişkili olduğu bulunmuştur. Temporomandibular eklem bozuklukları ile tek taraflı çapraz kapanış, anterior açık kapanış ve aşırı overjet gibi tablolar arasında ilişki belirlenmiştir (16). Bunlara ek olarak derin kapanışın temporomandibular eklem için risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (17). Ortodontik tedaviler bazı durumlarda bu tablolara neden olmakta veya bu durumu düzeltmektedir. Bu da ortodontik tedavi ile temporomandibular eklem arasında olası ilişkileri açıklayabilir.

Sadowsky ve BeGolö ortodontik tedavi gören ve ortodontik tedavi görmeyen 75 hastadan 10 yıl sonra elde edilen kayıtları karşılaştırarak temporomandibular eklem düzensizliği açısından iki grup arasında fark olmadığını öne sürmüşlerdir (18). Bu sonuca karşıt olarak Sadowsky ve Polson sabit ortodontik tedavilerin temporomandibular eklem düzensizlikleri ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (19). Kremenak ve ark. tedavi öncesi ve sonrası farklı radyografileri olan gruplarda sınıf I maloklüzyonlu bireyler değerlendirildiğinde, gruplar arasında fark olmadığını bildirmiştir (20).

Sonuç olarak farklı maloklüzyon gruplarına uygulanan ortodontik tedavinin temporomandibular eklem üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir. Ortodontik tedavileri değerlendirirken mandibular kondil başı kemik oluşumu göz önünde bulundurulmalıdır.

1-3- Ortodontik Diş Hareketlerin Nazal Kavite Üzerine Etkileri:

Maksiller kemikler burun boşluğunun anatomik yapısının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Bu nedenle, fonksiyonel ortodontik tedavi gibi maksiller diş arkının morfolojisini değiştiren tedavi modelleri, burun boşluğunun geometrisini ve fonksiyonunu etkileyebilir. Burun boşluğu, burundaki havayı akciğerlere girmeden önce hazırlamak için özel olarak tasarlanmıştır (21) Burundan nefes almanın nazofasiyal kompleksin gelişimine katkıda bulunduğuna ve genel sağlığa fayda sağladığına inanılmaktadır (22) Yakın zamanda yapılan bir araştırma, farklı ortodontik tedavilerin nazal kavite ve nazal valf hacmini artırabildiği bildirilmiştir (21). Buna karşın ortodontik tedavilerin dental ark morfolojisi ve nazal kavite geometrisi üzerindeki uzun vadeli etkileri hala belirsizdir. Ortodontik tedavilerin uzun vadeli etkilerini belirlemek için, çeşitli yaş gruplarında dental ark morfolojisi ve burun boşluğu geometrisi incelenmesine ihtiyaç vardır.

Literatürde ortodontik tedavinin burun tabanına etkisi incelendiğinde Baratieri ve arkadaşlarının (21) ortodontik tedaviden sonra hava yolundaki değişikliklerin uzun vadede stabil olduğuna bildirmiştir. Garrett ve arkadaşlarının (22) ortodontik tedavi görmüş bireylerde burun boşluğunun genişliğine buna bağlı olarak maksiller sinüsün lineer boyutunda bir azalma olduğunu belirlemiştir.

Sonuç olarak ortodontik tedavi sonrası iskeletsel olarak yeniden organizasyonundan veya büyümeden kaynaklı nazal kavitede değişim gözlenmiş olabilir. Bazı ortodontik tedaviler sonrası nazal kavitenin boyutunda artışa neden olabilir. Bu da burun solunumunun artmasına ve burun direncinin azalmasına neden olabilir. Bu bulguyu doğrulamak için farklı ortodontik tedavilerin nazal kaviteye etkisini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR:

1. Rossini G, Parrini S, Castroflorio T, Deregibus A, Debernardi CL. Efficacy of clear aligners in controlling orthodontic tooth movement: a systematic review. *Angle Orthod.* 2015;85:881–9.
2. Melsen B. *Adult orthodontics*. 1st ed. UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 382–3.
3. von Arx T, Lozanoff S. *Maxillary sinus clinical oral anatomy: a comprehensive review for dental practitioners and researchers*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 163–97.
4. Matsuda H, Borzabadi-Farahani A, Le BT. Three-dimensional alveolar bone anatomy of the maxillary first molars: a cone-beam computed tomography study with implications for immediate implant placement. *Implant Dent.* 2016;25:367–72.

5. Sharan A, Madjar D. Correlation between maxillary sinus floor topography and related root position of posterior teeth using panoramic and crosssectional computed tomography imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:375–81.
6. Proffit WR, Fields HW Jr, Sarver DM. *Contemporary orthodontics.* 4th ed. St Louis: C.V. Mosby; 2007. p. 287-300–331–430.
7. Wehrbein H, Diedrich P. The initial morphological state in the basally pneumatized maxillary sinus—a radiological-histological study in man. *Fortschr Kieferorthop.* 1992;53:254–62.
8. Maeda Y, Kuroda S, Ganzorig K, Wazen R, Nanci A, Tanaka E. Histomorphometric analysis of overloading on palatal tooth movement into the maxillary sinus. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2015;148:423–30.
9. Alves PVM, Zhao L, O'Gara M, Patel PK, Bolognese AM. Three-dimensional cephalometric study of upper airway space in skeletal class II and III healthy patients. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2008; 19(6): 1497-507.
10. Jena AK, Singh SP, Utreja AK. Sagittal mandibular development effects on the dimensions of the awake pharyngeal airway passage. *The Angle Orthodontist.* 2010; 80(6): 1061-7.
11. Muto T, Yamazaki A, Takeda S. A cephalometric evaluation of the pharyngeal airway space in patients with mandibular retrognathia and prognathia, and normal subjects. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery.* 2008; 37(3): 228-31.
12. Hänggi MP, Teuscher UM, Roos M, Peltomäki TA. Long-term changes in pharyngeal airway dimensions following activator-headgear and fixed appliance treatment. *The European Journal of Orthodontics.* 2008; 30(6): 598-605.
13. Okeson JP. *Management of temporomandibular disorders and occlusion.* 5th ed. St. Louis (MO): Mosby; 2005 p 191-234.
14. Seligman DA, Pullinger AG. The role of functional occlusal relationships in temporomandibular disorders: a review. *J Craniomandib Disord* 1991 5:265-279.
15. Egermark-Eriksson I, Carlsson GE, Magnusson T, Thilander B. A longitudinal study on malocclusion in relation to signs and symptoms of cranio-mandibular disorders in children and adolescents. *Eur J Orthod* 2010 12:399-407.
16. McNamara JA, Jr Seligman DA, Okeson JP. Occlusion, Orthodontic treatment, and temporomandibular disorders: a review. *J Orofac Pain* 1995;9:73-90.
17. Thilander B, Rubio G, Pena L, Mayorga C. Prevalence of temporomandibular dysfunction and its association with malocclusion in children and adolescents: an epidemiologic study related to specified stages of dental development. *Angle Orthod* 2002;72:146–54.
18. Sadowsky C, BeGole EA. Long-term status of temporomandibular joint function and functional occlusion after orthodontic treatment *Am J Orthod* 2000;78:201-12.
19. Sadowsky C, Polson AM. Temporomandibular disorders and functional occlusion after orthodontic treatment: results of two long-term studies *Am J Orthod* 2004;86:386-90.
20. Kremenak CR, Kinser DD, Melcher TJ, Wright GR, Harrison SD, Ziaja RR, Harman HA, Ordahl JN, Demro JG, Menard CC. Orthodontics as a risk factor for temporomandibular disorders (TMD). II. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992;101:21-7.
21. Baratieri C, Alves M Jr, de Souza MM, de Souza Araújo MT, Maia LC. *Am J Orthod* Does rapid maxillary expansion have long-term effects on airway dimensions and breathing? *Dentofacial Orthop.* 2011 Aug;140(2):146-56.
22. Garrett J, Araujo E, Baker C. Open-bite treatment with vertical control and tongue reeducation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016 Feb;149(2):269-76.

Presentation ID/Sunum No= 215

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Maksiller Anterior Dişlerde Estetik Sabit Protez Uygulamalarının ve Klinik Başarılarının Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme

Asst. Prof. Dr. Sibel Dikicier¹

¹*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı*

Özet

Amaç: Bu derlemenin amacı, maksiller anterior dişlerde uygulanan estetik sabit protetik yaklaşımları inceleyen klinik değerlendirme çalışmalarını derlemek ve bu çalışmalarda uygulanan tedavi prosedürlerini ve klinik sağ kalım oranlarını incelemektir. **Metod:** MedLine (PubMed), Embase, Scopus ve Cochrane Kütüphanesi olmak üzere dört elektronik veritabanı 2010-2021 yılları arasını içeren klinik çalışmalar için tarandı. Maksiller anterior dişlerde estetik sabit protez uygulamalarıyla ilgili tedavileri içeren ve sonuçların istatistiksel olarak değerlendirildiği, körleme yöntemi uygulanmış randomize ve randomize olmayan kontrollü klinik çalışmalar derlemeye dâhil edildi. **Bulgular:** Toplam 841 geçerli çalışma saptandı, başlık ve özet incelemesi sonucunda yönemsel uygunluk ve dahil olma kriterleri belirlenerek 645 çalışma çıkarıldı. Ayrıntılı gözden geçirme için yeniden ele alınmış olan 21 çalışmadan, 8 tanesi randomize kontrollü, 6 tanesi randomize olmayan klinik çalışma olmak üzere 14 orjinal çalışmanın dahil edilme kriterlerini tümüyle karşıladığı görüldü. Çalışmaların verileri değerlendirildiğinde; tam seramik kuron/köprü, seramik laminate veneer, kompozit laminate veneer, rezin bağlı adeziv köprü restorasyonlarının uygulandığı, altı aydan onsekiz yıla kadar değişen klinik takiplerin yapıldığı görüldü. İncelenen çalışmalarda, seramik laminate veneer restorasyonların, kompozit laminate veneerlere sağ kalım başarı oranlarında üstünlük gösterdiği, tam seramik kuronlarda seramik materyal tipine bağlı olmakla beraber, yüksek sağ kalım oranları bildirildiği gözlemlendi. **Sonuç:** Laminate veneer ve tam seramik uygulamaları, maksiller anterior dişlerde estetik yaklaşım ve sağ kalım oranları açısından tatmin edici tedavi sonrası sonuçlar göstermiştir. Daha uzun dönemde farklı tedavi seçeneklerini ve etkinliklerini daha iyi karşılaştırabilmek için ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: maksiller anterior diş estetiği, sabit protez, tam seramik, laminate veneer, adeziv köprü

Evaluation of Aesthetic Fixed Prosthetic Rehabilitations And Clinical Success In Maxillary Anterior Teeth: A Systematic Review

Abstract

Purpose: The purpose of this review is to investigate clinical studies examining aesthetic fixed prosthetic approaches applied to maxillary anterior teeth and to examine the treatment procedures and clinical survival rates. **Method:** Four electronic databases, MedLine (PubMed), Embase, Scopus and

Cochrane Library, were scanned for clinical studies covering the years 2010-2021. Randomized and non-randomized controlled clinical trials with blinding method, including treatments for aesthetic fixed prosthesis in maxillary anterior teeth and statistical results, were included in the review. Results: A total of 841 valid studies were identified, 645 studies were excluded by determining the methodological eligibility and inclusion criteria as a result of the title and abstract analysis. After selection of the articles as per the inclusion criteria, a final sample of 14 original studies is decided as: 8 randomized controlled clinical trials, 6 non-randomized clinical trials. When the data of the studies are evaluated; it was observed that all-ceramic crown/bridge, ceramic laminate veneer, resin composite laminate veneer, resin-bonded adhesive bridge restorations were applied and clinical follow-ups ranging from six months to eighteen years were performed. It was considered that ceramic laminate veneers showed higher survival success rates than composite laminate veneers, and high survival rates were also reported in all-ceramic crowns, although depending on the type of ceramic material. Conclusions: Laminate veneer and all-ceramic restorations have shown satisfactory post-treatment results in terms of aesthetic approach and survival rates in maxillary anterior teeth. Further clinical studies are needed to compare different treatment options and long-term efficacy.

Keywords: maxillary anterior aesthetic, fixed prosthesis, all-ceramic, laminate veneer, resin-bonded bridge

GİRİŞ

Yüzün görünümü ve gülümseme, bireyin kişiliği üzerinde önemli sosyal ve psikolojik etkilere sahiptir. Dental estetik uygulamaların günden güne önem kazanması ile hastaların birçoğu fonksiyonel şikayetlere kıyasla estetik problemler ile diş hekimlerine başvurmaktadır. Maksiller anterior dişler, yüzün ve dolayısıyla dişlerin görünümü ve gülümsemenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Daimi dentisyonda maksiller anterior dişlerin şekil, renk, boyut, yüzey yapısındaki bozukluklar, malokluzyon ve orta hat ile ilgili patolojilerde sabit protetik restorasyon uygulamaları ön plana çıkmaktadır.¹

Tam seramik sabit protezler, günlük klinik uygulamada metal-seramik sabit protezlere alternatif bir tedavi olarak kabul edilir. Metal-seramik yerine tam seramiklerin kullanılmasının temel nedeni daha yüksek estetik yaklaşıma dayanmaktadır.² Maksiller anterior dişlerin estetik ve fonksiyonel restorasyonunda tam seramik kuron/köprü protezleri, seramik/kompozit rezin laminate veneer restorasyonlar, rezin bağlı adeziv köprü protezleri tercih edilebilmektedir.^{3,4}

Feldspatik cam seramik gibi ilk olarak piyasaya sürülen seramiklerin temel kusuru, düşük mekanik stabiliteye sahip olmalarıdır, bu da tam seramik restorasyonların endikasyonlarını anterior bölge ve tek kuron ile sınırlamıştır.⁵ Günümüzde; Bilgisayar Destekli Tasarım / Bilgisayar Destekli Üretim (CAD/CAM) teknolojisinin de gelişmesiyle, estetik faydayı korurken tam seramik restorasyonların mekanik dayanımını artırmak amacıyla çok sayıda yeni dental seramik materyali geliştirilmiştir. Bu malzemeler arasında, lösit ve/veya lityum-disilikatla güçlendirilmiş cam seramikler, alümina ve zirkonya gibi oksit seramikler, farklı endikasyonlar için sıklıkla tercih edilmeye başlanmıştır.⁶

Glantz ve ark.⁷ protetik restorasyonların ortalama ömürleri hakkında çok az bilgiye sahip olduğunu belirtmektedir. Sabit protetik restorasyonların ne kadar süreyle ağızda sağlıklı kaldıklarının ve tamir edilmeleri veya yenilenmelerini gerektiren mümkün sebepler araştırmacılar tarafından belirlenmeye çalışılmıştır. Seramik materyaller oral kavitede okluzal kuvvetler, ısıl genişleme katsayıları arasındaki fark, hatalı tasarım, materyaldeki mikrodefektler ve travma nedeni ile mekanik başarısızlığa uğrayabilirler.⁸ Çok üyeli metal-seramik sabit restorasyonlardaki destek kuronlardan birinin estetik ünitesini oluşturan porselen tabakasında kırık ile karşılaşılması, özellikle anteriorda yer alan restorasyonlar söz konusu olduğunda hem hasta hem de hekim için oldukça sıkıntılıdır. Tam seramik kuron/köprü laminate veneer ve rezin bağlı adeziv restorasyonlarda sağ kalım oranını etkileyen buna benzer başarısızlıklar, erken ve geç başarısızlıklar olmak üzere sınıflandırılabilir. Erken başarısızlıklar;

yüzey fraktürü, konnektör kırığı, tam seramik materyal kırığı, renk uyumsuzluğu, desimantasyondur. Geç başarısızlıklarda ise periodontal problem ve sekonder çürükten bahsedilebilir.⁹

Anterior dişlerde estetik problemlerin giderilmesinde, direkt ya da indirekt kompozit veneerler de önerilmiştir.¹⁰ Ancak kompozitler, seramik materyaller ile kıyaslandıklarında, daha kolay aşınmaları ve renk stabilitelelerinin iyi olmaması gibi dezavantajlara da sahiptir. Materyalin aşınmaya karşı zayıf olduğu, restorasyonların zamanla aşınmasına, renk değiştirmesine, plak birikimine ve gün geçtikçe estetik özelliklerini yitirmesine yol açmaktadır.¹¹ Tüm bu bilgiler ışığında bu derlemenin amacı; anterior dişlerde uygulanan estetik sabit protetik restorasyonların tedavi prosedürlerini ve sağ kalım oranlarını inceleyen karşılaştırmalı klinik çalışmaları derlemek ve incelemektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Protokolü

Bu sistematik derleme PRISMA (Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta-analyses; Sistematik Derleme ve Meta analizler İçin tercih Edilen Raporlama Maddeleri) beyanına dayanılarak gerçekleştirilmiştir.¹² Literatür araştırması Ocak 2000 ve Ocak 2021 arası yayınları içerecek şekilde yapılmıştır. Dört elektronik veri tabanında - MedLine (PubMed), Embase, Scopus ve Cochrane Kütüphanesi - "maksiller anterior estetik", "maksiller anterior diş estetiği", "sabit protez", "anterior sabit protez", "tam seramik", "tam seramik kuron", "tam seramik restorasyon", "lamine veneer", "seramik lamine veneer", "adeziv köprü", "rezin bağlı adeziv köprü" anahtar kelimeleri ile arama yapılmıştır. Derlemenin PICOS stratejisi ise;

Araştırma sorusu: Maksilla anterior dişlerinde, uygulanan sabit protetik tedavi yaklaşımları ve klinik başarıları

Population (P) (katılımcılar): Maksiller anterior dişlerinde diş eksikliği / estetik sorunları olan hastalar

Intervention (I) (müdahale): Uygulanan tedavi yöntemleri ve anahtar kelime kombinasyonları

Comparison (C) (karşılaştırma): tam seramik kuron/köprü, lamine veneer, rezin bağlı adeziv köprü

Outcomes (O) (sonuçlar): Tedavi yöntemleri, başarı oranları

Study Design (S) (çalışma dizaynı): Randomize ve randomize olmayan kontrollü klinik çalışmalar şeklinde oluşturuldu.

Dahil edilme kriterleri

- Sadece İngilizce dilinde yayınlanan çalışmalar
- Anterior dişlerde sabit protetik tedavileri içeren çalışmalar
- Körleme yöntemi uygulanmış randomize kontrollü klinik çalışmalar
- Randomize olmayan kontrollü klinik çalışmalar

Dahil edilmeme kriterleri

- Diğer dillerde yayınlanan çalışmalar
- In-vitro çalışmalar

- Olgu sunumları

- Cerrahi yöntem içeren çalışmalar
- Posterior dişlerde sabit protetik tedavileri içeren klinik çalışmalar
- İmplant destekli sabit protetik tedavileri içeren klinik çalışmalar

Çalışmaların seçilmesi, verilerin toplanması ve analiz

PRISMA beyanına göre, özetler araştırmacı tarafından bağımsız bir şekilde gözden geçirilmiştir. Tarama ve uygunluk kriterlerinin bireysel olarak tamamlanmasının ardından, makaleler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmalar dahil edilme kriterlerine göre incelenmiştir. Sadece bütün kriterleri karşılayan çalışmalar kabul edilmiştir. Toplanan veriler, her bir çalışmanın kriterlerine göre bir tabloya kaydedilmiştir. Bu kriterler; çalışma, çalışmanın yazarları, yılı, ülkesi, çalışma türü, toplam hasta / restorasyon sayısı, restorasyon tipi, klinik takip süresi, sağ kalımı, başarısızlık nedeni olarak sıralanmıştır. Derlemede, randomize kontrollü klinik çalışmalarda taraf tutma (bias) riskini değerlendirmek için Cochrane Collaboration taraf tutma çizelgesi,¹³ randomize olmayan klinik çalışmalar için de Newcastle-Ottawa çizelgesi¹⁴ kullanılmıştır.

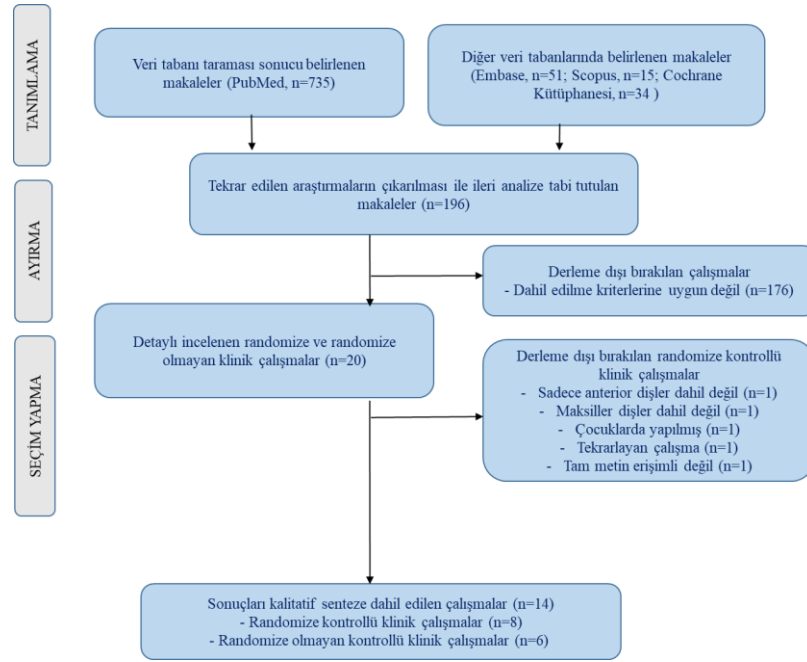
BULGULAR

Çalışma karakteristikleri

Tüm veri tabanlarından toplam 841 potansiyel geçerli çalışma elde edilmiştir. Resim 1' de makale seçim sürecini özetleyen bir akış şeması görülmektedir. Başlık ve özet incelemesi sonucunda yöntemsel uygunluk ve dahil olma kriterleri belirlenerek 645 çalışma incelemeden çıkarılmıştır. Ayrıntılı gözden geçirme için yeniden ele alınmış olan 21 çalışmadan, 8 tanesi randomize kontrollü, 6 tanesi randomize olmayan klinik çalışma olmak üzere 14 orjinal çalışmanın dahil edilme kriterlerini tümüyle karşıladığı görülmüştür.

Derlemeye dahil edilen çalışmaların özellikleri

Derlemeye 14 klinik araştırmanın sonuçları dâhil edilmiştir.¹⁵⁻²⁸ Bu çalışmaların 8 tanesi randomize kontrollü klinik çalışma, 5 tanesi prospektif çalışma ve 1 tanesi retrospektif çalışma olarak kaydedilmiştir. Maksiller anterior estetik prosedürlerin sağlıklı bir şekilde karşılaştırılabilmesi amacıyla, derlemeye dâhil edilen çalışmalar kullanılan protetik tedavi çeşidine göre gruplandırılmış olup; bu gruplama sonucu tam seramik kuron/köprü grubunda (Grup I) 5 çalışma, laminate veneer grubunda (Grup II) 7 çalışma, rezin bağlı adeziv köprü grubunda ise (Grup III) 2 çalışma yer almıştır (Tablo 1). Çalışmaların kullanılan restorasyon tipine göre sınıflandırılmalarının ardından, her bir grup sağ kalım oranları ve başarısızlık nedenleri açısından incelendi. Bu çalışmalara yönelik özet bilgiler Tablo 2'de sunulmaktadır.



Resim 1. PRISMA beyanında¹² açıklanan şekilde derlemeye dahil edilen çalışmalar akış şeması

Tablo 1. Derlemeye dahil edilen çalışmaların restorasyon tiplerine göre sınıflandırılması

Grup I: Tam seramik kuron/köprü	Grup II: Lamine veneer	Grup III: Rezin bağlı adeziv köprü
Ohlmann ve ark, ¹⁵ Akın ve ark, ¹⁶ Paniz ve ark, ¹⁷ Gehrt ve ark, ¹⁸ ehreli ve ark. ¹⁹	Guess ve ark, ²⁰ Gresnigt ve ark. 2012, ²¹ Gresnigt ve ark. 2013, ²² Gresnigt ve ark. 2019, ²³ Gresnigt ve ark. 2013, ²⁴ Rinke ve ark, ²⁵ Vailati ve ark. ²⁶	Sasse ve ark, ²⁷ Botelho ve ark. ²⁸

Bulguların sentezi

alışmalar, beş farklı ülkede yayınlanmış olup; bu ülkeler Almanya (5), Hollanda (4), Türkiye (2), İtalya (1), İsviçre (1) ve Çin (1)'dir. Çalışmaların % 50'si 2010-2013 yılları arasında yayınlanmıştır. Klinik takip süreleri 6 aydan 18 yıla kadar değişiklik göstermektedir. İncelenen restorasyonlar; maksilla anteriorda 1. kesici, 2. kesici ve kanin dişlerini kapsamaktadır. Farklı çalışmalarda 3 farklı tipte restorasyon rapor edilmiştir; bunlar tam seramik kuron/köprü, laminate veneer ve rezin bağlı adeziv köprü şeklindedir. Her bir restorasyon tipinde farklı materyaller incelenmiş, sağ kalım oranları ve başarısızlık nedenleri vurgulanmıştır.

Grup I'de tam seramik kuron/köprü çalışmalarından, bir tanesi kantileverli köprü diğerleri, tam seramik kuron çalışmasıdır. Zirkonya, cam infiltre alümina, lityum disilikatla güçlendirilmiş cam seramik, feldspatik seramik materyalleri kullanılmış, tüm çalışmalarda sağ kalım oranları %90'nın üzerinde bildirilmiştir.

Grup II laminate veneer restorasyonları içeren çalışmalarda seramik ve kompozit rezin olmak üzere iki farklı materyal göze çarpmaktadır. 1 çalışmada direkt, 2 çalışmada indirek kompozit rezin laminate veneerler, 6 çalışmada seramik laminate veneerler incelenmiştir. Kompozit veneerlerde sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu, tüm laminate veneer restorasyonlarda farklı preparasyon dizaynları, diş yüzeyinde var olan restorasyon, farklı dentin bonding sistemleri gibi faktörlerin sağ kalım oranlarını etkilemediği vurgulanmıştır. En yüksek sağ kalım oranı, Guess ve ark.²⁰ nın çalışmasında, seramik laminate veneerlerde 7 yıllık takip sonucu, Vailati ve ark.²⁶ nın çalışmasında ise 6 yıllık takip sonucu %100 olarak bildirilmiştir.

Rezin bağı adeziv köprülerle ilgili zirkonya ve metal destekli seramik restorasyonların incelendiği 2 çalışma derlemeye Grup III'e dahil edilmiştir. Tek dayanaklı iki üye rezin bağı köprülerin iki dayanaklı üç üye olanlara göre daha yüksek sağ kalım gösterdiği 18 yıllık klinik takibi olan bir çalışmada vurgulanmıştır.

Çalışmalardaki tüm maksiller anterior restorasyonlar değerlendirildiğinde, rapor edilen başarısızlık nedenleri bulunmaktadır. Bunlar arasında; tam seramik restorasyonlarda chipping kırığı, kuron kırığı; seramik laminate veneerlerde debonding, kompozit laminate veneerlerde kırık, yüzey pürüzlülüğü; rezin bağı adeziv köprülerde ise debonding öne çıkan başarısızlık nedenleridir. Bunların dışında endodontik tedavi ve gingival problemler de başarısızlık nedeni olarak bildirilmiştir.

Yazar-Yılı-Ülkesi	Çalışma tipi	Toplam hasta/restorasyon sayısı	Restorasyon tipi	Kullanılan materyal	Klinik takip süresi	Sağ kalım oranı	Başarısızlık nedeni
Ohmann ve ark., ¹⁵ 2012, Almanya	Randomize kontrollü klinik çalışma	21 / 21	Üç-dört üye tam seramik kamlevez köprü	Zirkonya seramik Lava	2 yıl	%93.8	2 endodontik tedavi 2 veneer kırığı
Akan ve ark., ¹⁶ 2015, Türkiye	Randomize kontrollü klinik çalışma	15 / 30	Tam seramik kuron	Lityum disilikatla güçlendirilmiş cam seramik (IPS emax CAD, IPS emax Press)	2 yıl	%100	1 chipping kırığı
Panik ve ark., ¹⁷ 2017, İtalya	Randomize kontrollü klinik çalışma	58 / 200	Tam seramik kuron	Zirkonya seramik	6 ay	%96.5	1 kırık kırığı 1 persenel kırığı
Gehrt ve ark., ¹⁸ 2013, Almanya	Prospektif çalışma	41 / 52	Tam seramik kuron	Lityum disilikatla güçlendirilmiş cam seramik (IPS emax Press)	5 yıl 9 yıl	%97.4 %93.8	3 chipping kırığı 1 kuron kırığı 1 endodontik tedavi 1 sekonder yatak
Cebelli ve ark., ¹⁹ 2011, Türkiye	Randomize kontrollü klinik çalışma	33 / 101	Tam seramik kuron	Grup 1 Feldspatik seramik Grup 2 Cam in filtr alumina	3 yıl	Grup 1 % 94 Grup 2 % 95	5 komplikasyon
Gaess ve ark., ²⁰ 2014, Almanya	Prospektif çalışma	25 / 66	Seramik laminate veneer	Lüsetle güçlendirilmiş cam (IPS Empress)	7 yıl	FV prep %100 OV prep %97.6	12 mininali kolezivi yataklık 1 debonding
Gresnigt ve ark., ²¹ 2012, Hollanda	Randomize kontrollü klinik çalışma	23 / 84	Doğrudan kompozit laminate veneer	Mikrohibrid kompozit (Enamel HFO, Minis 2)	41 ay	Enamel HFO %81.2 Minis %93.8	6 debonding 5 kırık 1 renk değişimi
Gresnigt ve ark., ²⁴ 2013, Hollanda	Prospektif çalışma	20 / 92	Seramik laminate veneer	Feldspatik seramik (Shofu Vintage AL)	40 ay	%94.6	1 debonding 1 chipping kırığı 3 kırık
Rinke ve ark., ²⁵ 2013, Almanya	Retrospektif çalışma	27 / 76	Seramik laminate veneer	Preslenebilir tam seramik (Cergo, Dupont)	3 yıl	%94.2	4 kırık 1 periankal lezyon 3 debonding 2 endodontik tedavi
Gresnigt ve ark., ²² 2013, Hollanda	Randomize kontrollü klinik çalışma	10 / 46	İndirekt kompozit laminate veneer + Seramik laminate veneer	Kompozit rezin (E-stena) Lüsetle güçlendirilmiş cam (IPS Empress)	3 yıl	İndirekt kompozit veneer %87 Persenel veneer %100	1 debonding 2 kırık
Vahlert ve ark., ²⁶ 2013, İsviçre	Prospektif çalışma	12 / 64	Seramik laminate veneer	Feldspatik seramik (Creation CC)	6 yıl	% 100	Major hasta yok 1 fasia çatık
Gresnigt ve ark., ²³ 2019, Hollanda	Randomize kontrollü klinik çalışma	10 / 46	İndirekt kompozit laminate veneer + Seramik laminate veneer	Kompozit rezin (E-stena) Lüsetle güçlendirilmiş cam seramik (IPS Empress)	10 yıl	İndirekt kompozit veneer %75 Persenel veneer %100	3 debonding 3 kırık
Sasse ve ark., ²⁷ 2012, Almanya	Randomize kontrollü klinik çalışma	30 / 30	Tam seramik rezin bağı köprü	Zirkonya seramik IPS emax ZirCAD	3 yıl	%93.1	2 debonding 1 minör komplikasyon
Botelho ve ark., ²⁸ 2016, Çin	Prospektif çalışma	28 / 28	Metal destekli seramik rezin bağı köprü	Ni-Cr-Metal altyapı + Feldspatik veneer porceleni (Opalium-Vita Omega)	18 yıl	İki üye %100 Üç üye % 50	19 debonding

Tablo 2. Derlemeye dahil edilen çalışmaların tanımlayıcı karakteristikleri

TARTIŞMA

Bu derlemenin amacı, mevcut verileri kullanarak maksilla anterior dişlerdeki estetik sabit protetik yaklaşımların değerlendirilmesi ve klinik sağ kalım sonuçlarının araştırılmasıdır. Bulgular, anterior sabit protetik tedavilerin pek çok açıdan incelendiğini, sağ kalım oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, anterior dişler için sabit restorasyonları değerlendirirken klinisyenlerin karar vermesini etkileme potansiyeline sahiptir. Yine de yüksek sağ kalım oranlarına rağmen, bu oranları değiştiren faktörlerin ve başarısızlık nedenlerinin etraflıca değerlendirilmesi gerekmektedir.

Seçilen çalışmalar; zirkonya, cam seramikler, feldspatik seramik, cam infiltre alümina, kompozit rezin gibi farklı materyallerden hazırlanan restorasyonları incelemişler, farklı klinik takip sürelerinde yorumlamışlardır, ancak genel kanı maksilla anteriordaki seramik restorasyonların başarı oranlarının klinik olarak kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. Tam seramik kuron/köprü çalışmalarında, tek kuronların sağ kalım değerleri oldukça yüksekken, chipping kırıkları en sık rastlanan başarısızlık sebebidir. Laminate veneer restorasyonlarda seramik materyali, kompozit rezine göre daha yüksek sağ kalım gösterirken, iki çalışmada incelenen rezin bağlı adeziv köprülerde, dayanak sayısı ve kullanılan materyalin sağ kalım yüzdesinde etkili olduğu vurgulanmıştır.

Analiz için seçilen 14 çalışma, güncel tam seramik materyalleri sınıflandıran Gracis ve ark.²⁹ nın çalışmasında belirtilen materyalleri içermektedir. Kullanılan materyallerin sayısı, birbirleriyle karşılaştırılmaları, çalışmalardaki değişken değerlendirme kriterleri (gingival indeks, basamak tipi, farklı preparasyon dizaynları, diş üzerinde restorasyon olup olmaması gibi) ve takip süreleri genelleme yapmayı güçleştirmektedir. Bu nedenle tek bir restorasyon üzerinden yorumlamak yerine, farklı materyallerle yapılmış restorasyonları ayrı ayrı değerlendirmek etkili bir yaklaşım olacaktır.

Derlemeye dahil edilen çalışmalarda bildirilen klinik hatalar biyolojik veya teknik olarak değişiklik göstermektedir. Örnek olarak, teknik başarısızlıklar genellikle kuronda materyal kırığı, chipping kırığı, çatlaklar ve debonding olarak gözlenmiştir. Biyolojik başarısızlıklar ise genellikle sekonder çürük, canlılık kaybı, periapikal lezyon ve kuron/kök kırığını içerir. Anterior dişlerdeki posteriora göre daha düşük çiğneme kuvvetleri göz önüne alındığında, anterior sabit restorasyonların bu başarısızlıklara daha düşük oranlarda maruz kalacağı değerlendirilebilir. Önceki bir sistematik derlemede, özellikle tam seramik kuronlar için gerekli olan daha fazla diş preparasyonu nedeniyle, biyolojik ve teknik komplikasyonların ön dişlerde daha yaygın olabileceği vurgulanmıştır.³ Bununla beraber, herhangi bir başarısızlığın materyalin veya kalan diş dokusunun doğrudan bir nedeni olup olmadığını belirlemek imkansızdır. Başarısızlıkların klinik takip süresi ile doğru orantılı artacağı varsayımı, derlemedeki Grup I'den Grup III'e kadar tüm restorasyon tipleri için doğru kabul edilebilir. Bir çalışmada 6 aylık takip süresi rapor edilmiştir,⁶ ve bu süre klinik olarak sınırlı varsayılabılır. Bununla birlikte, uzun klinik takipler güçlükler içermektedir ve bu derlemedeki sadece bir çalışmada 18 yıllık klinik takip görülmektedir.²⁸

Grup I çalışmalar, tam seramik kuron/köprüleri içermektedir. Tam seramik kuronların üstün estetik nitelikleri nedeniyle ön bölgede en çok tercih edilen restorasyonlar olmasına rağmen⁴ literatürde posterior kuronları içeren çalışmalar daha fazla bildirilmiştir. Akın ve ark.¹⁶ 2 yıllık takip sonucunda lityum disilikat cam seramik kuronların sağ kalım oranını% 100 olarak belirtmişler, CAD/CAM ve ısı ile presleme olmak üzere iki farklı üretim tekniği ile üretilen kuronlarda marjinal adaptasyonu benzer bulmuşlardır. Bir diğer çalışma, lityum disilikat seramiklerde 5 ve 9. yılları içeren takiplerde önceki çalışmayı destekler şekilde yüksek sağ kalım oranı vermişlerdir.¹⁸ Bu çalışmada incelenen 52 kurondan 3 tanesinde chipping kırığı, 2 dişte endodontik tedavi gerekliliği, 1 dişte sekonder çürük oluşumu gözlenmiştir. Daha öncede belirtildiği gibi, uzun klinik takip sürelerinde, klinik başarısızlıkların nispeten arttığı öngörülebilir. Endodontik tedavi gerekliliği de, canlı dişlerde tam kuron preparasyon derinliği ile doğru orantılı olarak artabilmektedir.

Grup II' de incelenen çalışmalarda, laminate veneer restorasyonlar, 3 yıldan 10 yıla kadar değişen klinik takip sürelerinde değerlendirilmişlerdir. Gresnigt ve ark.^{22,23} farklı yıllarda lösitle güçlendirilmiş cam seramik laminate veneer ve indirekt yöntemle hazırlanmış kompozit rezin veneerlerin sağ kalım oranlarını karşılaştırmışlardır, ilk üç yılda klinik olarak benzer sağ kalım gözlenirken, 10 yıllık takipte seramik veneerlerin kompozite göre daha başarılı olduğunu vurgulamışlardır. En sık rastlanan başarısızlık

debonding iken tamamı kompozit restorasyonlarda görülmüştür. Final değerlendirmelerde, kompozit laminate veneer yüzeyinde pürüzlülük ve parlaklık kaybı da bildirilmiştir. Yapılan diğer iki çalışmada ise, laminate veneer yapılan dişlerde bulunan kompozit dolguların, sağ kalım ve başarı oranlarını etkilemediği rapor edilmiştir. Diğer taraftan Peumans ve ark,³⁰ kompozit dolgulu dişlerdeki laminate veneer restorasyonlardan 10 yıl sonra ikincil çürük insidansının gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu konuda uzun vadeli klinik takiplerle desteklen çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Seramik laminate veneer materyali olarak lösitle güçlendirilmiş cam seramik (IPS Empress) kullanılan çalışmalarda sağ kalım oranı % 100 olup,^{21,22} Guess ve ark,²⁰ preparasyon şeklinin başarıyı etkilemediğini vurgulamışlardır. Bu gruptaki tüm çalışmalarda, laminate veneer restorasyonların final değerlendirmesinde, klinik müdahale gerektirmeyen bir başarısızlık olarak marjinal renk değişikliği gözlendiği belirtilmekle birlikte, her çalışmada sayısı farklılık göstermektedir. Anterior laminate veneerlerin uzun ömürlülüğünü değerlendiren önceki çalışmalarda,^{31,32} klinik olarak restorasyonun tamamen değiştirilmesini gerektirecek kırıkların düşük oranda olduğu bildirilmesine rağmen, derlemedeki bulgulara göre klinik müdahale gerektirmeyen çatlak oluşumu dışındaki kırıkların restorasyonun yenilenmesi ile sonuçlandırıldığı görülmüştür.

Bu derlemenin kapsadığı zaman diliminde taranan klinik çalışmalarda, laminate veneer yapımında günümüzde en çok tercih edilen seramiklerden, lityum disilikat cam seramikleri içeren çalışmaya rastlanmamıştır. Bu materyalle ilgili in-vitro çalışmalar ağırlıklı olmakla birlikte, materyalin güncel oluşu nedeniyle, önümüzdeki zaman sürecinde klinik takip içeren çalışmaların yapılabilceği tahmin edilmektedir.

Grup III' te, rezin bağlı adeziv köprüleri içeren çalışmalar değerlendirilmiş, Sasse ve ark.²⁷ nın çalışmasında zirkonya tek dayanaklı adeziv köprülerde 3 yıllık takipte %93.1 sağ kalım oranı rapor edilmiş olup, farklı adeziv sistemlerin başarıyı etkilemediği belirtilmiştir. Metal destekli adeziv köprülerde uzun klinik süreç, debonding oranını arttırmaktadır. Resin bağlı adeziv köprülerle ilgili klinik çalışmalar bu derlemenin kapsadığı zaman dilimi için sınırlıdır. Önce yapılan bir sistematik derlemede Tezulaş ve ark,³³ kantilever dizaynli anterior adeziv köprülerin, iki dayanaklı adeziv köprülere oranla daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgu bu derlemede incelenen bir çalışmada da desteklenmektedir.²⁸ Dayanak sayısı konusunda, kaninin dayanak diş olduğu restorasyonlarda, kanin koruyuculuğunda okluzyon prosedürü, lingual tutucuların stabilitesi açısından önem kazanmaktadır.³³

Derlemedeki bazı araştırmacılar^{17,19,26} çalışmalarına gingival bulguları da dahil etmişlerdir. Paniz ve ark,¹⁷ tam seramik kuronlarda basamak preparasyonunu değerlendirerek, chamfer tarzı basamağın bıçak sırtı preparasyona göre daha az gingival enflamasyona neden olduğunu vurgulamışlardır.

Daha uzun klinik takipleri içeren daha fazla sayıda randomize kontrollü klinik çalışmalar bu konudaki verilere fayda sağlayacaktır. Derleme için tarama yapılırken, maksilla anteriorda implant destekli sabit protetik restorasyonlar, estetik değerlendirmeleri ve sağ kalım oranları ile ilgili çok sayıda klinik çalışmanın literatürde geniş yer bulduğu görülmüştür. Bu konudaki oldukça fazla veriler göz önüne alındığında, anterior implant destekli sabit restorasyonların değerlendirilmesi ile ilgili gelecek çalışmalar yapılabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak bu derlemenin sınırlamaları göz önüne alındığında;

- İyi dizayn edilmiş maksiller anterior estetik sabit protetik restorasyonlar, 6 ay ila 18 yıllık bir dönemde değişen yapılan klinik takiplerinde yüksek sağ kalım oranları göstermişlerdir.

- Materyal çeşidi açısından sağ kalım oranlarını etkileyen anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
- Klinik kullanım süresi arttıkça, restorasyonlarda başarısızlık nedenleri daha fazla gözlenmektedir.
- Hasta beklentilerine ve memnuniyetine bazı çalışmalarda değinilmekle birlikte, bu konuda destekleyici çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sailer I, Philipp A, Zembic A, Pjetursson BE, Hammerle CHF, Zwahlen M. A systematic review of the performance of ceramic and metal implant abutments supporting fixed implant reconstructions. *Clin Oral Implant Res.* 2009;20(4):4-31.
2. Walton R. The up to 25-year survival and clinical performance of 2,340 highgold-based metal-ceramic single crowns. *Int J Prosthodont.* 2013;26(2):151-160.
3. Kassardijan V, Varma S, Andiappan M, Creugers NHJ, Bartlett D. A systematic review and meta analysis of the longevity of anterior and posterior all-ceramic crowns. *J Dent.* 2016;55:1-6.
4. Donovan TE. Factors essential for successful all-ceramic restorations. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(9):14-18.
5. Sailer I, Balmer M, Hüsler J, Hammerle CHF, Kanel S, Thoma D. 10-year randomized trial (RCT) of zirconia-ceramic and metal-ceramic fixed dental prostheses. *J Dent.* 2018;76:32-39.
6. Bahat Z, Mahmood DJ, von Steyern PV, Fracture strength of three-unit fixed partial denture cores (Y-TZP) with different connector dimension and design. *Swed Dent J.* 2009;33(3):149-159.
7. Glantz PO, Nilner K, Jendresen MD, Sundberg H. Quality of fixed prosthodontics after twenty-two years. *Acta Odontol Scand.* 2002;60(4): 213-218.
8. Özcan M, Niedermier W. Clinical study on the reasons for and location of failures of metal-ceramic restorations and survival of repairs. *Int J Prosthodont.* 2002;15(3):299-302.
9. Sharma A, Rahul G, Soorya T, Shetty K. Removal of failed crown and bridge. *J Clin Exp Dent.* 2012;4(3):167-172.
10. Demarco FF, Collares K, Coelho-de-Souza FH. et al. Anterior composite restorations: A systematic review on long-term survival and reasons for failure. *Dent Mater.* 2015;31(10):1214-1224.
11. de Moura FRR, Romano AR, Lund RG, Piva E, Rodrigues Jr SA, Demarco FF. Three-year clinical performance of composite restorations placed by undergraduate dental students. *Braz Dent J.* 2011;22(2):111-116.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7): e1000097.
13. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al . The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006-1012.
15. Ohlmann B, Eiffler C, Rammelsberg P. Clinical performance of all-ceramic cantilever fixed dental prostheses: results of a 2-year randomized pilot study. *Quintessence Int.* 2012;43(8):643-648.
16. Akın A, Toksavul S, Toman M. Clinical marjinal and internal adaptation of maxillary anterior single all-ceramic crowns and 2-year randomized controlled clinical trial. *J Prosthodont.* 2015;24(5):345-350.
17. Paniz G, Nart J, Gobbato L, et al. Clinical periodontal response to anterior all-ceramic crowns with either chamfer or feather-edge subgingival tooth preparations: six-month results and patient perception. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(1):61-68.

18. Gehrt M, Wolfart S, Rafai N, Reich S, Edelhoff D. Clinical results of lithium-disilicate crowns after up to 9 years service. *Clin Oral Investig*. 2013;17(1):275-84.
19. Çehreli MC, Kokat MA, Ozpay C, Karasoy D, Akça K. A randomized controlled clinical trial of feldspathic versus glass-infiltrated alumina all-ceramic crowns: a 3-year follow-up. *Int J Prosthodont*. 2011;24(1):77-84.
20. Guess PC, Selz CF, Voulgarakis A, Stampf S, Stappert CFJ. Prospective clinical study of press-ceramic overlap and full veneer restorations: 7-year results. *Int J Prosthodont*. 2014;27(4):355-358.
21. Gresnigt MMM, Kalk W, Özcan M. Randomized controlled split-mouth clinical trial of direct laminate veneers with two micro-hybrid resin composites. *J Dent*. 2012;40(9):766-775.
22. Gresnigt MM, Kalk W, Özcan M. Randomized clinical trial of indirect resin composite and ceramic veneers: up to 3-year follow-up. *J Adhes Dent*. 2013;15(2):181-190.
23. Gresnigt MMM, Cune MS, Jansen K, van der Made SAM, Özcan M. Randomized clinical trial of indirect resin composite and ceramic laminate veneers: Up to 10-year findings. *J Dent*. 2019;86:102-109.
24. Gresnigt MMM, Kalk W, Özcan M. Clinical longevity of ceramic laminate veneers bonded to teeth with and without existing composite restorations up to 40 months. *Clin Oral Invest*. 2013;17(3):823-832.
25. Rinke S, Lange K, Ziebolz D. Retrospective study of extensive heat-pressed ceramic veneers after 36 months. *J Esthet Restor Dent*. 2013;25(1):42-52.
26. Vailati F, GruetterL, Belser UC. Adhesively restored anterior maxillary dentitions affected by severe erosion: up to 6-year results of a prospective clinical study. *Eur J Esthet Dent*. 2013;8(4):506-530.
27. Sasse M, Eschbach S, Kern M. Randomized clinical trial on single retainer all-ceramic resin-bonded fixed partial dentures: Influence of the bonding system after up to 55 months. *J Dent*. 2012;40(9):783-786.
28. Botelho M, Chan AWK, Leung NCH, Lam WYH. Long-term evaluation of cantilevered versus fixed-fixed-resin-bonded fixed partial dentures for missing maxillary incisors. *J Dent*. 2016;45:59-66.
29. Gracis S, Thompson VF, Ferencz JL, Silva NRFA, Bonfante EA. A new classification system for all-ceramic and ceramic-like restorative materials. *Int J Prosthodont*. 2015;28(3):227-235.
30. Peumans M, de Munck J, Fieuws S, Lambrechts P, Vanherle G, van Meerbeek B. A prospective ten-year clinical trial of porcelain veneers. *J Adhes Dent*. 2004;6(1):65-76.
31. Magne P, Perroud R, Hodges JS, Belser UC. Performance of novel-design porcelain veneers for the recovery of coronal volume and length. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2000;20(5):440-457.
32. D'Arcangelo C, De Angelis F, Vadini M, D'Amario M. Clinical evaluation on porcelain laminate veneers bonded with light-cured composite: results up to 7 years. *Clin Oral Investig*. 2012;16(4):1071-1079.
33. Tezulaş E, Yıldız C, Evren B, Özkan Y. Clinical procedures, designs and survival rates of all-ceramic resin-bonded fixed dental prostheses in the anterior region: A systematic review. *J Esthet Restor Dent*. 2018;30(4):307-318.

Presentation ID/Sunum No= 223

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Diş Hekimliğinde Sonlu Elemanlar Stres Analiz Yöntemi

Ph.d. Cand. Serkan Duran¹ , Dr. Dursun Ali Şirin¹

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

Özet

Diş hekimliğinde özellikle kanal tedavisinde yapılan tedavilerin başarı olması uygulanan kuvvet ve bu kuvvetin etkileri en önemli noktayı oluşturmaktadır.Yapılan bilimsel araştırmaların birçoğu dişlere, restorasyonlara veya kemiğe gelen kuvvetlerin etkileri üzerine olmuştur.Canlı bir organizma üzerinde kuvvetlerin gösterilmesi oldukça zor, hatta bazen imkansızdır. Bu durumlarda in-vitro çalışmalar değer kazanmıştır.Son yıllarda literatürde sonlu elemanlar stres analiz yöntemi ile sıklıkla karşılaşılmaktadır. Dental materyaller gibi oldukça karmaşık geometriye sahip materyallerin analizlerini yapmak oldukça zordur.SESA yöntemi ile bir problemin en küçük parçasından yola çıkarak sorunu çözmek amaçlanmıştır. Sorunun temeline en küçük modeldeki en küçük parçadan ulaşıldığı için problemin anlaşılmasının kolaylaştırılması ve yapılan analiz bilgisayar ortamında yapıldığı için aynı şartlar altında tekrarlanabilir olması nedeniyle güvenilir sonuçlar elde edilmesi bu yöntemi değerli kılan diğer noktaları oluşturmaktadır.Tüm dünyayı etkisi altına alan Sars Cov-2 Pandemisi'nin ülkemizdeki yansımaları nedeniyle birçok kurumun esnek mesai uygulamasına geçmiş olması, klinik çalışmaların azalması gibi sebeplerden ötürü bilimsel çalışmaları aksatmaktadır.Sesa analizinde klinik çalışmaya gerek olmaması,bilgisayar ortamında yapılan bir çalışma olması ile son zamanlarda araştırmacılar tarafından çokça tercih edilen bir yöntem olmuştur.Bu sunumda sonlu elemanlar analiz yöntemi hakkında detaylı bilgi vererek, araştırmacılara bir bakış sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Sonlu Elemanlar Analizi, Stres

Abstract

The force applied and the factors of this force constitute the most important point in dentistry, especially in root canal treatments, on the basis of the success and failure of the treatments.Much of the scientific research that has been done to achieve success has been on the effects of forces acting on teeth, restorations or bones.It is so difficult to show the forces on a living organism and even it is sometimes impossible. In these situations, the in-vitro studies gain a value.In the last 20 years, the finite element stress analysis method is frequently encountered in the literature.Finite element analysis method is a method that allows easy analysis of materials with complex geometry.The finite element analysis method has been used for more than half a century for solving the mechanical problems of solids and liquids and for physical analysis of structures.With the finite element analysis method, it is aimed to solve the problem by starting from the smallest part of a problem.Since the basis of the problem is reached from the smallest part in the smallest model, making the understanding of the problem easier and obtaining reliable results since the analysis is done in computer environment under the same conditions, obtaining reliable results is to create other points that make this method valuable.Due to the reflections of the Sars Cov-2

Pandemic, which affects the whole world, in our country, many institutions have switched to flexible working hours, and the number of clinical studies is delayed. The fact that there is no need for clinical studies in Sesa analysis and it is a study performed in computer environment, has been a method preferred by researchers recently. In this presentation, it is to provide an overview to the researchers by giving detailed information about the finite element analysis method.

GİRİŞ

Endodontik tedavi kök kanal sisteminin temizlenmesi, formuna uygun şekillendirilmesi, dezenfeksiyonu ve üç boyutlu olarak hermetik bir şekilde doldurulmasıdır. Dişler endodontik tedavi sonrasında, biyolojik ve mekanik değişikliklere uğramaktadır. (J Endod 1992; 18: 209-215) Kanal tedavili dişlerde mekanik değişimler biyolojik nedenlere veya diş dokusunda kayıplara neden olabilecek faktörlere bağlı olarak oluşabilmektedir. Endodontik tedavili dişlerin kırılmaya daha yatkın olmasının nedeni, diş dokusundaki kayıplardır. Artan kavite derinliği ve kavite boyutları ile birlikte tüberkül esnekliği de en yüksek değere ulaşmaktadır. (Philadelphia: Elsevier Mosby; 2015) Bu durumla birlikte, kanal tedavisi sırasında kullanılan solüsyonlarda, dişin kırılma ihtimalini arttırmaktadır. Endodontik tedavi tamamlandığında, dişin hemen restore edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, zayıf ve eksik restorasyonların endodontik tedavili dişlerin ağızda kalma başarısını azalttığı düşüncesi, restorasyonların kanal tedavisinde son basamak olup olmadığı tartışmasını doğurabilmektedir. (Philadelphia: Elsevier Mosby; 2015) Bu nedenle, endodontik tedavi sonrası yapılacak olan post-endodontik restorasyonlar; kanal tedavili dişlerin uzun dönem başarısı açısından büyük önem arz etmektedir. Diş biyomekaniğindeki esas değişiklikler; çürüğü, kırığı veya kanal preparasyonunu takiben sert doku kaybına bağlı olarak görülmektedir. Konservatif bir giriş kavitesini takiben oluşan sert diş dokusu kaybı, diş dayanıklılığını sadece %5 etkilemektedir. (J Dent Res 2006: 85; 364-368) Takip eden kanal preparasyonunun da etkisi ile kırılma dayanımı azalmaktadır. (J Dent Res 2006: 85; 364-368). Kavite derinliği, isthmus genişliği ve konfigürasyonu, diş dayanımını azaltmada ve kırılma riskinde yüksek ölçüde kritik konumda bulunmaktadır. (J Endod 1995; 21: 57-61)

Oral kavite kompleks biyomekanik bir yapıya sahip olmasından ötürü gerek restoratif diş hekimliğinde, gerek endodontide, ortodontide, protetik diş tedavisinde ve implantolojide biyomekanik çalışmalarda in vivo çalışmalardan ziyade in vitro çalışmalar tercih edilebilmektedir. Ağız içerisinde meydana gelen kuvvetleri iyi bir şekilde tanıyıp, analiz yapılması ve bu analizler neticesinde kuvvetleri fizyolojik sınırlar içerisinde dağıtarak restorasyonların kurallara uygun şartlarda olması sağlanmalıdır. Başarılı bir endodontik tedavi için klinisyene bağlı olmayan faktörler morfoloji, kanal şekli, hacmi, dentin kalınlığıdır. Klinisyene bağlı olanlar kanal şekli, kanal genişliği, düzensizliklerin giderilmesi, dolun teknikleridir. Klinisyene bağlı başarı faktörlerinden kanalın şekli ve hacmi gibi şekillendirme ile ilgili olanları, kullanılan aletlere, dolgu malzemesine ve tekniklere bağlıdır. Kanal tedavisi için kullanılacak olan materyallerin mekanik özelliklerinin ve bu materyallerin gelebilecek olan kuvvetler karşısındaki stres ve gerilmelerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle stres analiz çalışmalarının canlı malzemenin bir modeli üzerinde yapılması kaçınılmaz hale gelmiştir. Bir cismin üzerine gelen kuvvetlerin yoğunlaştığı bölgelerin görülmesi ve o cismin kuvvetler karşısında daha dayanıklı olabilmesi için nasıl bir yapıda olması gerektiğini önceden tespit etmek amacıyla çeşitli kuvvet analizleri yapılır. (Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2012; 22: 31-9) Bu analiz yöntemleri şunlardır:

1. Fotoelastik stres analiz yöntemi
2. Gerilim ölçer stres analiz yöntemi
3. Kırılgan vernik kaplama yöntemi ile stres analizi
4. Holografik interferometri (Lazer Işını) ile kuvvet analizi
5. Termografik kuvvet analiz yöntemi
6. Radyotelemetri ile kuvvet analiz yöntemi
7. Sonlu elemanlar stres analiz yöntemi

Doku ve organların, gelecek olan kuvvetler karşısında sergileyeceği davranışların tespit edilmesi oldukça zor, maliyetli ve riskli olduğu gibi, bazı durumlarda da imkansızdır. (Journal of Prosthetic

Dentistry 2001;85:585-98)Bu nedenle bu oral biyomekanik karmaşayı çözmek amaçlı mühendisliğin,bilgisayar destekli analiz ve araştırmaların diş hekimliği uygulaması alanıyla birlikte kullanımı gerekli olmaktadır.(RSBO 2013;10:369- 77)Son 20 yıl içerisinde literatürde sonlu elemanlar stres analiz yöntemi ile sıklıkla karşılaşılmaktadır.Dental materyaller gibi oldukça karmaşık geometriye sahip materyallerin analizlerini yapmak oldukça zordur.Sonlu elemanlar analiz yöntemi, karmaşık geometriye sahip materyallerin kolaylıkla analizinin yapılmasına olanak sağlayan bir yöntemdir.(Dicle Dişhekimliği Dergisi 2010;11:18-23)

Sonlu Elemanlar Stres Analiz (SESA) Yöntemi

Sonlu elemanlar stres analizi (SESA) yönteminin temeli,cisimlerin digital ortamda daha küçük parçalara ayrılarak analitik şekilde modellenmesidir.SESA, tüm materyallerde meydana gelen stres (gerilim) ve gerinimleri (strain) hesaplamada kullanılabilen matematiksel bir mühendislik metodudur. Bu sayısal yaklaşım yöntemi her ne kadar karmaşık geometriye sahip mühendislik yapı sistemleri için geliştirilmiş olsa da, bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere de paralel bir şekilde, dişhekimliği biyomekaniğinde de kullanım alanı bulmuştur. Karmaşık geometrilerin analizinde kullanılan sonlu elemanlar yöntemi ile bir yapının, bir, iki veya üç boyutlu analizi sayısal olarak yapılabilir(J Prosthet Dent, 2001;8:585–598)

İlk kez 1960'lı yılların başında uzay endüstrisinde kullanılmaya başlanan SESA yöntemi, özellikle mühendislik ve biyomekanik alanlarda oluşabilecek problemlerin oluşumundan önce değerlendirmesinde etkili sayısal bir stres analiz yöntemidir (Ramoğlu ve Ozan, 2014). Sonlu elemanlar analizinde, analiz edilecek canlı ya da cansız değişik şekillerdeki yapıların, bilgisayar ortamına aktarılarak gerçeğe en yakın şekilde modellenmesi yapılır.Dental materyaller gibi oldukça karmaşık geometriye sahip materyallerin analizlerini yapmak oldukça zordur. Sonlu elemanlar analiz yöntemi, karmaşık geometriye sahip materyallerin kolaylıkla analizinin yapılmasına olanak sağlayan bir yöntemdir.(Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2012; 22: 31-9) Diş hekimliğinde sonlu elemanlar stres analizi ile ilgili yapılan ilk çalışma Ledley ve Huang tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, matematik modeli elde edilmiş bir dişe çeşitli yönlerde kuvvetler uygulanmış ve bu kuvvetlerin dişi destekleyen kemik dokusunda meydana getirdikleri gerilmeler değerlendirilmiştir (Ledley ve Huang 1968). Yöntemin bugünkü anlamıyla diş hekimliğinde uygulanması Farah ve Craig tarafından yapılan bir çalışma ile başlamış ve son yıllarda birçok alanda kullanılmaya devam edilmiştir (Farah ve Craig 1974)

Diş hekimliğinde sonlu elemanlar analiz yöntemi şu alanlarda kullanılmıştır: (Mackerle 2004)

1. Dental materyaller

- Diş ve katmanları (Mine, dentin, pulpa)
- Amalgam
- Kompozit rezinler, cam iyonomer simanlar ve yapıştırma simanları
- Cam, seramik ve zirkonyum sistemler
- Metaller ve metalik sistemler
- Post ve kanal dolgu maddeleri

2. Oral ve maksillofasiyal yapıların mekaniği ve cerrahisi

- Maksilla ve mandibula kırıkları ile bunların fiksasyonu, osteotomi
- Temporomandibular eklem mekaniği,
- Periodontal ligament, alveol kemik, trabeküler kemik, kortikal kemik
- İmplant materyalleri, mini vida ve plak

3. Ortodontik tedaviler, dişlerin hareket ettirilmesi, ortodontik apareyler

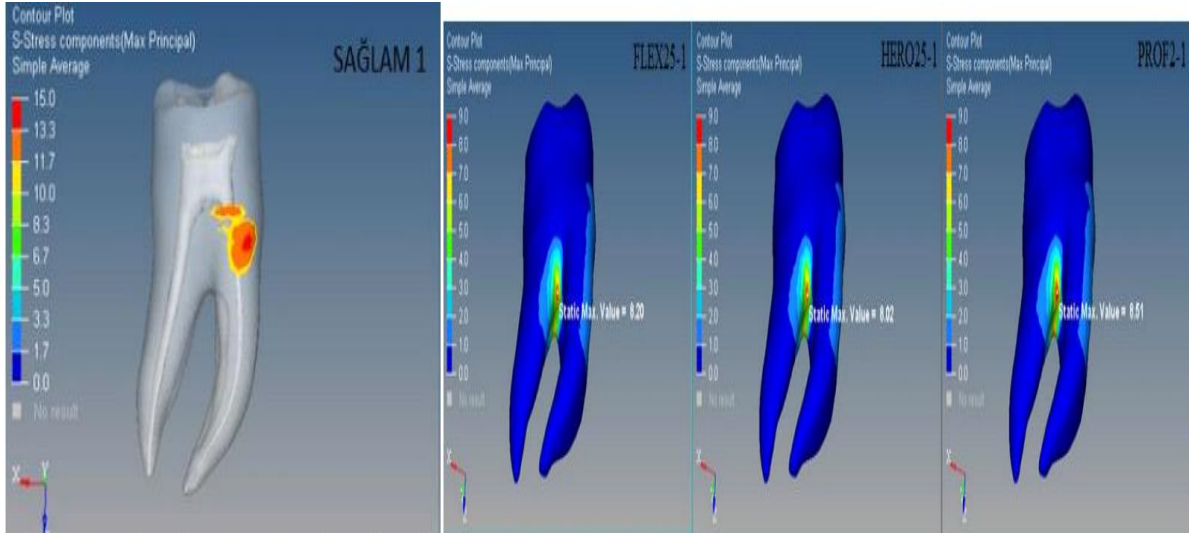
4. Konservatif ve endodontik tedaviler, kavitelerin modellenmesi,

- Kole defektleri,

- Kök kanal sisteminin modellenmesi,
- Kanal içi stresler,
- Kanal eğeleri, irrigasyon sistemleri ve iğneleri,

5. Dental restorasyonlar

- Dolgu materyalleri
- Kron ve köprü protezleri
- Sabit ve parsiyel protezler
- Dental implantlar
- Dizayn özellikleri
- Materyal özellikleri
- Kuvvet yüklemesi ve diğer parametreler



(HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ENDODONTİ ANABİLİM DALI
H.YAPRAK)

(MARMARA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ B. MUTLU)

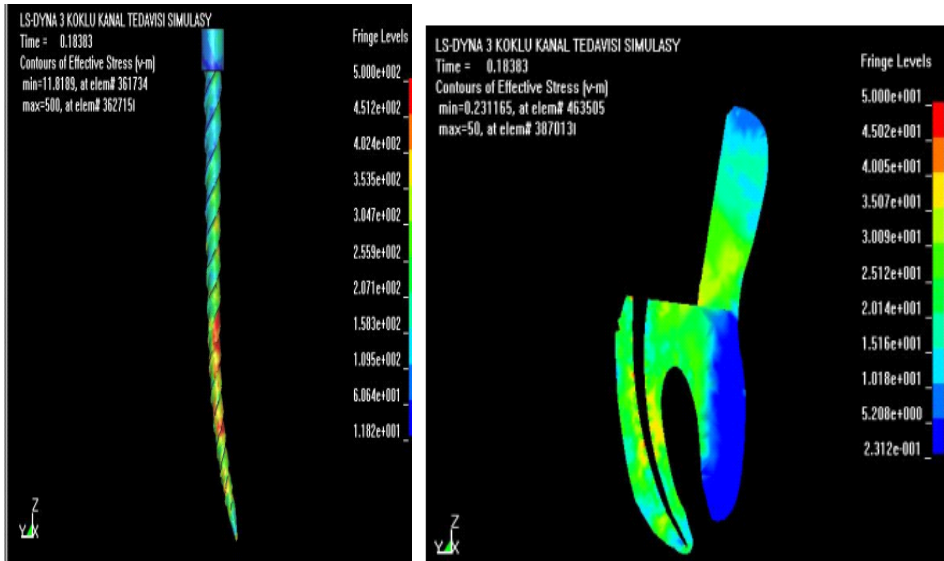
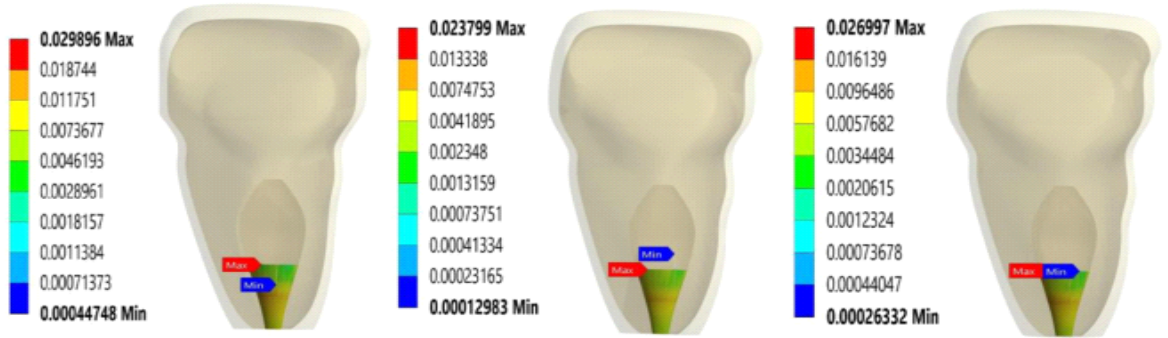


Table 2
Stress concentration in individual model.

Description	Model 2 (4 mm MTA)	Model 3 (4 mm Biodentine)	Model 4 (4 mm Bioaggregate)
Mesh Density	1.2 million	1.2 million	1.2 million
Von Mises Stress (MPa) Apical plug - 4mm	0.023799	0.026997	0.029896
Von Mises Stress (MPa) Back fill -8.5mm	0.75272	1.238	1.4561



(Computer methods and program in biomedicine July 2020, 105356)

Sonlu elemanlar stres analiz yönteminin avantajları(Intech, 2012, s:5-20, Nelson Education Ltd, 2007 s.1-27. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering 2004; 7: 277- 303.)

1. Sonlu elemanlar analiz yöntemi ile oldukça karmaşık geometriye sahip cisimler rahatlıkla ve güvenli bir şekilde analiz edilebilir.
2. Bağlantı noktası fazla olan cisimler rahatlıkla analiz edilebilir.
- 3.Yapısında değişik malzeme ve geometri özelliklerini barındıran cisimler ek bir zorluk çıkartmadan analizleri gerçekleştirilebilir.
4. Neden – sonuç ilişkisine bağlı sorunlar, yapının bütününün değil de, küçük bir yapıda çözümlenerek, bütün yapıya ait kuvvetler ve yer değiştirmeler cinsinden formüle edilebilir.Sorunu basite indirerek, sorunların anlaşılmasına ve çözümlenmesine olanak sağlar.
- 5.Sınır şartları oldukça kolay uygulanır.
- 6.Sonlu eleman stres analiz yöntemi karmaşık yapılarda ve problemlerde sebep – sonuç ilişkilerini hesaplamak için çok etkin bir şekilde kullanılabilir.Analitik ve deneysel metotlardan çok daha hassas sonuçlar vermektedir.

Sonlu eleman stres analiz yönteminin dezavantajları (Nelson Education Ltd, 2007 s. 1-27.)

- 1.Analizlerin yapılabilmesi için gerekli olan donanıma sahip bilgisayar ve software programlarının maliyet ücretleri fazladır.
- 2.Gelişen teknolojiyle doğru orantılı olarak mevcut olan software programlarının düzenli olarak güncellenmesi gerekmektedir.
- 3.Bu yöntemler; yapılan araştırmaların doğruluğu, malzeme özelliklerinin sisteme yüklenmesi gibi kilit noktalara bağlıdır.








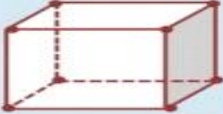


SESA yönteminin uygulanmasındaki temel aşamalar sırasıyla şunlardır:

1. Yapının modellenmesi ve elemanlara bölünmesi
2. Analiz verilerinin yüklenmesi
3. Analizin çözümlenmesi

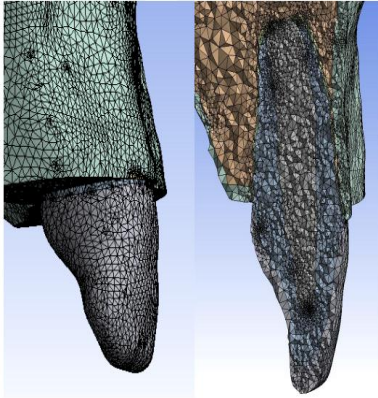
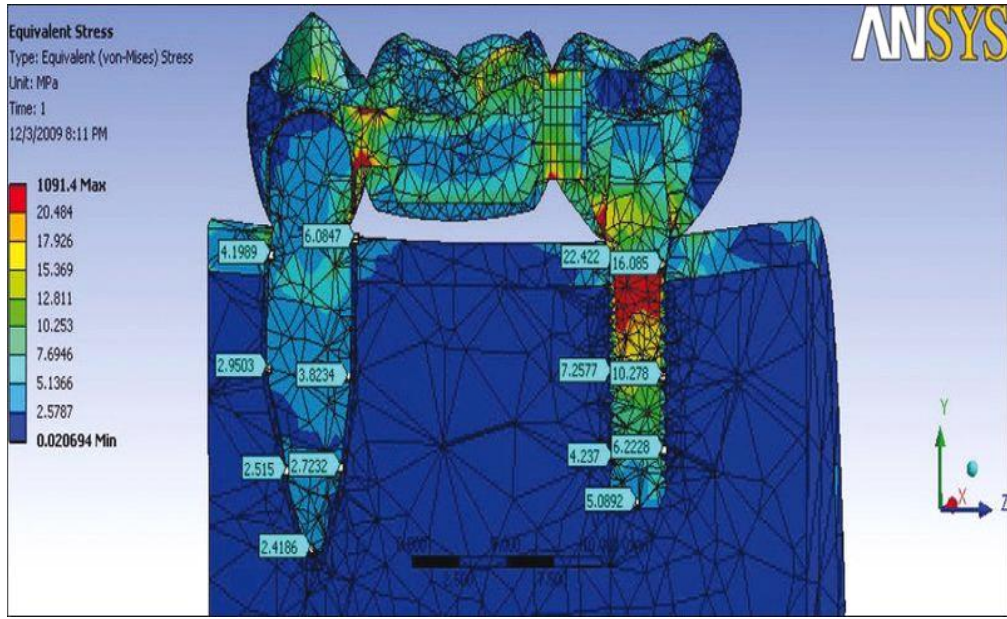
Sonlu eleman stres analiz yönteminin aşamaları

1.Pre-processing:(Yapının modellenmesi ve elemanlara bölünmesi)

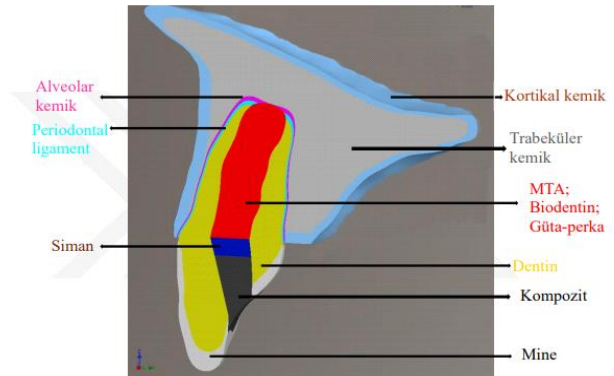
İncelenecek yapının modelinin elde edilmesi, katı modelin oluşturulması için analiz yapılacak olan dokunun 2 veya 3 boyutlu modeli hazırlanır. Cisimlerin katı modellenmesi için computer aided design (CAD) bilgisayar destekli yazılım programları kullanılır. Bu yazılım hızlı veri iletişim ve işlem gücüne sahip bilgisayarlarla çalışmayı gerekli kılar. Model ‘eleman’ adı verilen belirli sayıda parçalara ayrıştırılır. Ayrıştırılan her parça ‘eleman’ olarak adlandırılır. Elemanların birleşim noktaları ise node ‘düğüm noktası’ olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir tanımlama ile açıklamak gerekirse düğüm noktaları aralarında boşluklar olan ve bu boşlukların eleman adı verilen yapılarla doldurulduğu atomlara benzetilebilir. Eleman sayısı ne kadar çok olursa analizde gerçeğe o kadar yakın sonuçlar elde edilebilir. (J Prosthet Dent 2004; 92: 434-40) Elemanlar tek boyutlu (düz çizgiler), iki boyutlu (üçgenler, eşkenar dörtgenler) veya üç boyutlu (piramit veya 21 tuğlaya benzer şekilli) ve değişik şekillerde olabilirler (Shetty ve ark 2010). Gerekli olan programların kullanılması sonrasında, analizi yapılacak olan yapı; boyutuna ve geometrisine uygun olarak elemanlara bölünerek “matematiksel model” denilen bir ağ yapıya (mesh) dönüştürülür. (Sciyo, 2010, s:43-103) Elemanların birbirlerine bağlandıkları noktalara düğüm (node), tüm yapıya ise ağ (mesh) denmektedir (Arola ve ark 2001, Magne 2007). Oluşturulan model canlı bir yapının matematiksel bir modeli olduğu için doğal davranışın tüm detaylarının aktarılması mümkün değildir, ancak model bilgisayar ortamında olduğu için değişkenler ve yükleme koşulları üzerinde istenildiği gibi oynama yapılabilir. Bu yüzden matematiksel modelin iyi hazırlanması, yapılacak analiz için çok önemli bir basamaktır.

Boyut	Eleman Derecesi	Eleman Şekli	Eleman Tipi
1 Boyut	Lineer		Kiriş
	Kuadratik		Kiriş
	Kübik		Kiriş
2 Boyut (Alan)	Lineer		Tabaka-kabuk
	Kuadratik		
	Kübik		
3 Boyut (Hacim)	Lineer		
	Kuadratik		

Şekil 2-3: Mesh (ağ) oluşturulurken kullanılan bazı elemanlar



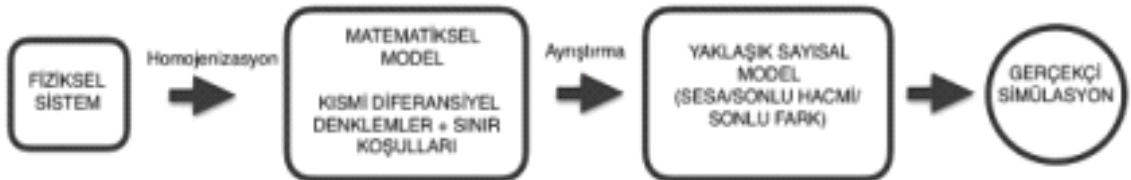
Şekil 2.5. Sağlıklı diş modelinin mesh görüntüsü.



Şekil 2.6. Modellenmiş maksilla ve kanal tedavisi yapılmış diş katmanlarının kesit görüntüsü.

Analiz Verilerinin Yüklmesi (Verilerin software programına yüklmesi)

Bu aşamada modellemesi yapılan elemanların materyal özellikleri, yükleme koşulları ve sınır şartları programa yüklenir. Gereken minimum materyal özellikleri poisson oranı ve elastisite modülüdür. Ancak yapılacak çalışmaya göre genleşme katsayısı, sürtünme katsayısı, termal iletkenlik gibi değerler de kullanılabilir (Konda ve SA 2012). Sınır şartları, hazırlanan modelin belirli düğüm noktalarından sabitlenmesiyle sağlanan yer değiştirme kısıtlamaları ve yükleme koşulları ile elde edilir. Yükleme koşullarının belirlenmesi ile birlikte uygulanması düşünülen kuvvetin şiddeti, yönü ve açısı belirlenir (Geng ve ark 2001).



Analizin Çözümlemesi (Post-processing)

Analiz sonucunda çıkan stres değerleri, matematiksel hesaplamalar sonucunda elde edilmektedir ve bu değerlerin var yansı bulunmamaktadır. Bu nedenle bu değerlerin istatistiksel analizi yapılamamaktadır. Sonuçlar da detaylı bir şekilde incelenerek yorumlanmaktadır. SESA yönteminde stresin sayısal değeri her zaman doğru olmayabilir fakat stresin hangi bölgede ve ne kadar yoğunlukta oluşacağı sorusu cevaplanabilir. Bu sayısal analiz yöntemi her ne kadar karmaşık geometriye sahip mühendislik yapı sistemleri için geliştirilmiş olsa da, bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere de paralel bir şekilde, dişhekimliği biyomekaniğinde de kullanım alanı bulmuştur (Geng ve ark 2001) Farklı yükleme koşulları altında yapılan analizler neticesinde farklı değişkenlere ilişkin veriler elde edilebilir. Bu veriler, asal gerilimler (principal stresses), eksenel gerilimler (axial stresses), yer değiştirme değerleri (displacements), deformasyon değerleri veya eşdeğer gerilimler (equivalent stresses)dir. Veriler değerlendirilirken analizi yapılan materyalin mekanik özellikleri göz önüne alınıp ona göre değerlendirilmede kullanılacak olan analiz yöntemi seçilir. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde; kırılabilir materyaller (kemik, greft materyalleri, porselenler) için asal gerilim (principal stresses) değerleri, metaller gibi çekilebilir materyaller için Von Mises stres (equivalent stresses) değerleri kullanılabilir. Asal gerilim değerleri için elde edilecek olan, en yüksek değer (maximum principal stress) modelde oluşan gerilim tip gerilimi; en düşük asal gerilim (minimum principal stress) ise modelde oluşan sıkışma tip gerilimi ifade eder. Ayrıca Von Mises değerleri ile tüm yapıda oluşan stres değerleri hakkında bilgi elde edilebilir (Sciyo, 2010, s:43-103.)

Diş hekimliğinde kullanılan sonlu eleman stres analiz programları:

Sonlu elemanlar analiz yazılımları arasında, teknik olarak farklılıklar olmakla birlikte diş hekimliğinde en sık; ANSYS, SAP 80, SAP 86, SAP 90, IDEAS, NASTRAN, PAFEC 75, MARC VE PATRAN, PROENGINEER, SOLIDWORKS gibi yazılımlar kullanılır (Geng ve ark 2001, Adıgüzel 2010).

Sonlu elemanlar yönteminin uygulanabilmesi için bazı temel kavramların bilinmesi gereklidir.

Stres: Bir cisme dışarıdan bir kuvvet uygulandığında, cisimde bu kuvvete karşı bir direnç gelişir. Stres; birim alan başına düşen kuvvetin miktarı olarak tanımlanır ve kuvvet birimi MPa'dır (Craig 1997).

$$\text{Stres} = \text{Kuvvet} / \text{Alan}$$

Strain Strain: gerilim uygulandığında, cismin her biriminde meydana gelen birim uzunluktaki değişimdir ve cismin fiziksel bir deformasyonu (elastik veya plastik) şeklinde tanımlanır.

Elastisite Modülü: Stresin straine oranıdır. Stres-strain eğrisinin doğrusal kısmındaki stres-strain oranı maddenin sertliğini verir ve birimi GPa (Gigapascal)'dır. Young's modülü olarak da bilinir ve elastisite modülü arttıkça cismin katılığı artar (Craig 1997). Yani stres altında elastisite modülü yüksek olan materyal elastisite modülü düşük olan materyale göre daha az deformasyona uğrar.

$$\text{Elastisite modülü} = \text{Stres} / \text{Strain}$$

Materyaller	Young's modülü (E;GPa)	Poisson oranı (μ)
Cam iyonomer siman	10.8	0.3
Kompozit rezin (Clearfil Photo Core, Kuraray, Japan)	18.600	0.26
MTA Angelus	1.13	0.4
Biodentin (Septodont)	1.7	0.45
Güta-perka	0.14	0.3

Poisson Oranı:Çekme ya da basmadaki yükleme sırasında; strain oluşumu, yükleme yönünde ve buna dik yönlerde eş zamanlı olmaktadır. Elastik sınır içinde yüklemeye dik yöndeki strainin yükleme yönündeki straine oranıdır (Craig 1997).

Element (Eleman): Sonlu elemanlar yönteminde sistemi tanımlayan bölge, "element (eleman)" olarak adlandırılan basit geometrik şekillere parçalanır.

Düğüm (Node): Sonlu elemanlar yönteminde modeller, sonlu sayıda elemanlara bölünür. Bu elemanlar belli noktalardan birbirleriyle bağlanır, bu noktalara düğüm (node) denir.

Ağ Yapısı (Mesh) Oluşturulması Düğüm noktalarının ve elemanların koordinatları, ağ (mesh) oluşturma işlemi ile oluşturulur. Mesh üretimi programlar tarafından otomatik olarak yapılabildiği gibi kullanıcıya da mesh üretme imkanı tanımaktadır.

Katı Modelleme:Sonlu elemanlar analizinin yapılabilmesi için ilk aşama, kullanılacak tüm materyallerin bilgisayar ortamına aktarılarak modellenme işlemidir.

Principal stres:Seçilen bir düzlemde mümkün olan tüm oryantasyonlara göre bir noktadaki normal stresin minimum veya maksimum değeridir. Seçilen bu düzlemde kesme (shear) stres sıfırdır. Karşılıklı üç dikey düzlemde üç adet principal stres mevcuttur. Bir noktada meydana gelen stres, uniaksiyel, biaksiyel veya triaksiyel olabilir. Uniaksiyel strete üç principal stresin ikisi sıfırdır. Biaksiyel strete, üç principal stresin biri sıfırdır. Triaksiyel strete ise; principal streslerin hiç biri sıfır değildir. Multiaksiyel stres tanımı ise biaksiyel veya triaksiyel stresi ifade etmektedir.

Equivalent von Mises Stres: Cisimde oluşan stresler çekme, basma veya kesme tipi stresler olabileceği gibi equivalent von mises stresleri olarak adlandırılan çekme, basma veya kesme tipi streslerin kombinasyonu şeklinde de olabilmektedir .Principal stres x, y ve z temel düzlemlerinde oluşurken kesme stresleri xy, xz, yz düzlemlerinde tespit edilmektedir. Negatif stres değerleri basma, pozitif stres degerleri çekme streslerini göstermektedir.Aksiye ve rotasyonel yüklemeler, principal ve kesme streslerle ilgili olmakla birlikte bu stresler tek başlarına sistemdeki yapısal başarısızlığı göstermemektedir.Distorsyon enerji teorisi,von Mises değeri ile gösterilmekte ve başarısızlığı daha doğru bildirmektedir.(J Prosthet Dent 2001; 86:650-654. 3-73.)

SONUÇ

SESA diş hekimliğinde kullanımına başlanıldığından itibaren diş hekimliğinde kullanılan çalışmalara yeni bir boyut getirerek in vitro şartlarda karşılaşılan problemlere çözüm bulma olanağını sağlamıştır.SESA'nın çeşitli alanlarda olduğu gibi endodonti alanında da hekimlere çeşitli kolaylıklar sağladığı bilinmektedir. Canlı yapıların 3 boyutlu olarak modellenebilmesi daha risksiz, güvenilir ve ön görülebilir kanal tedavisi yapılabilmesi açısından hekimlere olanak sağlamıştır.SESA çalışmalarında dokunun materyal özellikleri yaklaşık olarak elde edilse de net değerlerin modele yansıtılamayacağı bilinmektedir. Bu açıdan her ne kadar in vivo koşulları bire bir modele aktarmak mümkün olmasa da hassas yapılan çalışmalar sonucu gerçeğe çok yakın değerler elde edilebileceği ve elde edilebilen değerlerin kıyaslanabileceği belirtilmiştir. Amacın, uygulanan planlamaların oluşturulacağı biyomekanik sonuçları karşılaştırmak olduğu düşünüldüğünde SESA'nın hekimlerin yolunu aydınlatıcı nitelikte çalışmalar olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

Adıgüzel Ö. Sonlu elemanlar analizi: Derleme bölüm I: Dişhekimliğinde Kullanım Alanları, Temel Kavramlar ve Eleman Tanımları. Dicle Dişhekimliği Dergisi 2010;11:18-23

Arola D, Galles LA, Sarubin MF, 2001. A comparison of the mechanical behavior of posterior teeth with amalgam and composite MOD restorations. Journal of dentistry, 29, 1,

Craig RA, 1997. Restorative Dental Materials, St Louis: CV Mosby

Ebrahimi F. Finite element analysis-new trends and developments, Intech, 2012, s:5-20.

Farah JW, Craig RG, 1974. Finite element stress analysis of a restored axisymmetric first molar. Journal of dental research, 53, 4, 859-66.

Geng JP, Keson BCT, Liv GR. Application of Finite Element Analysis in Implant Dentistry: A Review of the Literature, *J Prosthet Dent*, 2001;8:585-598

Geng JP, Tan KB, Liu GR. Application of finite element analysis in implant dentistry: A review of the literature. *Journal of Prosthetic Dentistry* 2001;85:585-98

Geramy A, Morgano SM. Finite element analysis of three designs of an implant-supported molar crown. *J Prosthet Dent* 2004; 92: 434-40.

Güler MS, Sen S, Bayındır YS, Güler Ç. İnsan dişi kaplamalarında kullanılan farklı özelliklerdeki yapıştırıcı simanların gerilme etkilerinin sonlu elemanlar yöntemi ile incelenmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2012; 22: 31-9

Hargreaves, Kenneth M., Louis H. Berman. *Cohen's pathways of the pulp expert consult*. 11th edn. Philadelphia:Elsevier Mosby; 2015.

Helfer AR, Melnick S, Schilder H. Determination of the moisture content of vital ve pulpless teeth. *Oral Surg MedPathol* 1972; 34; 661-670.

Huang TJ, Schilder H, Nathanson D. Effects of moisture content and endodontic treatment on some mechanical properties of human dentin. *J Endod* 1992; 18: 209-215.

Lang H, Korkmaz Y, Schneider K, Raab W. Impact of endodontic treatments on the rigidity of the root. *J Dent Res* 2006; 85; 364-368.

Lang LA, Wang RF, Kang B, White SN. Validation of finite element analysis in dental ceramics research. *J Prosthet Dent* 2001; 86:650-654. 3-73.

Lawley GR, Schindler WG, Walker WA, 3rd, Kolodrubetz D, 2004. Evaluation of ultrasonically placed MTA and fracture resistance with intracanal composite resin in a model of apexification. *Journal of endodontics*, 30, 3, 167-72.

Ledley RS, Huang HK, 1968. Linear model of tooth displacement by applied forces. *Journal of dental research*, 47, 3, 427-32.

Logan DL. *First course in the finite element method* 5th edition, Nelson Education Ltd, 2007 s. 1-27.

Mackerle J, 2004. *Finite element modelling and simulations in dentistry: a bibliography 1990-2003*. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 7, 5, 277-303.

Magne P. Efficient 3D finite element analysis of dental restorative procedures using micro-CT data. *dental materials*, 2007;23:539-548

Moratal D. *Finite element analysis*, Sciyo, 2010, s:43-103.

Panitvisai P, Messer HH. Cuspal deflection in molars in relation to endodontic and restorative procedures. *J Endod* 1995; 21: 57-61.

Piccioni MAR, Campos EA, Saad JRC, Andrade MFD, Galvao MR, Rached AA. Application of the finite element method in Dentistry. *RSBO* 2013;10:369-77

Ramoğlu S, Ozan O, 2014. Diş Hekimliğinde Sonlu Elemanlar Stres Analiz Yöntemi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.*, 175-80.

Trope M, Herbert LR. Resistance to fracture of endodontically treated roots. *Oral Surg Med Pathol* 1992: 73; 99-102.

Presentation ID/Sunum No= 230

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Konjenital Diş Eksikliği ve Transpozisyon Bulunan Hastanın Preprotetik Ortodontik Tedavisi

Dr. Öğr. Üyesi Hande ERENER¹, Doç. Dr. Fethiye ÇAKMAK ÖZLÜ²,

Dr. Dt. Mehmet Savaş KAYASAN³

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Tekirdağ

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Samsun

³Özel Klinik, Ankara

Özet

Amaç: Dental arklarda agenezis ve transpozisyonların varlığı, dişsel çapraşıklıklara yol açmaktadır. Özellikle, ön bölgedeki diş eksiklikleri ve transpozisyonlar konumları sebebiyle önemli estetik ve fonksiyonel sorunlara neden olmaktadır. Bu vaka raporunda, kanin- premolar diş transpozisyonu ile maksilla ve mandibulada keser eksiklikleri bulunan hastanın ortodontik tedavisi sunulmuştur. Olgu: Kronolojik yaşı 15 yıl 9 ay olan kız hasta, dişlerim yamuk ve çıkmayan birkaç dişim var şikayetleri ile kliniğimize başvurmuştur. Klinik muayene sonucunda; üst çenede tek taraflı gömülü kanin-birinci küçük azı dişi transpozisyonu, persiste süt lateral ve kanin dişi, bilateral lateral diş eksikliği ve mandibulada unilateral keser eksikliği, kama şeklinde santral kesici diş ile persiste süt kesici diş gözlenmiştir. İskeletsel Sınıf II olan hasta dişsel Sınıf I molar ve sol Sınıf II kanin ilişkidedir. Ortodontik tedavisinde; CBCT görüntüleri değerlendirilerek üst sağ kanin dişinin premolar dişler arasında sürdürülmesi, üst sol kanin dişinin mini vida destekli distalizasyonu ile lateral diş boşluğu açılması ve ortodontik tedavi sonrası lateral implant uygulanması planlandı. Alt çene için süt keserin çekilmesi, kama şeklindeki keser diş build up işlemi yapılması ve kalan boşluğun kapatılması düşünüldü. Tedavi boyunca hiçbir kuvvet uygulanmadan yerinde tutulan üst süt lateral dişin, ilk olarak çekilmesi düşünülmüş olsa da herhangi bir rezorpsiyon ve mobilite bulunmadığı için build-up ile daimi lateral diş yerine tedavi sonunda kullanılmasına karar verildi. Hastanın ortodontik tedavisi 2 yıl 3 ayda tamamlanmıştır. Retansiyon için üst çenede dişli pekiştirme plağı, alt çenede lingual retainer kullanılmıştır. Sonuç: Ortodontik tedavi ile fonksiyonel ve estetik sonuçlar elde edilmiş, eksik maksiller lateral diş yerine implant yerleştirilmesi için yeterli yer hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Transpozisyon, Diş Eksikliği, Ortodonti, Gömülü Kanin.

Abstract

Aim: The presence of agenesis and transposition in dental arches causes crowding. Especially, agenesis and tooth transposition in the anterior region cause important esthetic and functional problems. In this case report, orthodontic treatment of a patient with canine-premolar transposition, and incisors

deficiencies in the maxilla and mandible are presented. Case: A female patient with a chronological age of 15 years and 9 months applied to our clinic with the complaint of crooked teeth and a few unerupted teeth. As a result of clinical examination; unilateral impacted canine-first molar transposition, persistent primary lateral and canine and bilateral lateral tooth deficiency in the maxilla were observed. Wedge-shaped central incisor, unilateral missing incisor and persistent primary incisor in the mandible were revealed. Patient with skeletal Class II is in dental Class I molar and left Class II canine relationship. In orthodontic treatment; it was planned to be erupted impacted upper right canine between premolar teeth by evaluating CBCT images. To obtain lateral tooth space with mini-screw supported distalization of the upper left canine, and to be applied lateral implant after orthodontic treatment were planned. It was considered to extract the primary tooth, build-up wedge-shaped incisor and close the remaining space in lower arch. Throughout the treatment, upper deciduous lateral tooth was kept in place without any force. Although it was originally thought extraction, it was decided to use it at the end of the treatment instead of the permanent lateral tooth with build-up, since there was no resorption and mobility. Orthodontic treatment duration was 2 years and 3 months. Essix plaque with acrylic lateral tooth was given for retention. Conclusion: Functionally and aesthetically results were achieved by orthodontic treatment. Sufficient space was prepared for implant placement in place of the missing maxillary lateral.

Keywords: Transposition, Agenesis, Orthodontics, Impacted Canine.

Giriş

Dental arklarda agenesis, transpozisyon ya da malforme dişlerin varlığı estetik ve fonksiyonel problemlere neden olmaktadır. Bu anomalilerin gelişmesi multifaktöriyel bir durumdur. Genetik ve çevresel pek çok faktör etiyolojisinde yer almaktadır. Daimi dişlerin köklerinde dilaserasyona neden olabilecek süt dişi travmaları ya da dişlerin gelişen diş laminasının pozisyonundaki değişiklikler anomalinin gelişiminde etkili faktörlere örnek olarak verilebilir (1,2).

Agenesis, bir veya birden fazla diş germinin konjenital eksikliği durumudur. Daimi dentisyonda en sık görülen dişsel anomalidir. Diş eksikliği daimi dentisyonda (üçüncü molar dişler dahil edilmeden) % 3.5 ile % 6.5 arasında değişen oranlarda görülür (3,4). Üst çene lateral kesici dişler, eksikliği en fazla görülen dişler içerisinde yer alır. Görülme sıklığı % 0.8 ile % 2 arasındadır. Üst çene lateral diş eksikliği genellikle çift taraflı görülür. Tek taraflı lateral diş eksikliği görülen vakaların %57'sinde diğer lateral dişin mikrodonti olarak görüldüğü bildirilmiştir (5-9).

Transpozisyon, aynı diş arkındaki iki daimi dişin yer değişikliği şeklinde tanımlanan bir ektopik erüpsiyon tipidir. Nadir görülen bir dişsel anomalidir. Transpozisyon iki şekilde gelişebilir. İki komşu diş arasında yer değiştirme veya bir dişin komşu olmayan başka bir diş yerine sürmesi şeklinde meydana gelebilir. En yaygın olarak görülen, maksiller daimi kanin dişi transpozisyonudur (2,10-11). Kanin transpozisyonları içerisinde de en sık maksiller kanin 1. premolar diş transpozisyonu görülmektedir. Maksiller daimi kanin dişi transpozisyonları görülme sıklığına göre:

1. Kanin – Birinci premolar diş (MxCP1)
2. Kanin – Lateral diş
3. Kanin – Santral diş
4. Kanin – İkinci premolar ya da birinci molar diş olarak sıralanır (10).

Transpozisyonlar, dişlerin kron ve köklerinin pozisyonlarına göre ikiye ayrılır. Tam transpozisyon, dişlerin hem kronlarının hem de köklerinin yer değiştirmesi durumudur. Tam olmayan (kısmi) transpozisyon, dişlerin kronları transpoze pozisyonda iken, kök apekslerinin normal konumlarında yer almasıdır (10,12).

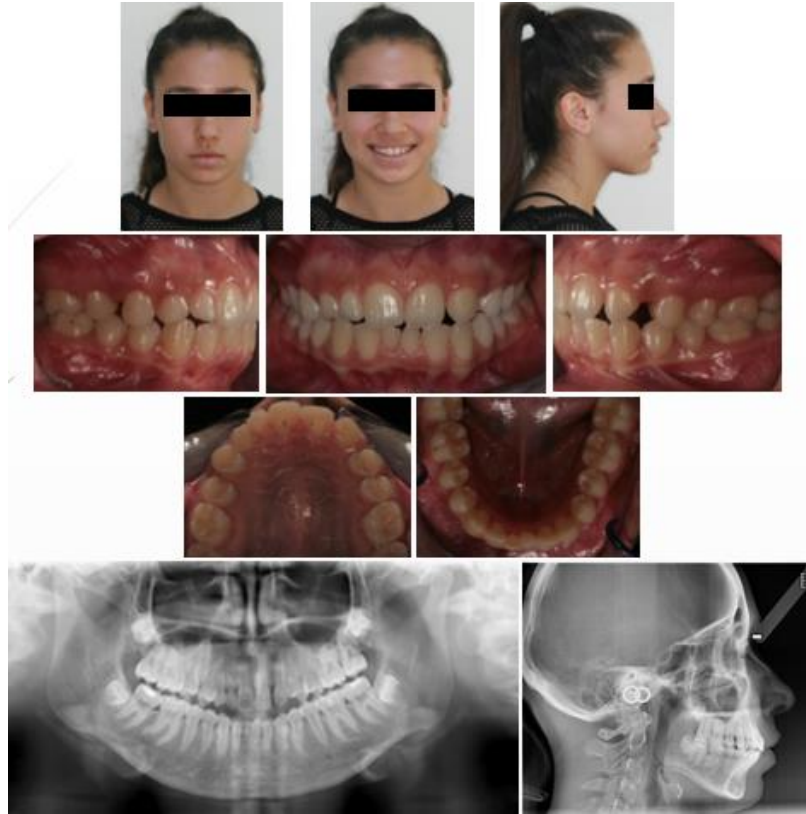
Transpozisyonların görülme prevalansı % 0.09 ile % 1.4 arasındadır. Transpozisyonlar, her iki cinsiyette de görülebilir. Her iki çenede de meydana gelebilen transpozisyonlar, daha sık olarak üst çenede gelişir. Çenelerde de unilateral veya bilateral gelişebilen transpozisyonlar, daha çok unilateral transpozisyon olarak tespit edilmiştir. Ayrıca unilateral transpozisyonların sol tarafta görülme sıklığı daha yüksektir (13-16).

Bu olgu sunumunun amacı; kanin-premolar diş transpozisyonu ile maksilla ve mandibulada kesici diş eksiklikleri bulunan hastanın ortodontik tedavisinin sunulmasıdır.

Olgu Sunumu

Ortodontik tedavi ihtiyacı ile kliniğimize başvuran kız hasta 15 yıl 9 ay kronolojik yaşa sahipti. Klinik muayenesinde; üst çenede tek taraflı gömülü kanin-birinci küçük azı dişi transpozisyonu, bilateral lateral diş eksikliği ile persiste süt lateral ve kanin dişleri saptandı. Alt çenede de unilateral kesici diş eksikliği, kama şeklinde santral kesici diş ile persiste süt kesici diş gözlenmiştir. İskeletsel Sınıf II olan hasta dişsel Sınıf I molar ve sol Sınıf II kanin ilişkisine sahipti (Şekil 1). Öncelikle CBCT görüntüleri değerlendirilen hastada herhangi bir kök rezorpsiyonu gözlenmemiş, gömülü kanin dişinin tam transpoze olduğu saptanmıştır. Ortodontik tedavisinde; üst çene için sağ kanin dişinin premolar dişler arasında sürdürülmesi, üst sol kanin dişinin mini vida destekli distalizasyonu ile lateral diş için implant boşluğu açılması planlandı. Alt çenede de; süt keser dişin çekilerek kama şeklindeki daimi keser dişe build up işlemi yapılması sonrası, kalan boşluğun kapatılmasına karar verildi.

Hastanın tedavisine üst çenenin braketlenmesi ve sol üst bölgeye mini vida uygulanması ile başlanmıştır. Üst çenede, sol arka bölgede ikinci premolar diş ile birinci molar diş arasına yerleştirilen mini vidadan indirekt ankraj sağlanarak kanin dişi distalizasyonu yapılmıştır. Alt çenenin braketlenmesi tedavinin ilerleyen aşamalarında gerçekleştirilmiştir. Bunun nedeni, alt çenede ortodontik açıdan problemlerin daha az şiddette olması ve bu sürede hasta konforu ile oral hijyenin korunmasının amaçlanmasıdır.



Şekil 1. Hastanın tedavi öncesi ortodontik kayıtları



Şekil 2. Hastanın tedavi sonrası ortodontik kayıtları

Tedavi boyunca hiçbir kuvvet uygulanmadan yerinde tutulan üst süt lateral diş, Bolton analizi ile belirlenen uygun daimi lateral diş boyutuna göre build-up yapılmıştır. Eksik üst sol lateral diş için yapılması planlanan implanta yeterli yer elde edildiğinde, sağlıklı kemik dokusu oluşumu için en az 5 ay beklenmiştir. İmplant uygulaması sonrası debonding işlemi gerçekleştirilmiştir. Hastanın ortodontik tedavisi 2 yıl 3 ayda tamamlanmıştır. Retansiyon için üst çenede dişli pekiştirme plağı, alt çenede lingual retainer kullanılmıştır.

Tartışma

Çeşitli araştırmalarda, transpozisyonların sıklıkla diğer dental anomaliler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu anomaliler;

- Maksiller lateral diş eksikliği,
- Küçük veya kama şeklinde (peg-shaped) maksiller lateral diş,
- Komşu dişlerde şiddetli rotasyon ve malpozisyonlar,
- Persiste süt dişi,
- Diğer dişlerde dilasasyon ve malformasyon şeklinde sıralanabilir (1,2,17-19).

Bizim hastamızda da bilateral maksiller lateral diş eksikliği ile persiste üst süt lateral ve kanin dişleri bulunmaktaydı. Ayrıca vakamızda bu anomalilerden farklı olarak alt çenede, santral diş eksikliği ile kama şeklinde santral diş ve persiste süt keser dişi saptanmıştı.

Transpozisyonlarının tedavisi ile ilgili farklı yaklaşımlar söz konusudur. Bunlar;

1. Transpoze dişlerin alınması ya da çekilmesi,
2. Transpoze dişin bulunduğu konumdan ortodontik tedavilerle yerine getirilmesi,
3. Transpoze dişlerin buldukları konumda bırakılması veya sürdürülmesi, ardından dişin estetik ve fonksiyon için uyumlandırılmasıdır. (20-24).

Shapira ve Kuftinec çalışmalarında, transpozisyonu düzeltmenin karmaşık bir tedavi yöntemi olduğunu, hem dişlerin hem de destekleyen çevresindeki yapıların zarar görebileceğini belirtmiştir (10). Peck ve Peck bu konu ile ilgili çalışmalarında, yalnızca tam olmayan transpozisyonların düzeltilmesini

önermiştir (24). Transpoze dişlerin yerine getirilerek yapılan tedavisinde, dişlerde kök hareketinin zorluğu nedeni ile kök rezorbsiyonu riski bulunmaktadır. Ayrıca bu şekildeki tedaviler daha uzun sürmektedir. Diş ve çevre dokularda tedavi sonunda hasar görülme ihtimali bulunduğu için tedavi sonucu, estetik ve fonksiyonel açıdan risklidir (10,21,22). Maksiller kanin birinci premolar diş transpozisyonu ile konjenital üst lateral diş eksikliği görülen olgularda; transpozisyonun düzeltilmeden bırakıldığı ve eksik lateral dişlerin yerine premolar dişler getirilerek kapanışın sağlandığı çalışmalar da mevcuttur. (25,26).

Lateral diş eksikliğinde tedavi seçenekleri olarak; ortodontik tedavi ile boşluk kapatma veya boşluk açma bulunmaktadır. Ortodontik olarak boşluk kapatıldığında; estetik ve fonksiyonel açıdan daha uyumlu kapanış elde etmek için eksik lateral diş yerine getirilen dişe restoratif tedavi yapılır. Ortodontik tedavi ile lateral diş yerinde boşluk açıldığında; rezin bağlı köprüler, implantlar veya ototransplantasyon uygulamaları ile estetik ve fonksiyonel açıdan problemler giderilir. Lateral diş eksikliğinde implant uygulamasının yapılabilmesi için hastada aktif kemik büyüme ve gelişiminin tamamlanmış olması gerekmektedir. Kızlarda yüz büyümesi genellikle 15 ila 16 yaşlarında tamamlanır Erkeklere göre büyüme gelişim kızlarda daha önde seyreder ve daha erken sona erer. Bu nedenle ortodontik tedavilerde ve implant uygulamalarında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (27-29).

Sonuç

Konjenital diş eksikliği ve transpozisyon bulunan hastaya yapılan ortodontik tedavi ile estetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir. Eksik maksiller lateral diş için implant yerleştirilmesi amacıyla yeterli yer kazanılarak hasta protetik tedaviye hazırlanmıştır.

Kaynaklar

1. Shapira, Y., Kuflinec, M.M. (2001). Maxillary tooth transpositions: characteristic features and accompanying dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 119(2), 127-34.
2. Peck, L., Peck, S., Attia, Y. (1993). Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis. *Angle Orthod*, 63(2), 99-109.
3. Endo, S., Sanpei, S., Ishida, R., Sanpei, S., Abe, R., & Endo, T. (2015). Association between third molar agenesis patterns and agenesis of other teeth in a Japanese orthodontic population. *Odontology*, 103(1), 89-96.
4. Hobkirk, J.A., Brook, A.H. (1980). The management of patients with severe hypodontia. *J Oral Rehabil J*, 7(4), 289-98.
5. Pinho, T., Tavares, P., Maciel, P., Pollmann, C.J.(2005). Developmental absence of maxillary lateral incisors in the Portuguese population. *Eur J Orthod*, 27(5), 443-9.
6. Fekonja, A. (2005). Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod*, 27(5), 457-60.
7. Altug-Atac, A.T., Erdem, D. (2007). Prevalence and distribution of dental anomalies in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 131, 510-4.
8. Stamatiou, J., Symons, A.L. (1991). Agensis of the permanent lateral incisor: distribution, number and sites. *J Clin Pediatr Dent*, 15(4), 244-6.
9. Boksman, L., Carson, B. (2006). Porcelain Veneer Restoration of Canine Lateralization in Congenitally Missing Lateral Incisors: An Aesthetic Challenge. *Oral Health*, 96(4), 58.
10. Shapira, Y., Kuflinec, M.M. (1989). Tooth transpositions--a review of the literature and treatment considerations. *Angle Orthod*, 59(4), 271-6.
11. Shapira, Y., Kuflinec, M.M. (1989). Maxillary canine-lateral incisor transposition-orthodontic management. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 95(5), 439-44.
12. Galvão, Mde, A., Cabral, A.C., Nishio, C., Capelli, Júnior, J. (2007). Orthodontic management of a transposed maxillary canine and lateral incisor. *J Clin Orthod*, 41(7), 377-81.
13. Hatzoudi, M., Papadopoulos, M.A. (2006). Prevalence of tooth transposition in Greek population. *Hellenic Orthodontic Review*, 9(1).

14. Onyiaso, C.O., Onyiaso, A.O. (2006). Occusial/Dental Anomalies found in a Random Sample of Nigerian Schoolchildren. *Oral Health Prev Dent*, 4(3).
15. Chattopadhyay, A., Srinivas, K. (1996). Transposition of teeth and genetic etiology. *Angle Orthod*, 66(2), 147- 52.
16. Joshi, M. R., & Bhatt, N. A. (1971). Canine transposition. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 31(1), 49-54.
17. Shapira, Y. (1980). Transposition of canines. *Journal of the American Dental Association* (1939), 100(5), 710-2.
18. Newman, G. V. (1977). Transposition: orthodontic treatment. *Journal of the American Dental Association* (1939), 94(3), 544-7.
19. Jarvinen, S. (1982). Mandibular incisor-canine transposition: a survey. *J Pedod*, 6, 159-63.
20. Ciarlantini, R., & Melsen, B. (2007). Maxillary tooth transposition: correct or accept?. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 132(3), 385-94.
21. Bocchieri, A., Braga, G. (2002). Correction of a bilateral maxillary canine-first premolar transposition in the late mixed dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 121(2), 120-8.
22. Laino, A., Cacciafesta, V., Martina, R. (2001). Treatment of tooth impaction and transposition with a segmented-arch technique. *J Clin Orthod*, 35(2), 79-86.
23. Kuroda, S., Kuroda, Y. (2005). Nonextraction treatment of upper canine: premolar transposition in an adult patient. *Angle Orthod*, 75(3), 472-7.
24. Peck, S., Peck, L. (1995). Classification of maxillary tooth transpositions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 107(5), 505-17.
25. Nestel, E., Walsh, J.S. (1988). Substitution of a transposed premolar for a congenitally absent lateral incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 93(5), 395-9.
26. Parker, W.S. (1990). Transposed premolars, canines, and lateral incisors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 97(5), 431-48.
27. Turpin, D.L. (2004). Treatment of missing lateral incisors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*, 125(2), 129.
28. Kaya, H., Tosun, T. ve Sandallı, P. (2001). Ortodontik ve İmplantolojik tedavi sonrası 4 yıllık takip sonuçları. *Diş Hekimliğinde Klinik*, 14, 144-9.
29. Winkler, S., Boberick, K. G., Braid, S., Wood, R., & Cari, M. J. (2008). Implant replacement of congenitally missing lateral incisors: a case report. *Journal of Oral Implantology*, 34(2), 115-8.

Presentation ID/Sunum No= 248

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Geriatrik Hasta Profilleri ve Dental Tedavilerinin Değerlendirilmesi: Pilot Çalışma

Asst. Prof. Dr. Gülbahar Erdinç¹

¹Karabük Üniveristesi Diş Hekimliği Fakültesi

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, hastaneye başvuran geriatrik hastaların popülasyonunun yaş gruplarına göre dağılımını, mevcut diş sayılarını ve yapılan dental tedavileri değerlendirmektir. Gereç ve Yöntem: 2021 Mart ayında Karabük Ağız Diş Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalar arasından 65 yaş ve üzeri olan hastalar belirlenmiştir. Hastalar yaş gruplarına göre 65-69 yaş, 70-74 yaş, 75-79 yaş ve 80 ve üzeri yaş olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Güncel panoramik radyografları mevcut olan hastaların mevcut diş sayıları değerlendirilmiş ve yaş gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Tüm 65 yaş üzeri hastalar için de yapılan dental tedaviler değerlendirilerek sınıflandırılmıştır. Bulgular: Yapılan tüm başvurular değerlendirildiğinde bir ay içinde toplam 7215 hasta başvurmuştur. Bu başvuruların yaklaşık %10'u geriatrik hastalardır. Elde edilen sonuçlarda yaş ilerledikçe hastaneye yapılan başvuru sayısının azaldığı görülmüştür. Başvurular cinsiyetlerle ilişkili olarak değerlendirildiğinde 80 yaş ve üzeri grup hariç diğer tüm gruplarda kadın hasta sayısının daha az olduğu görülmektedir. Hasta popülasyonu mevcut güncel panoramik radyografi olan hastalarla değerlendirilmiş ve bir profil oluşturulmuştur. 80 yaş ve üzeri grup dahil edilmeksizin yaş ilerledikçe hastaların mevcut diş sayıları azalmaktadır. Tüm geriatrik hastalar için yapılan tedaviler değerlendirildiğinde diş çekimi ve protez yapımı işlemlerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Sonuç: Yaştaki artışla birlikte daha radikal tedaviler tercih edilmektedir bu durum hastaların mevcut diş sayısının yaşın artışıyla birlikte azalmasıyla ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: geriatri, dental tedavi

Giriş

Geriatri ve Gerontoloji yaşlılık ile ilgili kullanılan terimlerdir. Geriatri, yaş sağlığı konusunu da içeren, yaşlılık bilimi olarak incelenir. Gerontoloji ise yaşlanma olayını konu eden ve yaşlanma fizyolojisiyle ilgilenen bir bilim dalıdır.¹ “Yaşlılık” sözlük anlamı olarak yaşlı olma, artmış yaşın etkilerini gösterme hali olarak tanımlanmaktadır.² Yaşlılık fiziksel, psikolojik ve sosyal boyut gibi farklı boyutlarda değerlendirilmelidir. Yaştaki kronolojik artışla fizyolojik boyut değerlendirilirken; algı, öğrenme, psikomotor, problem çözme ve kişilik özellikleri açısından insanın uyum sağlama kapasitesinin değişimiyle psikolojik boyutu değerlendirilebilir. Bir toplumda belirli yaş grubundan beklenen davranışlar ve toplumun o gruba verdiği değerler yaşlılığın sosyolojik boyutuna dikkat çekmektedir.³

Yaşlılıkla ilgili çalışmalarda yaşlılık tanımı ve sınıflaması yaşlılığın fizyolojik boyutu ile ilgilenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre psikogeriatrik yaşlılık dönemi 65 yaş ve üstü yaşlı, 85 yaş

ve üzeri ise çok yaşlı olarak belirtilmiştir. Gerontolojistler yaşlılığı 65-74 yaş arası genç yaşlı, 75-84 yaş arasını orta yaşlı ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) devri olarak sınıflamışlardır.^{4,5}

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 60 yaş üzeri insan sayısı 400 milyon olduğu bilinirken 2025 yılında bu sayının yaklaşık 840 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.⁶ Ülkemizde 1955 nüfus sayımında 65 yaş üzeri nüfusun toplam nüfusa oranı %3,4 tespit edilirken 2020'deki nüfus sayımında bu oran yaklaşık %9.5'e kadar ilerlemiştir. 2050 yılında ise bu oranın %20.8 olması beklenmektedir.⁷

Artan yaşlı nüfusun, sosyal, demografik ve ekonomik açıdan önem kazanması beklenmektedir. Kronik hastalıkların sıklığı ve insidansı da yaşla birlikte artış göstermektedir. Ağız içi enfeksiyonlar, ağız hijyeni ve kronik hastalıklar arasındaki bağlantılardan dolayı da bu hastaların dental tedavilerinin ve ağız bakımlarının iyi bir şekilde yapılması gerekmektedir.⁸

Yaşlanmayla orofasiyal bölgedeki değişimler multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Yaşlıların tedavilerini ve rutin kontrollerini yapan hekimler, hastalarını ağız sağlığına dikkat etmeleri konusunda uyarmalıdır. Yaşlanmayla birlikte ağız ve çevre dokularda birçok değişiklik meydana gelmektedir. Diş kayıpları, çürükler, dişlerde aşınma ve renklenme, kemik kayıpları ve hatalı restorasyonlar sert dokularda meydana gelen değişikliklerdir. Periodontal problemler, enfeksiyöz lezyonlar, anguler şelit, ağız kanserleri, ağız kuruluğu, ağız yanması ve protez kullanımına bağlı mukozal reaksiyonlar ise yaşla birlikte yumuşak dokularda yaygın olarak görülen değişikliklerdir.⁹

Yaşlı bireyler bilişsel fonksiyonlarının azalması, artrit, geçirilmiş kazalar ya da serebrovasküler atak gibi nedenlerle manüplasyon yeteneklerini önemli ölçüde yitirdiklerinden ağız hijyeni sağlamları kolay değildir. Bu nedenle de hem yaşla birlikte fizyolojik olarak görülen etkiler hem de yetersiz ağız hijyeni nedeniyle periodontal ve estetik sorunlar görülebilir.^{10,11} Bu çalışmanın amacı, hastaneye başvuran geriatrik hasta popülasyonunun yaş gruplarına göre dağılımını, mevcut diş sayılarını ve yapılan dental tedavileri değerlendirmektir.

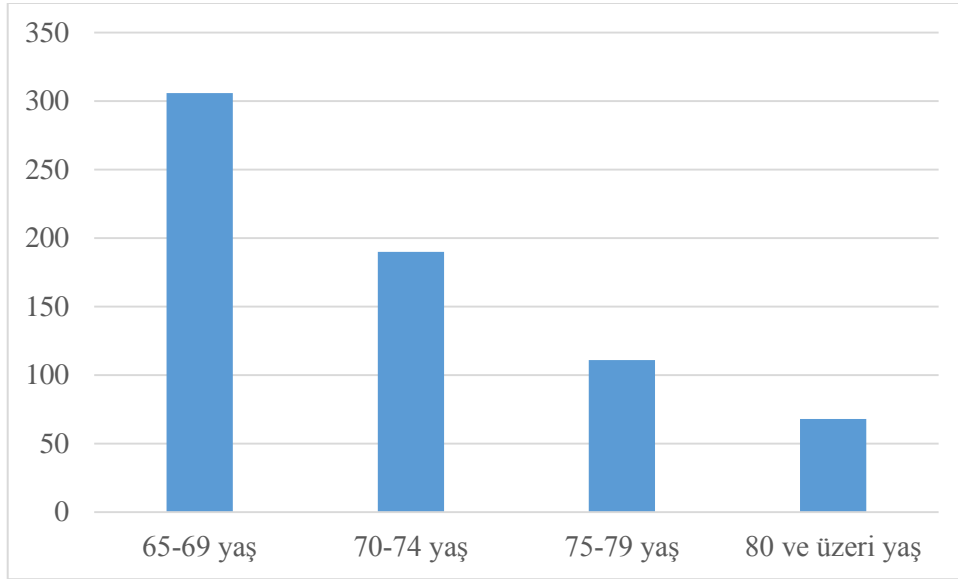
Gereç ve yöntem

Çalışma protokolü Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar No: 2021/467) tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmada 2021 Mart ayında Karabük Ağız Diş Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmada hastanemizde kullanılan ve hastaların yaş, cinsiyet gibi bilgilerinin yanı sıra röntgen bilgilerinin de elektronik ortamda depolanmasını sağlayan yazılımın veri tabanı kullanılmıştır. Veri tabanına göre 2021 Mart ayında hastaneye giriş yapan toplam hasta sayısı belirlenmiş ve bu hastaların kaçının geriatrik hasta olduğuna bakılmıştır. Hastalar yaş grubu ve cinsiyetlerine göre kategorize edilmiştir. Bu hastalardan da son bir yıl içinde panoramik radyograf kayıtları olan hastalar diş sayılarını değerlendirme de kullanılmıştır. Tüm hastaların panoramik radyografları değerlendirilerek hastaların mevcut diş sayıları hesaplanmıştır. Ayrıca tüm 65 yaş üzeri hastalarda yaş grubuna bakılmaksızın hasta dosyaları tek tek incelenerek yapılan işlemleri değerlendirilmiştir. Değerlendirilen işlemler simantasyon, çekim, kanal, periodontal işlemler, dolgu, protez tamiri ve sabit/ hareketli protez yapımı olarak sınıflandırılmıştır.

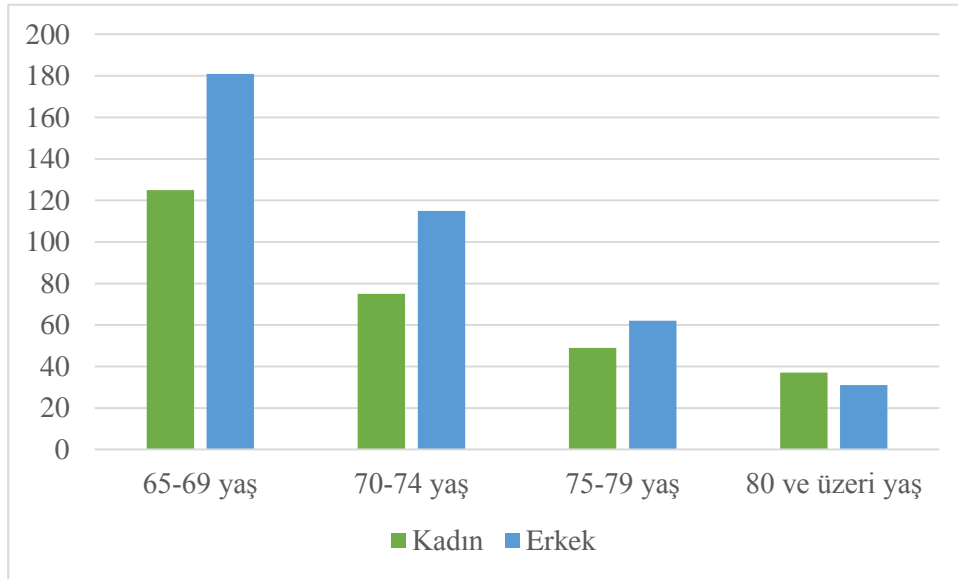
Bulgular

Yapılan tüm başvurular değerlendirildiğinde bir ay içinde 7215 hasta başvurduğu görülmüştür. Bu başvuruların yaklaşık %10'u geriatrik hastadır. Elde edilen sonuçlarda yaş ilerledikçe başvuru sayısının azaldığı saptanmıştır (Grafik 1). Başvurular cinsiyetlerle ilişkili olarak değerlendirildiğinde 80 yaş ve üzeri grup hariç diğer tüm gruplarda kadın hasta sayısının erkek hasta sayısına göre daha az olduğu görülmektedir (Grafik 2). Hasta popülasyonu mevcut güncel panoramik radyografi olan hastalarla değerlendirilmiş ve bir profil oluşturulmuştur. Panoramik radyograflardan elde edilen değerler doğrultusunda yaş gruplarına göre ortalama diş sayıları 65-69 yaş:14.5, 70-74 yaş:12, 75-79 yaş:9.2 ve 80 ve üzeri yaş:11 diş şeklindedir. 80 yaş ve üzeri grup dahil edilmeksizin yaş ilerledikçe hastaların mevcut diş sayılarının azaldığı gözlemlenmiştir (Grafik3). Yaş grupları göz ardı edilerek güncel radyografları olan hastalar değerlendirildiğinde total dişsizlik yaklaşık %13 oranında tespit edilmiştir. Hastaların mevcut diş sayılarına göre yüzdeleri değerlendirildiğinde; 0-4 diş sahibi olanlar %26, 5-9 diş

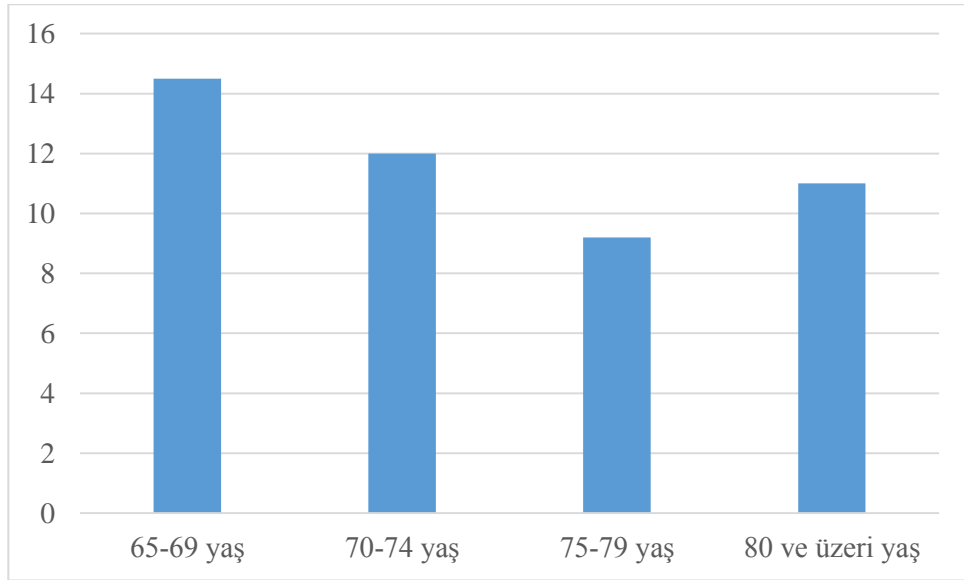
sahip olanlar %12, 10-14 dişe sahip olanlar %18, 15-19 dişe sahip olanlar %15, 20 ve üzeri dişe sahip olanlar %29 oranındadır (Grafik 4). Tüm geriatik hastalar için yapılan dental tedaviler değerlendirildiğinde diş çekimi ve protez yapımı işlemlerinin yüzde olarak ön plana çıktığı görülmektedir (Grafik 5).



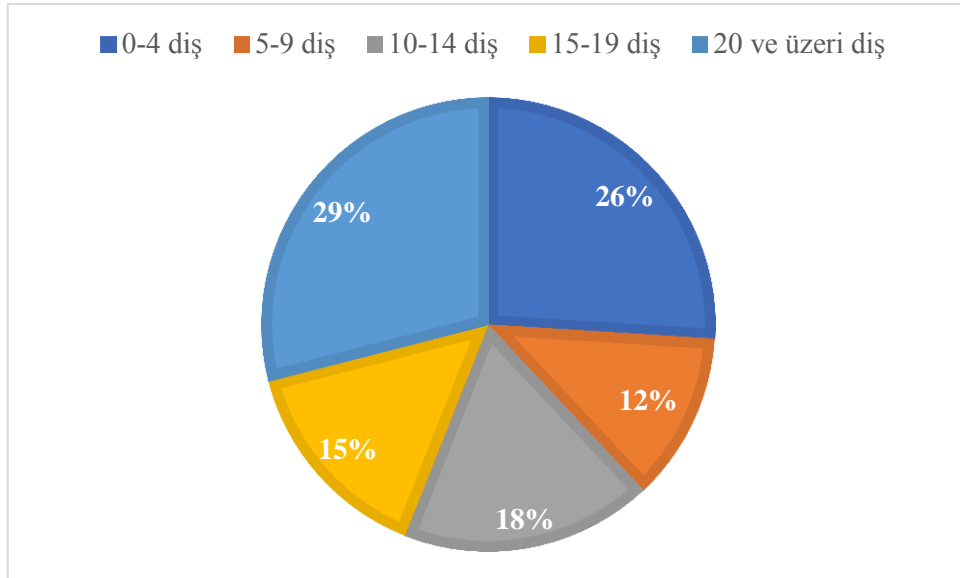
Grafik 1. 2021 Mart ayında yapılan başvuruların 65 yaş üzeri gruplardaki dağılımı



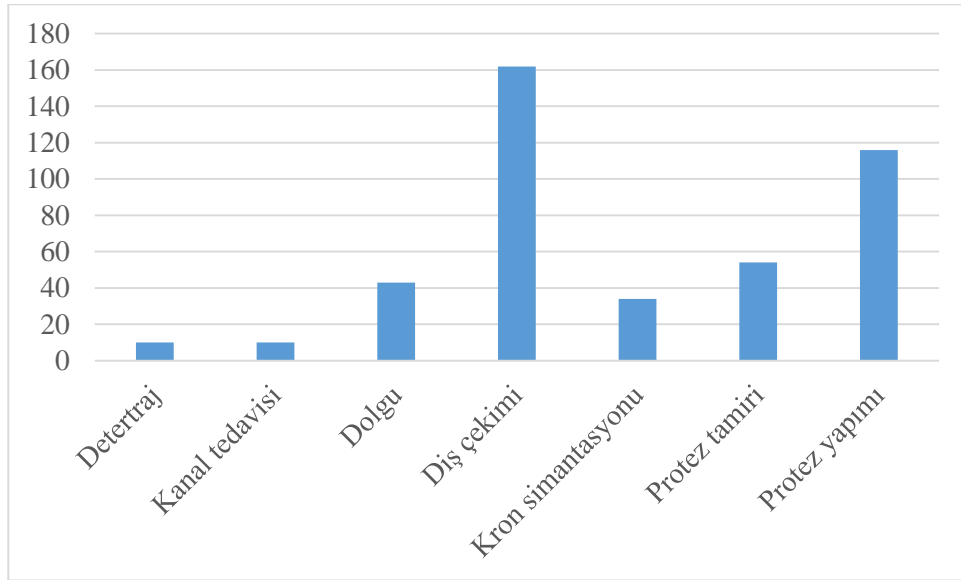
Grafik 2. 2021 mart ayında yapılan başvuruların 65 yaş üzeri gruplarda cinsiyetlere göre dağılımı



Grafik 3. Panoramik radyograflar ile saptanan mevcut diş sayılarının yaş gruplarına göre dağılımı



Grafik 4. Hastaların mevcut diş sayılarına göre yüzdeleri



Grafik 5. Tüm 65 yaş üzeri hastalar için yapılan dental tedavilerin işlem türlerine göre dağılımı

Tartışma

Çalışmadan elde edilen veriler sınırlı süre ve sınırlı hasta sayısı nedeniyle seçilen hasta grubunu tam olarak temsil etmeyebilir. Çalışmanın limitasyonlarından biri de çalışmanın Covid-19 pandemisi döneminde yapılmış olmasıdır, bu dönemde yapılan hasta başvuruları ve işlemler önceki dönemlere göre önemli düzeyde düşüş göstermiştir. Çalışmada tüm hastaların güncel panoramik radyografların mevcut olmaması da çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Hasta başvuruları cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde hastaların %58'inin erkek %42'sinin ise kadın olduğu saptanmıştır. Bu oran TÜİK verilerinden farklı sonuç vermiştir. 2020 TÜİK verileri değerlendirildiğinde 65 yaş üzeri bireylerde erkeklerin kadınlardan daha fazla sayıda olduğu belirtilmiştir. Bu veriler ile hastaneye yapılan başvurular farklıdır. Bunun nedeni hasta popülasyonunun yetersiz olması ya da kadın hastaların daha iyi bir ağız hijyenine sahip olması ve dental tedaviler için hastanelere daha başvurmasıyla açıklanabilir.

İlerleyen yaşla birlikte hasta başvuruları azalmaktadır. Bunun nedeni ilerleyen yaş ile toplumda da kişi sayısının azalması ve yaşlılıkla birlikte fiziksel kısıtlılıkların oluşmasıyla sağlık kurumlarına ulaşmadaki güçlükler olabilir. Huzur evi gibi yaşlıların bir arada bulunduğu kurumlarda rutin diş hekimi muayeneleri yapılarak da bu sorunların önüne geçilebilir. Ülkemizde yatağa bağımlı hastalar için de evde bakım hizmetleri sunulmakta ve hem ileri yaşta hem de fiziksel olarak kısıtlı kişilerin dental işlemleri yapılabilmektedir.

Yaşlılıkla birlikte diş kaybının da arttığı bilinmektedir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında Yunanistan'da yaşlı bakım evlerinde yapılan bir çalışmada total dişsizlik %64¹², İspanya'da %43¹³ ve İtalya'da ise %59,8¹⁴ olarak saptanmıştır. Türkiye'de yürütülen bir çalışmaya bakıldığında ise 65-74 yaş arası bireylerin %58,3'ünün, 75 yaş ve üzeri bireylerin de %71,5'inin dişsiz olduğunu gösterilmiştir.¹⁵ Eren ve ark. geriatric bireylerde yaptıkları çalışma sonucunda bireylerde var olan diş sayısı açısından değerlendirme yapıldığında; erkeklerin yaklaşık %35'inin, kadınların ise %43'ünün tam dişsiz olduğunu belirlemişlerdir.¹⁶ Bizim çalışmamızın sonucunda ise total dişsizlik oranının %13 olduğu gözlenmiştir. Diğer çalışmalara göre total dişsizlik oranının düşük çıkmasının nedeni hasta popülasyonunun yetersizliği ve dişsizlik değerlendirmesinin yalnızca radyograflardan yapılması ve hekimlerin genelde total dişsiz hastalardan radyograf almamalarından kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına yakın şekilde Kırıkkale Üniversitesi'nde 65 yaş üstü 94 erkek 121 kadın olmak üzere toplam 215 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada bu hastaların %11,6'sının her iki çene tam dişsiz olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kadınların ve eğitim seviyesi düşük olanların kayda değer şekilde risk grubu olduğu bulunmuştur.¹⁷

Gökalp ve ark. yaşları 65-74 arasında değişen ve Türkiye'nin farklı illerinden seçilen hastalar üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda, tam dişsizlik halinin %48 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Tam dişsizlik halinin; kadınlarda, eğitim seviyesi düşük olanlarda, sağlık güvencesi olmayıp hiç diş hekimine gitmemiş kişilerde ve kırsal kesimde yaşayanlarda daha fazla olduğunu saptamışlardır.¹⁸ Ünlüer ve ark. ise huzurevinde kalan yaşlı bireylerde yapmış olduğu araştırmada, dişsizlik oranı %67,4 olarak bulmuşlardır.¹⁹

Çalışmamızın sonucunda hastaların mevcut diş sayılarına göre yüzdeleri değerlendirildiğinde; 0-4 diş sahip olanlar %26, 5-9 diş sahip olanlar %12, 10-14 diş sahip olanlar %18, 15-19 diş sahip olanlar %15, 20 ve üzeri diş sahip olanlar %29 oranındadır. Danimarka'da 65-74 yaşları arasındaki 2000 kişiyi içeren bir araştırmada, bireylerin %40'ının 20 veya daha fazla dişi olduğu belirlenmiştir. Oranın bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre bu derece yüksek olması hastaların daha iyi bir ağız bakımı yapmaları ve düzenli olarak diş hekimine kontrole gitmeleri ile açıklanabilir.²⁰

Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda hastaların diş sayılarının daha düşük olduğunu görmekteyiz. Gökalp ve ark. ağızda 21 dişten fazla sayıda diş bulunan yani fonksiyonel dentisyonu olan hastaların oranı %12,4 olarak bildirmişlerdir.¹⁸ Eren ve ark yaptıkları çalışma sonucunda araştırmaya dahil edilen hastaların mevcut diş sayıları ile ilgili şu verilere ulaşmışlardır: bireylerin %16'sı 1-4 diş, %25'i 5-15 diş, %19'u 15'ten daha fazla diş sahibidir.¹⁶ Ünlüer ve ark. ise yapmış olduğu araştırmada en az 20 diş bulunan bireylerin oranı %7,3 olarak bildirmişlerdir.¹⁹

Hastalara yapılan tedaviler değerlendirildiğinde diş çekimi ve protez yapımının ön plana çıktığı görülmüştür. Eren ve ark. çalışmamıza benzer şekilde tedavilerin genelde dolgu, çekim ve protez revizyonu olması nedeniyle, koruyucu diş hekimliği girişimlerine pek yer verilmediği belirtilmiştir.¹⁶ Karadayı ve ark. yaşla birlikte kanal tedavisi insidansının azaldığını göstermişlerdir. Bu durumun sebebinin de yaşla birlikte ağızdaki diş sayısının azalması olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰

Geriatrik hastalar mümkün olan en basit, kullanımı en kolay, en ekonomik protez tipi ile tedavi edilmeli, tedaviye karar verirken kişinin sistemik ve kronik hastalıkları göz önüne alınmalıdır.²¹ Yaşlı hastalarda diş kaybının çok olmasından dolayı tedavide daha çok tam protez olmak üzere sabit ve hareketli bölümlü protezler, kantilever uzantılı sabit protezler, diş üstü ve implant üstü overdenture protezler tercih edilmektedir.²¹ Yapılan çalışmalar da göstermektedir ki sabit ya da hareketli fark etmeksizin hastaların protez kullanıyor olması yaşam kalitelerini arttırmaktadır.²²

Artan ileri yaş popülasyonu ile birlikte geriatrik dental tedavilerin önemi artmaktadır. Bu tarz hastaların tedavisi temelde prensip olarak genç hastalarla aynıdır ancak hastaların ileri yaşları dolayısıyla mevcut kronik rahatsızlıkları, fiziksel ve psikolojik kısıtlamaları olabilir. Bu nedenle tedavi planı bu durumlar göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Ayrıca sağlık hizmet programları hazırlanırken geriatrik hastalar için evde bakım hizmetleri ya da mobil hizmet verebilen ekiplerin olması da önem arz etmektedir.

Sonuç

Çalışmada hastaneye yapılan başvurular üzerinden geriatrik hastaların profilleri, mevcut diş sayıları ve yapılan işlem türleri incelenmiştir. Yaştaki artışla birlikte tedavilerin daha çok çekim ve protez üzerinden ilerlediği gözlenmiştir. Bu durum hastaların mevcut diş sayılarının yaşın artışıyla birlikte azalması ve ileri yaşla birlikte kronik hastalıkların artışıyla enfeksiyöz durumların azaltılması için çekim gibi daha radikal işlemlerin tercih edilmesiyle ilişkilendirilebilir.

Kaynaklar

1. Güler Ç. Yaşlılıkta tanımlar ve yaşlılık üzerine söylenenler. Türk Geriatri Dergisi. 1998;1(2):105.
2. Duyar İ. Eds: Mas R, Işık AT, Karan MA, Beğen T, Akman Ş, Ünal T. Bölüm 1: Gerontolojinin Temelleri In: Geriatri. ed. Ankara:TGV; 2008:9-19.
3. Birren JE The Psychology of Aging, Prentice Hall, Inc. New Jersey. 1982.

4. WHO. 1972. Psychogeriatric, report of a WHO Scientific Group, Technical Reports Series 507, Geneva. Cited in Davise AM. *Epidemiology* 185; 14(1):9-21.
5. WHO. 1984. The uses of epidemiology in the study of the elderly. WHO, Technical Reports Series 706, Geneva:8-9.
6. WHO. 2002. Active Ageing: A Policy Frame Work.
7. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2020-37210>.
8. Beğer T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. *Klinik gelişim*. 2012;25(3):1-3.
9. Özkan G, Kanlı A. Ağız ortamında yaşlanma ile birlikte görülen değişimler. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 46.3:68-78.
10. Karadayı A, Baştürk F, Türkaydın D, Kamalı SG, Bakırcı T, & Öveçoğlu HS. Üniversite hastanesine geriatric hasta başvuruları ve endodontik tedavi insidanslarının incelenmesi. *European Journal of Research in Dentistry*. 2019;3(2):103-8.
11. Murray PE, Stanley HR, Matthews JB, Sloan AJ, Smith AJ. Age-related odontometric changes of human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93:474-82.
12. Tobias K, Scannapieco FA. The epidemiology, consequences and management of periodontal disease in older adults. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:26-33.
13. Spanish Geriatric Oral Health Research Group. Oral health issues of Spanish adults aged 65 and over. *Int Dent J*. 2001;51:228-34.
14. Angelillo IF, Sagliocco G, Hendricks SJ, Villari P. Tooth loss and dental caries in institutionalized elderly in Italy. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1990;18:216-18.
15. Arpak MN, Paksoy CS, Ereş G. 65 ve daha ileri yaşa sahip bireylerde ağız ve diş sağlığı, sosyoekonomik faktörler ve dental veriler. *Ankara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*. 1990; 17(2):245-9.
16. Eren G, Köse T, Atilla G. Yaşlı bireylerde periodontal durumun belirlenmesi ve bu bireylerin ağız bakımı alışkanlıkları. *SÜ Dişhek Fak Derg*. 2011;20:84-94.
17. Nalçacı R, Erdemir E, Baran İ. Evaluation of the oral health status of the people aged 65 years and over living in near rural district of Middle Anatolia, Turkey. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2007;45:55-64.
18. Gökalp S, Doğan GB. Türkiye ağız-diş sağlığı profili 2004, 2nd ed. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 2009;29-30.
19. Ünlüer Ş, Gökalp S, Doğan GB. Oral health status of the elderly in a residential home in Turkey. *Gerodontology*. 2007;24:22-9.
20. Christensen LB, Petersen PE, Krusturp U, Kjoller M. Selfreported oral hygiene practices among adults in Denmark. *Community Dent Health*. 2003;20:229-35.
21. Özcan A, Nalbant L, Nalbant AD. Geriatrikte Protetik Yaklaşımlar. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*. 2012;6(3):1267-75.
22. John MT, Slade G., Szentpetery A, Setz JM. Oral health-related quality of life in patients treated with fixed, removable, and complete dentures 1 month and 6 to 12 months after treatment. *Int. J. Prosthodont*. 2004;17:50311.

Presentation ID/Sunum No= 261

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İlacı Bağlı Diş Eti Büyümesi Bulunan Bireyde Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Periodontal Dokular Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi:Olgu Sunumu

Researcher Nichal Salı¹ , Researcher Muhammet Burak Yavuz¹ , Researcher Nahal Delfazay Baher¹ , Assoc. Prof. Dr. Arzu Beklen¹

Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı¹

Özet

Diş eti boyutlarındaki artış ve yapısında gözlenen değişimler diş eti büyümeleri olarak adlandırılmaktadır. Çeşitli sebepleri olmakla birlikte, sıklıkla sistemik hastalıklara ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak meydana gelmektedir. Büyümüş diş etleri, ağızda meydana geldiği bölge itibarıyla estetik kaygı oluşturarak bireylerin sosyal hayatını ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Fakat daha da önemlisi kişinin diş kayıplarına varan ciddi sorunlar yaşamasına neden olur. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalına diş eti büyümesi şikayeti ile başvuru yapan 55 yaşındaki erkek hasta incelenmektedir. Alınan anamnez sonucu, hastanın kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 2019 yılında böbrek transplantasyonu gerçekleştirildiği, iki adet kalça protezi taşıdığı ve hipertansiyon ile diyabet rahatsızlıklarının olduğu kaydedildi. Sistemik durumuna bağlı olmak üzere yedi farklı ilaç kullanmakla beraber, diş eti büyümesi ile ilgili olarak dikkatimizi çeken ilaçlar amlodipine etken maddeli kalsiyum kanal blokörü ve siklosporin etken maddeli immünmodülatördü. Hastanın hekimi ile yapılan konsültasyon neticesinde amlodipine etken maddeli ilacı, başka bir ilaç ile değiştirildi. Ancak, siklosporin etken maddeli immünmodülatör, aynı kategorideki diğer ilaçların hastada yaptığı yan etkilerden dolayı değiştirilemedi. Hastaya cerrahi olmayan ve diş çevresindeki eklemlerin uzaklaştırılması temeline dayanan periodontal tedavi uygulandı. Oral hijyenin tüm aşamaları hastaya tek tek açıklanıp, bu aşamaları etkin bir şekilde uygulaması sağlandı. Takibinde düzenli olarak hasta kontrollere çağrıldı. Sonuç: Hasta her ne kadar diş eti büyümesi yapan etken maddeye sahip bir ilacı kullanmaya devam etse de, etkin periodontal tedavi ve uygun oral hijyen yönlendirmelerinin yanı sıra düzenli takip sayesinde periodontal dokular, sağlığına ve yaşam kalitesini etkileyen estetiği ise istenilen seviyeye kavuşmuştur. Amaç: Hastalarda detaylı anamnez, konsültasyonun ve hastalıkların etiyojisine göre yapılan tedavinin önemine dikkat çekmek, düzenli olarak sağlanan doğru oral hijyen uygulaması ile hasta takibinin gerekliliğini vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: Diş Eti Büyümesi, Periodontal Tedavi, Oral Hijyen Uygulamaları

Abstract

The increase in gum size and changes in its structure are called gingival enlargement. Although there are various reasons, an increase in gum size may occur depending on systemic diseases and the drugs used. Enlarged gums can negatively affect the social life and quality of the individuals life by creating

aesthetic anxiety due to the region in which they occur in the mouth. In addition, it causes the person to not be able to perform oral hygiene practices, and ultimately it can lead to serious consequences, including tooth loss with additional periodontal problems. In our study, a 55-year-old male patient who applied to Eskişehir Osmangazi University Faculty of Dentistry Department of Periodontology with the complaint of gum enlargement. As the anamnesis taken, it was noted that our patient underwent kidney transplantation in 2019 due to chronic kidney failure, had two hip prostheses, and had hypertension and diabetes. Although our patient uses 7 different drugs depending on his systemic condition, the drugs that drawing our attention was the once regarding gingival enlargement; an immunomodulator with active agent cyclosporine and calcium channel blocker with active agent amlodipine. As a result of the consultation with the patient's physician, the active agent drug amlodipine was changed to another drug. However, the immunomodulator with cyclosporine active agent could not be changed due to the side effects of other drugs in the same category on the patient. Periodontal treatment was applied to the patient, based on the removal of non-surgical attachments around the tooth. All stages of oral hygiene were explained to the patient one by one, and these stages were implemented effectively. The patient was regularly called for follow-up visits. Conclusion: Although the patient continues to use a drug with an active substance that causes gingival growth, effective periodontal treatment and appropriate oral hygiene instructions, as well as regular follow-up, have achieved periodontal tissue health and aesthetics that affect the quality of life. Purpose: To draw attention to the importance of detailed anamnesis, consultation and treatment according to the etiology of the diseases, and to emphasize the necessity of patient follow-up with regular oral hygiene practice.

Keywords: Gingival Growth, Periodontal Treatment, Oral Hygiene Applications

Giriş

Dişlerin temas noktalarının apikalinde kalan alanları dolduran, dişleri sıkı bir şekilde çevreleyen genelde gül kuruşu rengi ile kabul gören ve dişlerin üzerinde bıçak sırtına benzer şekilde sonlanan diş etleri sağlıklı diş eti olarak değerlendirilmektedir. Diş eti boyutlarında yaşanan artış ve kontur değişiklikleri ise diş eti büyümesi olarak tanımlanmaktadır¹. Bu tanım genel bir terimdir ve diş etinde meydana gelen değişimin herhangi bir etiyolojik nedenini veya histopatolojik farklılaşmasını belirtmemekte, aksine sadece klinik durumu tariflemektedir.

Diş etinde büyümeye neden olan bir çok faktör tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlisi bireylerin kullandıkları ilaçlardır². Çeşitli sistemik rahatsızlıklar için kullanılan bazı ilaçların yan etki olarak diş etlerinde büyümeye neden olduğu saptanmış ve ilaca bağlı diş eti büyümesinin gelişebilmesi için ilacın en azından 3 aydır kullanılıyor olmasının gerekliliği rapor edilmiştir²⁻⁴. İlaça bağlı diş eti büyümesi yapan ilaçlar 3 gruba ayrılmaktadır: 1) antikonvülsanlar, 2) kalsiyum kanal blokerleri ve 3) İmmünsüpresanlar⁵. Bu ilaçların primer etki alanları ve farmakolojik etkileri farklı olmasına rağmen, diş eti bağ dokusu üzerinde benzer klinik, histolojik ve patolojik etkiler oluşturmaktadırlar⁶⁻⁸. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular ilaca bağlı diş eti büyümesinin multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğunu kanıtlamaktadır³. Üç ayrı kategorideki ilacın aynı yan etkiyi gösterebilmesini açıklayan en önemli noktalardan biri, bu ilaçların kalsiyum ve sodyum iyon akışı üzerinde etkili olmalarıdır^{9, 10}. Bazı çalışmalarda bireylerdeki farklı fibroblast fenotiplerinin insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkili olabileceği ve böylece diş eti büyümelerinde genetik yatkınlığın görülebileceği kanıtlanmıştır. Transplantasyon yapılan hastalardan doku tipi HLA-B37 olanlarda şiddetli diş eti büyümesi görülürken, HLA-DR1 pozitif hastalarda bunun tersi kanıtlanmıştır^{8, 10, 11}. Bu bulgulara ek olarak siklosporin A'nın (CsA) diş eti fibroblastlarının yüzeyindeki epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerinin sayısını etkileyerek, büyüme faktörünün hücresel cevabını arttırdığı saptanmıştır¹². Ayrıca ilaca bağlı diş eti büyümelerinde fibroblastların, büyük çoğunlukla kollojen olmak üzere protein sentez seviyelerinde artış gözlemlendiğini yada hücre proliferasyonu ve apoptozis arasındaki denge değişiminin etkilendiğini kanıtlayan çalışmalarda mevcuttur¹³.

Diş eti büyüme şiddeti bireyler arasında veya ağız içerisindeki bölgeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Büyüme genellikle alt ve üst çene, ön dişlerin ön yüzelerindeki dişler arası bölgede ağrısız küçük odaklar şeklinde başlar ve ilacın kullanım süresine bağlı olarak zamanla diş sararı tüm diş etini etkileyebilecek boyuta gelebilir³. Bazı ileri vakalarda büyüme dişlerin ön yüzelerini kaplayacak kadar yayılarak bireyin çiğneme ve konuşma fonksiyonlarını engelleyecek boyutlara

ulaşabilir. Beslenmeyi de güçleştirerek bireyi vücut sağlığı açısından da olumsuz etkilemenin yanı sıra bireyde oral enfeksiyonların, çürüklerin, diğer periodontal hastalıkların ve kişiye çok rahatsız eden estetik sorunların oluşmasına yol açmaktadır^{5, 14}. Diş eti büyümeleri enflamasyondan etkilenmediği sürece kanama eğilimi göstermeyen, sıkı, fibrotik yapıda ve soluk pembe renkli lezyonlar olarak izlenmektedir. Fakat büyümelerin, oral hijyen uygulama sıklığı ve kötü ağız hijyeninin diş etlerinde yol açtığı enflamasyon derecesi ile orantılı olduğu da tespit edilmiştir. Plak kontrolü güçleştiğinde ilaca bağlı büyümeler genellikle sekonder olarak enflamatuvar süreçten etkilenmektedirler. Lezyonların lobüler yapısı değişerek kanamaya meyilli bir hal alırken, lezyonlarda kırmızı veya morumsu-kırmızı renk değişimleri meydana gelmektedir. Enflame dokulardaki fibroblastların sağlıklı dokulara göre daha aktif olup, dolaşımdaki ilaç etkenine verilen cevabı büyüme lehine etkileyerek büyümenin enflamasyona bağlı olarak arttığı düşünölmektedir. Dişsiz bölgelerde diş eti büyümesinin görölmemesi, mikrobiyal dental plağın büyümeler üzerindeki etkisini desteklemektedir¹¹.

Ayrıca siklosporin tedavisi sonrası erkeklerde diş eti büyümesi oluşma riskinin kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiřtir¹⁵. Kalsiyum kanal blokörü kullanan erkeklerde ise diş eti büyümesi görölme riskinin kadınlara göre 3 kat fazla olduğu bulunmuřtur¹⁶. Diş eti büyümesini etkileyen risk faktörlerine bakıldığında ilacın kullanım süresi ve ilacın dozu, bireyin yaşı, cinsiyeti ve genetik yatkınlığı gibi faktörler yer almaktadır³. İlaça bağlı diş eti büyümesinin başlaması için, başlangıç ilaç konsantrasyonunun da önemli olduğu belirlenmiştir. İlaç ya da ilacın metabolitlerinin belli bir konsantrasyon eşik değerine ulaştığında diş eti fibroblastlarının aktiflendiği, ancak bu eşik değerinin üzerindeki ilaç düzeylerinin büyümenin şiddetini arttırmadığı gözlemlenmiřtir¹⁷.

Bu olgu sunumunun amacı, kullandığı ilaçlara bağlı diş eti büyümesi gelişen hastaya başlangıç periodontal tedavi uygulanması ve oral hijyen eğitimi verilmesi sonrası, düzenli takip ile hastada hem fonksiyonel hemde estetik açıdan oral sağlığın elde edilmesidir.

Olgu

Diş etlerinde meydana gelen şişlik ve kanamalar sonucu ağız kokusu ve estetik göröntüsündeki şikayetleri nedeniyle Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Faköltesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran 55 yaşındaki erkek hastaya yapılan klinik ve radyografik muayene sonucu hastada diş eti büyümesi olduğu tespit edildi. Hastadan alınan detaylı anamnez sonucu, hastaya kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 2019 yılı ocak ayında böbrek transplantasyonu yapıldığı ayrıca hastanın hipertansiyon ve diyabetinin olduğu öğrenildi. Hastamızın bu sağlık sorunları nedeniyle yedi farklı ilaç kullandığı belirlendi. Bu ilaçlar arasında diş hekimliğinde yan etki olarak sıklıkla diş eti büyümesi yaptığı bilinen siklosporin etken maddeli bir immünmodölatör ajan ile amlodipin etken maddeli bir kalsiyum kanal blokörü bulunduğu ve bu iki ilacın birbiri üzerinde sinerjik etki oluşturarak diş eti büyümesini daha da arttırdığı tespit edildi. Böyle bir durumda ilaca bağlı diş eti büyümelerinin en etkin tedavi şeklinin eğer mümkünse ilacın değiştirilmesi ya da kesilmesi olduğu bilindiğinden, yapılması planlanan tedavi kapsamında hastanın uygunluğu ve mümkünse diş eti büyümesine neden olan ilaçların değiştirilmesi ve hasta adına en uygun ilacın belirlenmesi için hasta doktoruna konsölte edildi. Ayrıca hastanın eskiden dişlerini günde 1 defa fırçaladığı fakat diş etlerindeki kanamalar nedeniyle fırçalamayı bıraktığı, ve de hiçbir zaman diş ipi yada arayüz fırçası gibi ek oral hijyen ajanları kullanmadığı öğrenildi.



Resim 1: Hastanın başlangıç ağız içi görüntüsü

Hastanın konsültasyon sonrası amlodipin etken maddeli kalsiyum kanal blokerü, doksazosin mesilat etken maddeli bir ilaç ile değiştirildi. Fakat daha önceden kullanılan immünmodülatör ajan grubundaki farklı iki ilacın hastada başka ciddi sistemik sorunlara neden olduğu, bu sebeple bu kategorideki ilacın değişmeyeceği tarafımıza iletildi. Hasta sabah iki, akşam iki olmak üzere günde dört defa siklosporin içerikli immünmodülatör ilacın kullanımına devam etmektedir.

Öncelikle hastaya uygulanması planlanan ve periodontal tedavinin ilk basamağı olan yüzeysel eklentilerin ve diş taşlarının temizliği (detertraj) ile kök düzlemesi-kazıma (küretaj) işlemleri hakkında bilgi verildi. İmzalı onamı ve izni alınan hastanın ağız içi başlangıç fotoğrafları çekildi (Resim 1). İlk seansta detertraj işlemi yapılan hastaya ayrıca yeterli sürede ve doğru şekilde fırçalamayı nasıl yapması gerektiği ağız modeli üzerinde detaylı olarak anlatıldı. Günde en az iki defa fırçalama yapması, uygun boyut ve kıl yapısında yumuşak bir fırça kullanması önerildi ve hasta on gün sonrasına tekrar çağırıldı.



Resim 2: İkinci seansa başlamadan önce hastadan alınan ağız içi görüntüleri

İkinci seansa başlamadan önce hastanın ağız hijyeni gözden geçirildi ve uygulamadaki eksiklikler belirlenerek hijyen eğitimi tekrar edildi (Resim 2). Üst çene sağ bölgeden başlanarak lokal anestezi altında kök yüzeyi ve diş çevresi etrafındaki alanda kazıma yapmak amacıyla özel olarak üretilen el aletleri kullanılarak küretaj işlemi yapıldı. Bu işlem ile diş ve diş etleri arasındaki patolojik alana yerleştirilen el aletleri yardımıyla bölgedeki enflamasyonlu dokuların, plak ve subgingival diş taşlarının uzaklaştırılması sağlandı. Daha sonraki seanlarda aynı işlem alt çeneye uygulandı. Böylece ağız içinde bölge bölge, her alanın enflame dokulardan temizlenmesi sağlandı. İşlem yapılan bölgelerin ve oral hijyenin takibinin sağlanabilmesi amacı ile hastaya 1 hafta sonrasına randevu oluşturuldu. Bu randevuda dokular değerlendirildi (Resim 3) ve ek bir işlem yapılmadan önce hastanın orta sertlikte bir diş fırçasına geçmesi, arayüz fırçası kullanması ve %0,05 klorheksidin içeren bir diş macunu ile fırçalama yapmasına karar verilerek bir ay sonrasına kontrol randevusu oluşturuldu.



Resim 3: Alt ve üst çenelere yapılan kazıma ve kök düzleme işleminden 1 hafta sonra alınan ağız içi görüntüler

Hastanın aylık kontrol randevularında diş etlerindeki büyümenin ve ödemin azaldığı gözlemlendi. Ayrıca hastadan daha rahat yemek yiyebildiği, artık diş etlerinde kanama olmadığı ve düzgün fırçalama yapabildiği, ağız kokusu sorununun kalmadığı ve böylece toplumda konuşurken yada gülerken eskisine oranla çok daha rahat olduğu şeklinde geri bildirimler alındı. Bu seansta da rutin kontroller yapıp, hastanın oral hijyeni değerlendirildi ve fotoğraflar alındı (Resim 4). Hastanın 10 yılı aşkın süredir ağızında bulunan protezlerinin yenilenmesi konusunda hastaya gerekli bilgilendirme yapıldı.



Resim 4: Detertraj (diş taşı temizliği) ve küretaj (kök düzleştirme-kazıma) işlemlerinden 1 ay sonra hastanın son halinin fotoğrafları

Tartışma

Siklosporinin kalsiyum kanal blokerleri ile beraber kullanılması büyüme şiddetini arttırmaktadır. Siklosporin A'nın nifedipinle beraber kullanımına kıyasla amlodipinle beraber kullanımında, diş eti büyümesiyle daha sık karşılaşıldığı bildirilmiştir^{8, 18}. Olgumuzda siklosporin ve amlodipin etken maddeli iki ilacıda kullanan hastamızın, konsültasyon sonucu sadece amlodipin etken maddeli kalsiyum kanal blokörü kesilmiştir. Siklosporin etken maddeli ilacın kullanımı devam etmesine rağmen, ilaçların arasında ki sinerjik etki kırıldıği için zamanla diş etlerinde ki büyümelerde azalmalar meydana gelmiştir.

Gün geçtikçe diş eti büyümesine neden olan ilaçların kullanımı daha da artmaktadır. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında ilaca bağlı yaşanan diş eti büyümelerinin şiddeti ile hastaların oral hijyen durumu arasında ilişki bulunduğu kanıtlanmıştır. Fakat bu çalışmalar mikrobiyal dental plağın, plağa bağlı diş eti iltihabının etiolojik faktörü olarak mı veya meydana gelen diş eti büyümesine bağlı olarak oral hijyen uygulamalarında ki güçlük sonucunda mı yoğun olarak tespit edildiğini açıklayamamaktadır^{3, 19}. Diş eti büyümeleri enflamasyondan etkilenmediği sürece sıkı, fibrotik ve lobüler yapıda, kanama eğilimi göstermeyen soluk pembe renkli lezyonlar şeklinde görülmektedir. Ancak plak kontrolü güçleştiğinde ilaca bağlı büyümeler genellikle sekonder olarak enflamatuvar süreçten etkilenmektedir. Enflamasyonunda tetiklemesiyle birlikte büyümenin artmasının yanı sıra lezyonların rengi kırmızı veya morumsu-kırmızı renge dönüşmekte ve yüzeydeki lobüler yapıda değişerek ödematöz ve hiperemik bir hal alıp, kanamaya daha yatkın olmaktadır. Diş eti dokusunun ve diş eti yapısındaki değişime bağlı olarak bireylerin plağı uzaklaştırmada zorluk yaşadığı, bu durumda bir kısır döngü şeklinde devam ettiği saptanmıştır³.

Diş etlerine zarar veririm korkusu ile fırçalamayı tamamen bırakan hastamıza, her seansta oral hijyen eğitimi verilmiş eksiklikleri değerlendirilmiş ve böylece hastaya oral hijyenin önemi aktarılarak, etkin ve doğru oral hijyen uygulamalarını alışkanlık haline getirmesi sağlanmıştır. Bu sayede diş etlerinde dental plağa bağlı oluşan ödem, plağın uzaklaştırılması ile ortadan kalkmış dokuların daha hızlı sağlıklı hale gelmesi sağlanmıştır.

Kullanılan ilaca bağlı diş eti büyümesi görülen hastaların tedavisinde ilk yapılacak adım, hastanın doktoru ile iletişime geçilerek eğer mümkünse ilacın değiştirilmesidir. Sonrasında bakteri plağı ve diştaşı gibi lokal enflamatuvar faktörlerin uzaklaştırılması gerçekleştirilir. Bu tedavi seçenekleri başarısız olduğu zaman cerrahi yaklaşım tavsiye edilir, fakat cerrahi tedavi sonrası rekürrens oranları yüksektir².

Sonuç

Olgumuzda kullandığı 2 farklı ilacın hem yan etkisi hemde birbirleri üzerinde oluşturdukları sinerjik etki sonucu diş eti büyümesi gerçekleşmiş erkek hastanın tedavisi sağlanmıştır. Ancak hastamızın diş eti büyümesine sebep olan ilaçlarından birinin değişimi sağlanamadığı için ileri ki süreçte tekrar diş etlerinde büyüme, kanama ve estetik açıdan hastanın kötü hissetmesine neden olacak sürecin yaşanması muhtemeldir. Bu durumla karşılaşılmaması için hastaya uygulanan tedavi dışında, esas olarak hastamıza ağız hijyenini doğru ve yeterli derecede idame ettirebilmesini sağlayacak şekilde eğitim verilmiş ve hastanın fırçalama dışında arayüz fırçası, diş ipi ve köprü altı temizleyicileri gibi ek oral hijyen ajanlarını rutin olarak kullanmaya başlaması sağlanmıştır. Yani bu şartlar altında ki bir hasta için en temel olan oral hijyen alışkanlıklarını hastamıza kazandırmış olduk. Böylece ilaca bağlı diş eti büyümesindeki en önemli etkenlerden biri olan plak akümülyasyonunu engelleyerek, kazanılmış mevcut durumun sürdürülmesi sağlanmıştır.

Kaynakça

1. Hassell TM, Page RC, Lindhe J. Histologic evidence for impaired growth control in diphenylhydantoin gingival overgrowth in man. *Arch Oral Biol.* 1978;23(5):381-4. doi:10.1016/0003-9969(78)90096-1
2. Kazancıoğlu HO, Erişen M, Demirtaş N, Türkmen A, Türkmen A. DİŞ ETİ BÜYÜMESİ MEYDANA GETİREN İLAÇLAR VE TEDAVİLERİ. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2013;47:66-72.

3. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. Mar 1996;23(3 Pt 1):165-75. doi:10.1111/j.1600-051x.1996.tb02072.x
4. Marshall RI, Bartold PM. Medication induced gingival overgrowth. *Oral Dis*. Jun 1998;4(2):130-51. doi:10.1111/j.1601-0825.1998.tb00269.x
5. Ilgenli T, Atilla G, Baylas H. Effectiveness of periodontal therapy in patients with drug-induced gingival overgrowth. Long-term results. *J Periodontol*. Sep 1999;70(9):967-72. doi:10.1902/jop.1999.70.9.967
6. Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB. Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. *J Am Dent Assoc*. Jan 1987;114(1):56-60. doi:10.14219/jada.archive.1987.0050
7. Rees TD. Drugs and oral disorders. *Periodontol 2000*. Oct 1998;18:21-36. doi:10.1111/j.1600-0757.1998.tb00136.x
8. Hallmon WW, Rossmann JA. The role of drugs in the pathogenesis of gingival overgrowth. A collective review of current concepts. *Periodontol 2000*. Oct 1999;21:176-96. doi:10.1111/j.1600-0757.1999.tb00175.x
9. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Risk factors for drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. Apr 2000;27(4):217-23. doi:10.1034/j.1600-051x.2000.027004217.x
10. Dongari A, McDonnell HT, Langlais RP. Drug-induced gingival overgrowth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Oct 1993;76(4):543-8. doi:10.1016/0030-4220(93)90027-2
11. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. Dec 1999;4(1):1-6. doi:10.1902/annals.1999.4.1.1
12. Buduneli N, Sagol O, Atilla G, Duman S, Holmstrup P. Immunohistochemical analysis of epidermal growth factor receptor in cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *Acta Odontol Scand*. Dec 2001;59(6):367-71. doi:10.1080/000163501317153211
13. Kantarci A, Augustin P, Firatli E, et al. Apoptosis in gingival overgrowth tissues. *J Dent Res*. Sep 2007;86(9):888-92. doi:10.1177/154405910708600916
14. Dongari-Bagtzoglou A, Research S, Therapy Committee AAoP. Drug-associated gingival enlargement. *J Periodontol*. Oct 2004;75(10):1424-31. doi:10.1902/jop.2004.75.10.1424
15. Thomason JM, Seymour RA, Ellis JS. Risk factors for gingival overgrowth in patients medicated with ciclosporin in the absence of calcium channel blockers. *J Clin Periodontol*. Mar 2005;32(3):273-9. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00657.x
16. Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol*. Jan 1999;70(1):63-7. doi:10.1902/jop.1999.70.1.63
17. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Oct 1986;62(4):417-21. doi:10.1016/0030-4220(86)90291-4
18. Thomas DW, Newcombe RG, Osborne GR. Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplantation*. Feb 27 2000;69(4):522-6. doi:10.1097/00007890-200002270-00010
19. Seymour RA, Smith DG, Rogers SR. The comparative effects of azathioprine and cyclosporin on some gingival health parameters of renal transplant patients. A longitudinal study. *J Clin Periodontol*. Nov 1987;14(10):610-3. doi:10.1111/j.1600-051x.1987.tb01524.x

Presentation ID/Sunum No= 303

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Direk Kompozit Rezin Uygulamaları İle Diastema Kapatılması: Olgu Sunumu

Arş. Gör. Büşra Özdemir¹, Doç. Dr. Nurcan Özakar İlday¹

¹ Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD

Özet

Amaç: Diastemaların direkt adeziv yöntemlerle estetik rehabilitasyonu, düşük maliyetli konservatif bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde artan estetik beklentiler sonucu direkt kompozit rezin kullanılarak yapılan diastema kapama tedavisi klinikte sıklıkla uygulanan bir işlem haline gelmiştir. Klinikte yaşanan zorluklardan biri, dişler arasında "siyah üçgenler" oluşturmadan diastemaları kapatmaktır. Ön dişlerde restoratif tedavinin başarısı, yumuşak dokular ile sert dokular arasındaki estetik entegrasyona bağlıdır. Bu vaka raporu, gingival rekonturlama ve kompozit rezin restorasyonları kullanılarak başarıyla tedavi edilen ön dişlerde diastema kapanması ile ilgili bir olguyu bildirmektedir. Olgu Sunumu : 24 yaşında bayan hasta ön dişleri arasındaki boşluk şikayeti ile kliniğimize başvurmuştur. Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucunda daha estetik bir görüntü için 11 ve 21 nolu dişlerine önce gingivektomi yapılması önerildi. Gingivektomi işlemi sonrası periodontal dokular tamamen iyileştikten sonra dişlerin restorasyonuna başlandı. Öncelikle dişlere 30 sn %37' lik fosforik asit (Vococid ,VOCO) uygulandı ve yıkayıp kurutuldu. Daha sonra adeziv üretici firma talimatlarına göre uygulandı.(G-premio Bond, GC Corporation) ve polimerize edildi. Dişler Gc Essentia kompozit set kullanarak restore edildi. Restorasyonların yüzeyleri özel bitirme frezleri ve polisaj diskleriyle (Soft-Lex, 3M ESPE, ABD) düzenlendi. Restorasyonların bitiminde oral hijyenin önemi vurgulandı ve hastaya 1 hafta, 6 ay, ve yıllık kontrol randevuları olacağı bildirildi. Sonuç: Hastanın klinik takiplerinde herhangi bir estetik problemin ortaya çıkmadığı dişlerin restorasyonlarının klinik ve radyolojik olarak sağlıklı olduğu gözlemlendi. Bu vaka sunumu dişler arası boşluk olan vakalarda doku kaybı olmadan kompozit rezin ile yapılan estetik düzenlemelerin klinik olarak oldukça başarılı sonuçlara sahip olduklarını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: anterior, diastema, kompozit, estetik

Closure Of Diastema With Direct Composite Resin Applications: Case Report

Abstract

Objective: Aesthetic rehabilitation of diastemas with direct adhesive methods is a low-cost conservative treatment option. Nowadays, as a result of increasing aesthetic expectations, diastema closure treatment using direct composite resin has become a frequently applied procedure in the clinic. One of the difficulties in the clinic is to close the diastemas without forming "black triangles" between the teeth. The success of restorative treatment in anterior teeth depends on the aesthetic integration between

soft tissues and hard tissues. This case report reports a case of diastema occlusion of anterior teeth successfully treated using gingival recontouring and composite resin restorations. Case Report: A 24-year-old female patient applied to our clinic with the complaint of space between her anterior teeth. As a result of the clinical and radiological examination, first, gingivectomy was recommended for teeth 11 and 21 for a more aesthetic appearance. After the gingivectomy procedure, the restoration of the teeth was started after the periodontal tissues were completely healed. First, 37% phosphoric acid (Vococid, VOCO) was applied to the teeth for 30 seconds and washed and dried. The adhesive was then applied according to the manufacturer's instructions (G-Premio Bond, GC Corporation) and polymerized. Teeth were restored using the Gc Essentia composite set. The surfaces of the restorations are arranged with special finishing burs and polishing discs (Soft-Lex, 3M ESPE, USA). At the end of the restorations, the importance of oral hygiene was emphasized and the patient were informed that there would be 1 week, 6 months, and annual control appointments. Conclusion: It was observed that the restorations of the teeth were healthy clinically and radiologically, without any aesthetic problem in the clinical follow-up of the patient. This case report shows that the aesthetic arrangements made with composite resin without tissue loss in cases with interdental spaces have clinically quite successful results.

Keywords: anterior, diastema, composite, aesthetic

Giriş

Maksiller diastema yaygın olarak görülen estetik bir şikayettir.¹ Keene diastemayı; komşu dişlerin proksimal yüzeyleri arasında 0,5 mm'den büyük ön orta hat aralığı olarak tanımlamıştır.² Maksilla orta hat diastemasının prevalansı mandibuladan daha yüksektir. ³Orta hat diastema etyolojileri arasında labial frenulum varlığı, mikrodonti, meziyodens, kama şeklinde lateral kesici dişler, lateral kesici agenezisi, orta hat bölgesinde kistler, parmak emme gibi alışkanlıklar, diş bozuklukları, genetik, diş-iskelet tutarsızlıkları ve interdentalin kusurlu birleşimi yer alır.⁴

Son yıllarda, dünyanın her yerinden diş hekimleri, hoş ve doğal olması gereken ön diş estetiğini sağlamak için diş ve diş eti arasındaki mükemmel uyumu yakalamaya çalışır.⁵ Estetik gülüş tasarımının birincil unsuru olarak özellikle diş boyutu vurgulanmıştır.⁶ Gülüş dizaynının diğer önemli unsurları arasında diş orta hattı, diş morfolojisi, aksenal eğimler ve diş eti sağlığının yumuşak doku bileşenleri, seviyeleri ve uyumu yer alır.⁷ Diastemaların kapatılması için önerilen tedavi seçenekleri arasında ortodontik tedavi, protetik tedavi ve restoratif tedavi yer almaktadır. Ortodonti, daha karmaşık, daha uzun ve daha pahalı bir tedavi anlamına gelir. Protetik diş tedavisi, dolaylı ve daha invaziv prosedürler gerektirir. Restoratif diş hekimliği ise basit, hızlı, öngörülebilir ve düşük maliyetli çözümler sunarak öne çıkmaktadır.⁸ Etiyoloji bilindikten sonra, multidisipliner bir yaklaşım kullanılıp kullanılmayacağına veya doğrudan ve / veya dolaylı restoratif tedavi yoluyla boşlukların kapatılıp kapatılmayacağına karar verilmelidir.⁹ Bu yazının amacı, diastema kapatmanın doğrudan adeziv restorasyonlar ve gingival doku rekontürü kullanılarak gerçekleştirildiği vaka raporunu açıklamaktır.

Olgu Sunumu : 24 yaşında bayan hasta ön dişleri arasındaki boşluk şikayeti nedeni ile Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi anabilim dalına başvurmuştur. Yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucunda herhangi bir kontrendikasyon olmadığı için tedavi planlaması daha estetik bir görüntü için 11 ve 21 nolu dişlere önce gingivektomi daha sonra direkt kompozit rezin ile diastema kapatılması şeklinde yapıldı.



Şekil 1. Hastanın başlangıç fotoğrafı

Gingivektomi işlemi yapıldıktan yaklaşık bir ay sonra periodontal dokular tamamen iyileşmesi ile dişlerin restorasyonuna başlandı.



Şekil 2. Hastanın gingivektomi sonrası fotoğrafı

Restore edilecek dişlerin, üzerlerindeki eklentilerin uzaklaştırılması ile asıl diş rengi ortaya çıkarıldı. Dişlerin restoratif tedavisinde Gc Essentia kompozit set kullanıldı. Öncelikle dişlerde dehidratasyon olmadan diş rengine göre kompozit rengi seçildi.(MD ve LE) Restorasyona başlamadan ağız içi ekartör hasta ağızına yerleştirilerek çalışma alanı yumuşak dokulardan izole edildi. Pamuk ruloların yerleştirilip dişlerin izolasyonu sağlandı. Dişlerin mesial yüzeylerine 30 sn %37' lik fosforik asit (Vocacid ,VOCO) uygulandı ve yıkayıp kurutuldu. Daha sonra şeffaf bant diş-dişeti arasına yerleştirilerek adeziv (G-premio Bond, GC Corporation) üretici firma talimatlarına göre uygulandı ve 10 saniye LED ışık cihazı (Woodpecker LED-B Işık cihazı, Guilin Woodpecker Medikal Endüstri, Ltd, Guangxi, Çin) ile polimerize edildi. İlk olarak restorasyonun palatinal kısmı mine kompozitiyle restore edilerek bukkal ve palatinal yüzeyden 20'şer sn ışık uygulandı. Sonra üzerine dentin kompoziti yerleştirildi ve polimerize edildi. Son olarak mine kompoziti yerleştirilip polimerize edilerek restorasyon tamamlandı. Restorasyonun tamamlanması ile şeffaf bant uzaklaştırıldı. Son olarak restorasyonların yüzeyleri özel bitirme frezleri düzenlendi. Özel polisaj diskleriyle (Soft-Lex, 3M ESPE, ABD) cila işlemi yapıldıktan sonra restorasyon bitirildi.



Şekil 3. Restorasyon yapıldıktan hemen sonra

Restorasyonların bitiminde oral hijyenin önemi vurgulandı ve hastaya bir hafta, 6 ay, daha sonra yıllık kontrol randevuları olacağı bildirildi.



Şekil 4. Restorasyon yapıldıktan bir hafta sonra

Tartışma

Diastemaların varlığı, interdental papilla yokluğunun nedenlerinden biridir.¹⁰ Direkt kompozit restorasyonlarla diastemaların kapatılması, klinikte sıklıkla gerçekleştirilen bir prosedürdür. Ancak dişler arasında geniş bir boşluk olduğu durumlarda basit kapatma hastaya doğal ve hoş bir çözüm sunmayabilir. Çünkü dişler arasında siyah üçgen bir boşluk oluşabilir.¹¹ Siyah üçgen boşluk oluşumunu engellemek için kontak noktası ile kemik tepe arasındaki mesafenin 5.0 mm den fazla olmaması gerekir.¹² Restoratif tedavi ile estetik sonuçlar elde edebilmek için doğru vaka tespiti ve planlaması önemlidir. Restorasyonun ardından diş genişliği / uzunluk oranının % 80'ni geçmemesi gerektiği vurgulanmaktadır.¹³ Çünkü diastema kapatıldıktan sonra altın oranın bozulması sebebi ile diş boyutlarında bir dengesizlik gözlemlenebilir.¹⁴ Orta hat diastemasının oluşumunun % 28 olduğu Al-Rubayee tarafından bildirilmiştir. Maksiller orta hat diasteması daha çok bayanlarda görülürken (% 81,2 bayanlar, % 65 erkekler), mandibular orta hat diasteması ise daha çok erkeklerde görülür.¹⁵

Direkt kompozit rezin restorasyonlar genellikle ön model gerektirmez ve laboratuvar ücretlerini içermez. Estetik diş hekimliği açısından bu restorasyonlar protetik ve ortodontik tedavilerden çok sayıda avantaj sunar.¹⁶ Ancak çoğu kompozit malzeme yüksek stresli alanlar için uygun değildir.¹⁷ Yönetilmeyen Bruksizm ve tırnak yemek gibi zararlı oral hijyen alışkanlıkları ile oluşan parafonksiyonel kuvvetler, restorasyonların uzun ömürlülüğünü tehlikeye atabilir.¹⁸ Üstelik renk stabilitesi seramik restorasyonların

renk stabilitesi gibi inert değildir. Ancak bu durum bitirme ve polisaj prosedürleri ile önlenir.¹⁹ Direkt kompozit rezinler estetik, ekonomik, uzun ömürlü, fonksiyonel ve kısa tedavi süresi sebebiyle diş hekimleri tarafından sıklıkla tercih edilen bir tedavi seçeneğidir.²⁰ Willhite başarılı bir diastema kapama tedavisi için; diş eti ve diş arasındaki arayüzde doğal hatlara sahip bir çıkış profili olmalı, dişler arasında siyah üçgen boşluk oluşmamalı ve diş ipini parçalamayan pürüzsüz bir subgingival marjin oluşturulmalı şeklinde üç kriter önermiştir.²¹

Bu raporda bahsedilen tekniğin uygulanması kolay olsa da, doğru orta hat ve optimum temas alanının oluşturulması deneyim ve beceri gerektirir. Prosedürü doğru bir şekilde gerçekleştirmek için diş hekimi hem teknik hem de restoratif materyal konusunda deneyimli olmalıdır. Kompozit restorasyonların yerleştirilmesinde rubber-dam kullanımının büyük önem taşıdığı söylenebilir, bu durumda pamuk rulo izolasyonunun kullanılmasına karar verildi. Bu öncelikle iki nedenden kaynaklanmaktadır. İdeal olarak, dişlerin orta çizgisi yüzün orta çizgisi ile çakışmalıdır ve orta hat diasteması düzeltilirken, lastik örtü varlığında yüzün orta hattını görselleştirmek zorlaşır.²² İkincisi, orta hat mesiodistal olarak 1 ° kadar bile eğilirse bu durum çok kolay fark edilebilir. Yazarların görüşüne göre, rubber olmadan yukarıdaki her iki sorunu da aşmak kolaydır.^{23, 24} Bu vakada orta hat diastemasının fazla olması, orta hattı ve meziodistal eğimi sağlayamama endişesine neden olduğu için rubber-dam kullanılmadı.

Sonuç

Hastanın klinik takiplerinde herhangi bir estetik problemin ortaya çıkmadığı dişlerin restorasyonlarının klinik ve radyolojik olarak sağlıklı olduğu gözlemlendi. Bu vaka sunumu dişler arası boşluk olan vakalarda doku kaybı olmadan kompozit rezin ile yapılan estetik düzenlemelerin klinik olarak oldukça başarılı sonuçlara sahip olduklarını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Koora K, Muthu M, Rathna PV. Spontaneous closure of midline diastema following frenectomy. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2007;25(1):23.
2. Keene HJ. Distribution of diastemas in the dentition of man. *American Journal of Physical Anthropology*. 1963;21(4):437-441.
3. Kaimenyi J. Occurrence of midline diastema and frenum attachments amongst school children in Nairobi, Kenya. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*. 1998;9(2):67-71.
4. Tanaka OM, Morino AYK, Machuca OF, Schneider NÁ. When the midline diastema is not characteristic of the “ugly duckling” stage. *Case reports in dentistry*. 2015;2015
5. Moskowitz M, Nayyar A. Determinants of dental esthetics: a rationale for smile analysis and treatment. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 1995;16(12):1164, 1166, passim; quiz 1186-1164, 1166, passim; quiz 1186.
6. Chu SJ. Range and mean distribution frequency of individual tooth width of the maxillary anterior dentition. *Practical Procedures and Aesthetic Dentistry*. 2007;19(4):209.
7. Bhuvaneshwaran M. Principles of smile design. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2010;13(4):225.
8. De Araujo Jr EM, Fortkamp S, Baratieri LN. Closure of diastema and gingival recontouring using direct adhesive restorations: a case report. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2009;21(4):229-240.
9. Ardu S, Krejci I. Biomimetic direct composite stratification technique for the restoration of anterior teeth. *Quintessence international*. 2006;37(3)
10. Blatz MB, Hürzeler MB, Strub JR. Reconstruction of the lost interproximal papilla--presentation of surgical and nonsurgical approaches. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 1999;19(4)

11. Helvey GA. Closing diastemas and creating artificial gingiva with polymer ceramics. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*. 2002;23(11):983-6, 988, 990 passim; quiz 998.
12. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *Journal of periodontology*. 1992;63(12):995-996.
13. de Araujo Júnior EM, Baratieri LN, Vieira L, de Andrada M. Direct adhesive restoration of anterior teeth: Part 3. Procedural considerations. *Practical procedures & aesthetic dentistry: PPAD*. 2003;15(6):433-7; quiz 438.
14. Magne P, Belser U. *Bonded porcelain restorations in the anterior dentition: a biomimetic approach*. vol 28. Quintessence publishing company; 2002.
15. Al-Rubayee M. Median Diastema in a college students sample in the Baghdad city. *Med J Babylon*. 2013;10:400-6.
16. Magne P, Belser UC. Porcelain versus composite inlays/onlays: effects of mechanical loads on stress distribution, adhesion, and crown flexure. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2003;23(6)
17. Stappert CF, Ozden U, Gerds T, Strub JR. Longevity and failure load of ceramic veneers with different preparation designs after exposure to masticatory simulation. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2005;94(2):132-139.
18. Hemmings KW, Darbar UR, Vaughan S. Tooth wear treated with direct composite restorations at an increased vertical dimension: results at 30 months. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2000;83(3):287-293.
19. Garber D. *Porcelain Laminate Veneers* Quintessence, Publishing Co. Inc, London. 1988;
20. Demirci M, Tuncer S, Öztaş E, Tekçe N, Uysal Ö. A 4-year clinical evaluation of direct composite build-ups for space closure after orthodontic treatment. *Clinical oral investigations*. 2015;19(9):2187-2199.
21. Willhite C. Diastema closure with freehand composite: controlling emergence contour. *Quintessence international (Berlin, Germany: 1985)*. 2005;36(2):138-140.
22. Brisman AS. Esthetics: a comparison of dentists' and patients' concepts. *The Journal of the American Dental Association*. 1980;100(3):345-352.
23. Margeas B. Free Hand Diastema Closure. *Oral Health (April issue)*. 2014;
24. Goyal A, Nikhil V, Singh R. Diastema closure in anterior teeth using a posterior matrix. *Case reports in dentistry*. 2016;2016

Presentation ID/Sunum No= 305

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ofis Tipi Vital Diş Beyazlatma: Bir Olgu Sunumu

Arş. Gör. Büşra Özdemir¹, Arş. Gör. Seyit Bilal Özdemir¹

¹ Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Özet

Vital diş beyazlatma, mikroabrazyon, veneerler veya kronlar gibi diğer terapötik yollara göre daha beyaz dişler elde etmenin daha konservatif ve nispeten daha ucuz bir yoludur. Bu vaka raporunun amacı, diş hekimi tarafından ofiste yapılan vital diş beyazlatmanın ne kadar güvenli ve başarılı olduğunu göstermektir. Bu vaka raporunda % 40 Hidrojen Peroksit (HP) içeren Opalescence Boost beyazlatma jeli kullanılarak diş hekimi tarafından ofiste yapılan beyazlatma tedavisi, bu yöntemin hasta güvenini artırmaya yardımcı olabilecek minimum komplikasyonla maksimum beyazlatma etkisi sağlamak için etkili bir strateji olduğunu göstererek; memnun edici diş rengi değişimi ve düşük postoperatif duyarlılık göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: diş rengi, hidrojen peroksit, ofis tipi diş beyazlatma, vital diş beyazlatma

Office Type Vital Teeth Whitening: A Case Report

Abstract

Vital teeth bleaching is a more conservative and relatively inexpensive way to achieve whiter teeth than other therapeutic means such as microabrasion, veneers or crowns. The purpose of this case report is to show how safe and successful vital teeth bleaching performed by the dentist in the office. In this case report, bleaching treatment performed by the dentist in the office using Opalescence Boost bleaching gel containing % 40 Hydrogen Peroxide (HP), showing that this method is an effective strategy to achieve maximum whitening effect with minimal complications that can help increase patient confidence; It showed satisfactory tooth discoloration and low postoperative sensitivity.

Keywords: hydrogen peroxide, office teeth bleaching, tooth color, vital teeth bleaching

Giriş

Günümüzde insanlar arası sosyal ilişkilerde bireyin dış görünümünün önemli bir rolü vardır. Aynı zamanda bireylerin estetik kaygıları her geçen gün artmaktadır. Renklenmiş dişlere kimyasal ajanlar uygulanması ile mine ve dentin dokusunun derinliklerindeki organik pigmentlerin okside edilerek diş renginin açılmasına “beyazlatma işlemi” denilmektedir. Günümüzde restoratif materyallerin gelişimiyle her türlü şekil, renk, konum bozuklukları ve sorunları kolayca çözümlenebilmektedir. Bununla birlikte

estetik açıdan renk sorunu olan dişlerin kimyasal yöntemlerle beyazlatılmaları daha konservatif bir işlemdir. Bu nedenle beyazlatma tedavisi öncelikli olarak tercih edilmektedir.¹

Beyazlatma işleminde, bileşiklerdeki çift karbon bağlarına etki eden serbest radikaller tek karbon bağı olan bileşikler oluştururken, koyu renk ve büyük molekül ağırlıklı bileşiklerden açık renk ve düşük molekül ağırlıklı bileşikler elde edilmektedir. Günümüzde beyazlatma tedavisinde en çok kullanılan ajan hidrojen peroksit (HP) olup uygulama yöntemine göre değişik konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Vital dişlerde yapılan beyazlatma tedavisi; home bleaching (evde), ofis bleaching (muayenehanede) ve her ikisinin birlikte kombine uygulandığı yöntemlerle yapılmaktadır.² Ofiste uygulanan beyazlatma sistemlerinde genellikle yüksek konsantrasyonlu (%35-40) hidrojen peroksitler kullanılır.³ Beyazlatma yönteminin etkinliği, görsel renk skalaları, kolorimetre, spektrofotometreler ve bilgisayar destekli programlar ile değerlendirilebilmektedir.⁴Bu vaka sunumunun amacı %40 HP içeren beyazlatma ajanı kullanılarak yapılan kimyasal diş beyazlatma tedavisinin etkinliğini ve başarısını renk skalasıyla değerlendirerek göstermektir.

Olgu Sunumu

24 yaşında kadın hasta, dişlerinin sararmış görünümünden memnun olmadığı için diş beyazlatma işlemi yaptırma talebiyle Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı kliniğine başvurdu.

Tablo 1. Vita Klasik Renk Skalası

Vita Renk Skalası	B1	A1	B2	D2	A2	C1	C2	D4	A3	D3	B3	A3,5	B4	C3	A4	C4
Skor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Beyazlatma işleminin faydaları, riskleri ve beklenen sonucun tespiti için hastanın detaylı klinik muayenesi yapıldı. Bu ön klinik muayene, tam bir periodontal değerlendirme, mevcut çürüklerin değerlendirilmesi, hatalı restorasyonlar, mine çatlaklarının, erozyonların değerlendirilmesi, sıcak ve soğuk hassasiyetlerin değerlendirilmesi, apikal patolojilerin belirlenmesi için klinik ve radyografik incelemeyi içeriyordu. Hastaya diş beyazlatma işlemi yapılmasının kontrendike olmadığı sonucuna varıldı ve bir renk skalası (Vita Klasik Renk Skalası, Tablo 1) yardımıyla başlangıç diş rengi A3 olarak belirlendi(Şekil 1).



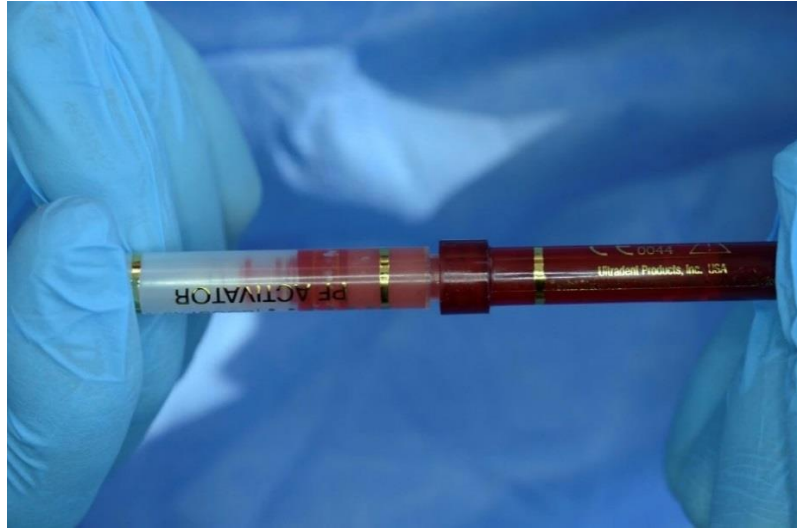
Şekil 1. Beyazlatma Öncesi Skala ile Diş Renginin Belirlenmesi

Tedavi öncesi hastalardan skalalı ve skalasız fotoğraf kaydı alındı. Hastaya %40 HP içeren kırmızı renkli beyazlatma ajanı (Opalescence Boost Whitening System, Ultradent Products, USA) üretici firmanın talimatları doğrultusunda uygulandı. Tedavide izolasyonu sağlamak ve dokuları korumak amacıyla yardımcı dudak ekartörü ve plastik sakşın kullanıldı. Dişetini korumak amacıyla set içinden çıkan koruyucu bariyer (Opal Dam) uygulanarak polimerize edildi (Şekil 2).



Şekil 2. Dişeti koruyucu olarak Opal Damın uygulanması

Aktivatör, ağartma maddesiyle karıştırıldı, aktivasyon için iki bileşen 20 kez ileri geri hareketlerle karıştırıldı ve bu şekilde karıştırılan jel kırmızı şırıngada tutuldu (Şekil 3).



Şekil 3. Aktivatörün beyazlatma ajanı ile karıştırılması

Daha sonra ürün 0.5-1 mm kalınlığında bir tabaka halinde anterior dişlerin vestibüler yüzeylerine, ardından interdental ve insizal kenarlara uygulandı ve 20 dakika etki etmesi için beklendi (Şekil 4). Jel diş yüzeyinden aspire edildi ve dişler çok iyi bir şekilde yıkandı. Aynı işlem 20 dakikalık ikinci bir periyot şeklinde tekrar edildi.



Şekil 4. Beyazlatma ajanının dişlerin vestibül yüzeyine uygulanması

Beyazlatmadan hemen sonra renk skalası yardımıyla elde edilen diş rengi B2 olarak belirlendi ve fotoğraflanarak kaydedildi (Şekil 5).



Şekil 5. Beyazlatma Sonrası Skala ile Diş Renginin Belirlenmesi

Tartışma

Diş beyazlatma teknikleri, dişlerin rengini değiştirmek için konservatif tedavide ilk seçenek olarak düşünülmesi gereken kozmetik alternatiflerdir. Beyazlatılacak dişler genellikle şeklini, konturunu ve yüzey dokusunu korur⁵. Ofiste diş beyazlatma işlemi tedaviyi uzatmak istemeyen, hemen gözle görülür sonuçlar isteyen hastalar tarafından sıklıkla talep edilmektedir⁶. Ofis tipi beyazlatmada % 15 ile % 40 arasında değişen farklı konsantrasyonlarda hidrojen peroksit kullanılan etkili bir vital diş beyazlatma yöntemi olduğu kanıtlanmıştır^{7,8}.

Ofis tipi diş beyazlatmanın avantajları arasında profesyonel kontrol, yumuşak dokuların beyazlatma ajanına maruz kalmasından korunma ve malzemenin yutulmasından kaçınma, toplam tedavi süresinin azaltılması ve anında sonuç alma gibi durumlar bulunmaktadır.^{9,10} Ev tipi beyazlatma tedavisine göre hasta uyumu, el becerisi gibi sorunların üstesinden gelinir ve yüksek bulantı refleksi olan hastalar ofis tipi beyazlatma için idealdir.¹¹ Ayrıca hastaların beyazlatıcı jelin tadından hoşlanmaması dezavantajı da ofis tipi beyazlatma ile önlenir. Ofis tipi beyazlatma için kullanılan çoğu ağartma maddesi % 10 ila % 40 konsantrasyonlarda hidrojen peroksit içerir. Hidrojen peroksit, aktif oksijen ve perhidroksil radikallerine ayrışır. Bu radikaller aktif olarak mineye nüfuz eder ve diş yapısındaki kromoforların doymamış çift bağlarını kırar. Bu, büyük moleküllerden daha küçük moleküller oluşmasına neden olarak dişe daha parlak bir görünüm kazandırır^{12,13}. Beyazlatma tedavisinin sonucu; hastanın yaşı, diş renginin orijinal tonu, beyazlatıcı ajanın konsantrasyonu, beyazlatıcı maddenin diş yapısına uygulanma süresinden etkilenir¹⁴.

Bu çalışmada, ofiste % 40 HP içeren Opalescence Boost jeli kullanarak bir diş beyazlatma prosedürü bildirdik. Hasta, % 40 HP kullanılarak yapılan ofis tipi kimyasal diş beyazlatmanın etkilerinden memnun kaldı. Bu tedavi hasta ve diş hekimi için tedavi süresini kısaltmada etkili bir yöntem olarak kabul edilmiş ve ideal bir renk değişimi sağlamıştır. Hastanın beyazlatma tedavisi sonrası postoperatif duyarlılığı yoktu. Bu olguda sunulan % 40 HP içeren Opalescence Boost jeli kullanılarak yapılan ofis tipi beyazlatma tedavisi sonucunda Vita Klasik renk Skalasına göre diş renginin 6 ton açıldığı görüldü. Yeterli renk değişimi, etkinlik, düşük hassasiyet ve yüksek hasta memnuniyeti göstermesi açısından uygulanan beyazlatma tedavisi başarılı bulunmuştur.

Sonuç

Vital diş beyazlatma, dişlerin görünümünü önemli ölçüde değiştirmek için etkili, konservatif ve estetik bir tedavidir. Diş renginin hızlı ve ani değişmesi, ofiste diş beyazlatmanın sıkça talep edilen bir işlem olması nedeniyle kamuoyu nezdinde oldukça popüler olmuştur.

Kaynaklar

1. Oktay E. Farklı vital beyazlatma sistemlerinin diş rengi üzerine etkilerinin klinik olarak karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi, 2006, Ankara; 2006.
2. Howard WR. Patient Applied Tooth Whiteners are They Safe, Effective with Supervision? The Journal of the American Dental Association. 1992;123(2):57-60.
3. Zekonis R, Matis B, Cochran M, Shetri SA, Eckert G, Carlson T. Clinical evaluation of in-office and at-home bleaching treatments. Operative dentistry. 2003;28(2):114-121.
4. Joiner A. The bleaching of teeth: a review of the literature. Journal of dentistry. 2006;34(7):412-419.
5. Călin DL. In office vital dental bleaching: A case report and literature synthesis. Romanian Journal Of Functional & Clinical, Macro-& Microscopical Anatomy & of Anthropology. 2020;19(1).
6. Buchalla W, Attin T. External bleaching therapy with activation by heat, light or laser—a systematic review. Dental materials. 2007;23(5):586-596.
7. Roderjan DA, Stanislawczuk R, Hebling J, Costa CAdS, Reis A, Loguercio AD. Response of human pulps to different in-office bleaching techniques: preliminary findings. Brazilian dental journal. 2015;26(3):242-248.
8. Presoto CD, Bortolatto JF, Carvalho PPFd, Trevisan TC, Floros MC, Junior OBdO. New parameter for in-office dental bleaching. Case reports in dentistry. 2016;2016
9. Luk K, Tam L, Hubert M. Effect of light energy on peroxide tooth bleaching. The Journal of the American Dental Association. 2004;135(2):194-201.
10. Tay LY, Kose C, Loguercio AD, Reis A. Assessing the effect of a desensitizing agent used before in-office tooth bleaching. The Journal of the American Dental Association. 2009;140(10):1245-1251.
11. Sulieman M. An overview of bleaching techniques: 3. In-surgery or power bleaching. Dental update. 2005;32(2):101-108.
12. Kashima-Tanaka M, Tsujimoto Y, Kawamoto K, Senda N, Ito K, Yamazaki M. Generation of free radicals and/or active oxygen by light or laser irradiation of hydrogen peroxide or sodium hypochlorite. Journal of Endodontics. 2003;29(2):141-143.
13. Bernardon JK, Sartori N, Ballarin A, Perdigão J, Lopes G, Baratieri LN. Clinical performance of vital bleaching techniques. Operative dentistry. 2010;35(1):3-10.
14. Dixit H, Bachkaniwala M, Khan S, Yadav H, Pandit V, Mandlik J. In office teeth whitening: case report. Int J Oral Health Med Res. 2016;3:70-72.

Presentation ID/Sunum No= 308

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yetişkin Bireylerde Daimi Birinci Büyük Azı Dişlerin Değerlendirilmesi

Sema Yazıcı Akbıyık*¹, Elif Pınar Bakır², Şeyhmus Bakır³

¹ Uzman Diş Hekimi, Diyarbakır Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye, semadis86@gmail.com

² Dr. Öğretim Üyesi, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, elifpinarbakir@gmail.com

³ Dr. Öğretim Üyesi, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye, seyhmusbakir@gmail.com

¹ ORCID No: (<https://orcid.org/0000-0002-2134-7746>)

² (<https://orcid.org/0000-0003-2048-3065>)

³ (<https://orcid.org/0000-0003-2048-3065>)

* Sorumlu Yazar: Sema Yazıcı Akbıyık, Restoratif Diş Tedavisi Uzmanı, Diyarbakır ADSM, Diyarbakır, Türkiye
Tel: +90-530-3632760; e-mail: semadis86@gmail.com

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Kliniği'ne, Diyarbakır ili ve çevre illerden gelerek başvuran yetişkin hastaların, daimi birinci büyük azı dişlerinin durumu (sağlıklı, çürük, dolgulu ya da kanal tedavisi görmüş, kronlanmış veya çekilmiş diş) ile bu dişlerin cinsiyet, yaş grubu, alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol durumuna göre dağılımını değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda, Ocak 2020-Kasım 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi kliniğine başvuran toplam 300 hastanın panoramik radyografileri incelendi ve rutin ağız içi muayeneleri yapıldı. Toplam 1200 daimi birinci büyük azı dişlerinin; sağlıklı, çürük, dolgu (kanal), kron ve çekilmiş diş sayıları ile bu dişlerin cinsiyet, yaş grubu, alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol durumuna göre dağılımı değerlendirildi. Çürük ya da restorasyonlu dişler, çürüğün ya da restorasyonun dişin hangi yüzeyinde olduğu (oklüzal, MO, OD, MOD) tespit edildi. **Bulgular:** Birinci molar dişlerin 373'ü (%31,1) sağlıklı ve 827'si (%68,9) çürük, dolgu/kanal tedavili, kron ve çekilmiş olarak saptandı. Üst çene daimi birinci azı dişlerin %33,7'sinin, alt çenede ise %28,5'inin sağlıklı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.001). Ayrıca, alt çene dişlerin (%28,5), üst çene dişlere (%17,3) göre daha fazla çekilmiş olduğu tespit edildi. Çürük diş sayısı 16-25 yaş grubunda (%56,2), dolgu sayısı 16-25 yaş grubunda (%43,6), kron sayısı 46-55 yaş grubunda (%37,1) ve çekilmiş diş sayısı 36-45 yaş grubunda (%29,5) en yüksek olduğu görüldü. **Sonuç:** Çalışmamızda çürük sayısı ve restoratif tedavi görmüş diş sayısı açısından en çok etkilenen yaş grubunun 16-25 yaş grubu olduğu tespit edildi. Bu sonuç, daimi birinci azı dişlerin erken yaşta çürükten etkilendiğini göstermektedir. Daimi birinci azı dişlerin sürmesini takiben, dişlerin korunmasına yönelik önlemlerin artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Birinci büyük azı dişi, diş çürüğü, diş restorasyonu, diş çekimi, hasta yaşı

Evaluation of The First Permanent Molar Teeth In Adults

Abstract

Aim: To determine the number of healthy, decay, fillings (canal), crowns and extracted teeth of adult patients from Diyarbakır and neighboring provinces to Dicle University Faculty of Dentistry Department of Restorative Dentistry and also to evaluate the prevalence of these teeth according to gender, age group, lower-upper jaw and right-left position of the jaws. **Material and Method:** Panoramic radiographs of a total of 300 patients over the age of 16 who applied to Restorative Dentistry Clinic between January-November 2020 were examined. A total of 1200 first permanent molars; the number of healthy, caries, fillings (canals), crowns and extracted teeth and the prevalence of these teeth by gender, age group, lower-upper jaw and right-left status of the jaws were evaluated. **Results:** 373 of the teeth were healthy and 827 were found to be caries, filling/canal treatment, crown and extracted. It was seen that 33.7% of the first permanent molars in the upper jaw and 28.5% of the lower jaw were healthy and statistically significant ($p < 0.001$). The number of decayed teeth is in the age group of 16-25 (56.2%), fillings in the age group of 16-25 (43.6%), crowns in the age group of 46-55 (37.1%) and extracted teeth in the 36-45 age group (%29.5) was found to be the highest. However, no statistically significant relationship was found between the number of extracted, decayed and restored teeth of the first molar tooth and patient gender ($p > 0.05$). **Conclusion:** In our study, it was determined that the most affected age group in terms of the number of caries and the number of teeth treated with restorative treatment was the 16-25 age group. This result shows that first permanent molars are affected by caries at an early age. We think that after the eruption of first permanent molars, treatments for the protection of teeth should be increased.

Keywords: First molar tooth, tooth decay, tooth restoration, tooth extraction, patient age

Giriş

Daimi birinci büyük azı dişleri, yaklaşık 6 yaş civarı ağız boşluğuna süren ilk daimi dişlerdir. Bu nedenle, en sık diş çürüğüne maruz kalan, ilk daimi restoratif tedavinin yapıldığı ve/veya ilk çekilen dişler olma şansızlığına sahiptirler (1). Toplumlarda kültürel alışkanlıklar, sosyoekonomik durum, diyet ve ağız bakım alışkanlıklarındaki farklılıklara rağmen, daimi birinci büyük azı dişlerinin, çürükten en çok etkilenen diş olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Daimi birinci büyük azı dişleri, dişin girintili pit ve fissür yapısına sahip olması nedeniyle çürük oluşmasında büyük riski altındadır (2).

Bir veya birden fazla daimi birinci büyük azı dişin erken çekilmesi durumunda, çekilen dişin karşı tarafındaki dişler çekim boşluğuna doğru uzayabilmekte, komşu dişler bu boşluğuna doğru eğilmekte ve dişlerde rotasyon görülebilmektedir (3). Ayrıca bu dişlerin erken çekimi, çenelerde oklüzyon bozukluklarına, arka grup dişlerde çapraz kapanışa, dişeti çekilmeleri ve bunun yanı sıra tedavisi zor, masraflı ve zaman alıcı ortodontik tedavilere neden olabilmektedir (4).

Daimi birinci büyük azı dişlerinin ağızda tutulması büyük önem taşır, bu dişlerin nötral oklüzyonda kapanması, kendisinden sonra sürececek olan daimi ikinci büyük azı dişlerin normal oklüzyonda olmasına rehberlik edeceklerdir. Ayrıca bu dişler, diş kavsinin anahtarı olarak kabul edilir, ortodontik tedavilerde ankraj diş olarak kullanılmaktadır (5).

Daimi birinci büyük azı dişleri hacimce en büyük dişdir ve diş arkında stratejik bir pozisyonda bulunur. Bu nedenle çürük sıklığının ve yeni çürük lezyonlarının ilerlemesini veya gelişmesini önlemek için yeterli tedbirlerin alınması gereklidir (6). Ülkemizde yetişkin bireylerde daimi birinci büyük azı dişlerinde çürük, dolgu (kanal), kron ve çekilmiş diş sayısı görülme sıklığının değerlendirildiği az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Kliniği'ne Diyarbakır ili ve çevre illerden gelen yetişkin hastaların, daimi birinci büyük azı dişlerinin sağlıklı, çürük, dolgu (kanal), kron ve çekilmiş diş sayıları ile bu dişlerin cinsiyet, yaş grubu, alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol durumuna göre dağılımını değerlendirmektir. Ayrıca restorasyonlu ve çürük olarak belirlenen dişlerin, çürük ve restorasyonun dişin hangi yüzeyinde lokalize olduğunu tespit etmek ve bu konuya yönelik koruyucu ve konservatif tedaviler uygulamak amaçlarımız arasında yer almaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (2019/46) alındı. Veriler Ocak 2020-Kasım 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Kliniği'ne, Diyarbakır ve çevre illerden gelen yetişkin hastalardan toplandı. Hastalar, 16-25, 26-35, 36-45, 46-55, 56-65 ve 65 yaş üstü şeklinde yaş parametresine göre gruplandırıldı. Çalışmaya katılan 16-18 yaş aralığındaki hastaların kendilerinden olur, ailelerinden aydınlatılmış onam formu alınırken, 18 yaş üstü hastalardan ise aydınlatılmış onam formu alındı. Tek araştırmacı tarafından toplam 300 hastanın panoramik radyografileri incelendi ve reflektör ışığı altında, ağız aynası ve künt uçlu bir sond ile ağız içi muayeneleri yapıldı. Belirtilen tarih aralığında farklı dental tedaviler için hastaneye gelen ve panoramik filmi rutin şekilde zaten çekilmiş olan hastaların filmleri değerlendirildi. Hastaların daimi birinci büyük azı dişlerindeki sağlıklı, çürük, restore edilmiş (kanal tedavisi dahil) ve çekilmiş diş sayıları saptandı. Kanal tedavili dişler, restore edilmiş diş kategorisinde yer aldı. Restorasyonlu dişlerde tekrar çürük oluşmuş ise diş çürük olarak kabul edildi. Çürük ya da restorasyonlu olarak teşhis edilen dişlerde, çürüğün ya da restorasyonun dişin hangi yüzeyinde olduğu (oklüzal, mesio-oklüzal, disto-oklüzal, mesio-oklüzo-distal) tespit edildi. Toplam 1200 daimi birinci büyük azı dişinin; sağlıklı ya da çürük, dolgulu ya da kanal tedavisi görmüş, kronlanmış veya çekilmiş diş sayıları ile bu dişlerin cinsiyet, yaş grubu, alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol durumuna göre dağılımı değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS 25.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde yüzde dağılım, ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.001$ ve $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 177'i kadın ve 123'ü erkek olmak üzere 16 yaş üstü toplam 300 hasta katıldı ve toplam 1200 diş incelendi. Hastaların yaş grubu dağılımı; 16-25 yaş %38,6, 26-35 yaş %30, 36-45 yaş %18,6, 46-55 yaş %10, 56-65 yaş %2,3 ve 65 yaş üstü %0,3 şeklinde görüldü (Tablo 1).

Her bir yarım çenede bulunan birinci büyük azı dişleri tek tek incelendiğinde, toplam 1200 adet dişin 373'ünün (%31,1) sağlıklı, 827'sinin (%68,9) ise çürük, restore edilmiş, kronlanmış veya çekilmiş olduğu tespit edildi. Dişlere göre dağılım incelendiğinde; sağlıklı dişlerin %27,2'si üst-sağ, %26,9'u üst-sol, %24,2'si alt-sağ ve %21,8'i alt-sol olduğu görülmüş olup; çürük, restore edilmiş, kronlanmış ve çekilmiş dişler ise %24,1'i üst-sağ, %24,1'i üst-sol, %25,3'ü alt-sağ ve %26,4'ü alt-sol olarak belirlendi.

Daimi birinci büyük azı dişlerinin ağız içindeki yerine ve hasta yaş grubuna göre sağlıklı, çürük, kronlanmış ve restore edilmiş olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0.001$). Çürük diş sayısı; 16-25 yaş grubunda (%56,2), dolgu/kanal sayısı 16-25 yaş grubunda (%43,6), kron sayısı 46-55 yaş grubunda (%37,1) ve çekilmiş diş sayısı 36-45 yaş grubunda (29,5) en yüksek olduğu görüldü.

Tablo 1. Hasta yaş grubuna göre, birinci büyük azı dişlerin sağlıklı, çürük, dolgulu/kanal tedavili, kronlanmış ve çekilmiş olma durumunun değerlendirilmesi

	16-25 yaş	26-35 yaş	36-45 yaş	46-55 yaş	56-65 yaş	65 üzeri	Toplam
Kişi	116 %38,6	90 %30	56 %18,6	30 %10	7 %2,3	1 %0,3	300 %100
Diş	464 %38,7	360 %30	224 %18,7	120 %10	28 %2,3	4 %0,3	1200 %100
Sağlıklı diş	157 %33,8	139 %38,6	52 %23,2	20 %16,7	5 %17,9	0 %0	373 %31,1
Çürük+dolgu/kanal+kron+çekilmiş diş	307 %37,1	221 %26,8	172 %20,8	100 %12,1	23 %2,8	4 %0,5	827 %100

Alt ve üst çene birinci büyük azı dişlerinin durumu değerlendirildiğinde; üst dişlerin %33,7'sinin, alt dişlerin ise %28,5'inin sağlıklı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu görüldü ($p<0.001$). Ayrıca, çekilmiş diş sayısı oranlarına bakıldığında; üst dişlerin %17,3'ünün, alt dişlerin ise %28,5'inin çekilmiş olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 2). Alt çene dişlerinin üst çene dişlerine göre daha fazla çekilmiş olduğu bulguları. Bununla birlikte, alt ve üst çenelerin sağ-sol bölgesi arasındaki ilişki incelendiğinde; sağ dişlerin %31,8'inin, sol dişlerin %30,3'ünün sağlıklı olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0.001$).

Tablo 2. Birinci büyük azı dişlerin alt+üst çene durumuna göre sağlıklı, çürük, dolgu, kronlanmış ve çekilmiş diş sayısının dağılımları

	Üst	Alt	Toplam	p
Sağlıklı	202 (%33,7)	171 (%28,5)	373 (%31,1)	0,001
Çürük	136 (%22,7)	115 (%19,2)	251 (%20,9)	
Dolgu/ kanal	137 (%22,8)	129 (%21,5)	266 (%22,2)	
Kron	21 (%3,5)	14 (%2,3)	35 (%2,9)	
Çekilmiş	104 (%17,3)	171 (%28,5)	275 (%22,9)	
Toplam	398 (%66,3)	429 (%71,5)	827 (%68,9)	
(Ç+D+K+Ç)				
Genel Toplam	600 (%100)	600 (%100)	1200 (%100)	

Birinci büyük azı dişlerin, alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol durumuna göre sağlıklı, çürük, dolgu, kron ve çekilmiş diş sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Birinci büyük azı dişinin çürük durumları değerlendirildiğinde; üst-sağ 69 (%23), üst-sol 67 (%22,3), alt-sol 62 (%20,7), alt-sağ 53 (%17,7) bölgede görülmüş olup en fazla çürük diş üst-sağ ve üst-sol dişlerde tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Birinci büyük azı dişlerin alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol durumuna göre sağlıklı, çürük, dolgu, kron ve çekilmiş diş sayısının dağılımları

	Üst/Sağ	Üst/Sol	Alt/Sol	Alt/Sağ	p
Sağlıklı	101 (%33,7)	101 (%33,7)	81 (%27)	90 (%30)	0,020
Çürük	69 (%23)	67 (%22,3)	62 (%20,7)	53 (%17,7)	
Dolgu/kanal	69 (%23)	68 (%22,7)	66 (%22)	63 (%21,1)	
Kron	10 (%3,3)	11 (%3,7)	8 (%2,7)	6 (%2)	
Çekilmiş	51 (%17)	53 (%17,7)	83 (%27,7)	88 (%29,3)	
Toplam	300 (%100)	300 (%100)	300 (%100)	300 (%100)	

Çürük tespit edilen dişlerin, alt-üst çene ve sağ-sol bölgede bulunma durumları ile çürüğün dişlerin oklüzal, mesial ve distal yüzeyinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,001$). En fazla çürük, dişlerin mesio-oklüzal ve disto-oklüzal yüzeylerinde tespit edilirken, oklüzal çürük en az çürük görülen diş yüzeyi oldu.

Restore edilmiş(dolgu) dişlerin alt-üst çene ve sağ-sol bölgede bulunma durumları ile kavite sınıfı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,001$). Üst sağ ve üst sol dişlerde en fazla mesio-oklüzal dolgu, alt sağ ve alt sol dişlerde ise en fazla mesio-okluzo-distal dolgu görüldü.

Birinci büyük azı dişlerin; çekilmiş, çürük, dolgu/kanal ve kron diş sayısı ile hasta cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Daimi birinci büyük azı dişlerin çürük, çekilmiş, dolgu/kanal ve kron durumunun cinsiyetle ilişkisi

	Kadın	Erkek	Toplam
Çürük	137 (%27,6)	114 (%34,5)	251 (%30,4)
Dolgu/kanal	175 (%35,2)	91 (%27,6)	266 (%32,2)
Kron	17 (%3,4)	18 (%5,5)	35 (%4,2)
Çekilmiş	168 (%33,8)	107 (%32,4)	275 (%33,3)
Toplam	497 (%100)	330 (%100)	827 (%100)

Tartışma

Ağız boşluğuna ilk süren daimi dişler, birinci büyük azı dişleridir. Diş çürüğünden en sık etkilenen, ilk restoratif tedavinin yapıldığı veya muhtemelen ilk diş çekimine maruz kalan dişler olduğu literatürde bildirilmektedir (1). Daimi birinci büyük azı dişleri, diş arkında stratejik bir pozisyonda bulunduğu dolay, bu dişlerin ağızda tutulması büyük önem taşımaktadır. Bu dişler kaybedildiğinde, arka grup dişlerde çapraz kapanış, komşu dişlerde rotasyonlar ve karşıt dişlerde uzama gibi çeşitli oklüzyon bozuklukları meydana gelebilmektedir (5,6). Bu olumsuzlukların önüne geçebilmek adına, daimi birinci azı dişlerin sağlığı için koruyucu uygulamalar planlanması önem taşımaktadır.

Daimi birinci büyük azı dişlerinin, çürük, restore edilmiş ve çekilmiş olma durumunu değerlendiren epidemiyolojik çalışmalar, çocuk diş hekimliği alanında sıklıkla yapılmaktadır (6, 7, 8). Ülkemizde yetişkin bireylerde daimi birinci büyük azı dişlerinde çürük, dolgu (kanal), kron ve çekilmiş diş sayısı görülme sıklığının değerlendirildiği az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, konuyla ilgili literatüre katkı sunmak, koruyucu önleyici tedavilerin önemini vurgulamaktır.

Daimi birinci büyük azı dişlerinde çürük görülme prevalansı ile ilgili yapılan bir çalışmada, çürük görülme oranı 14-17 yaş arasında %62.6, 18-25 yaş arasında %67.6, 26-35 yaş arasında %59.7 ve 36 yaş üstünde %51 olarak bulunmuştur (9). Thushara ve arkadaşları çalışmalarında, birinci molarda çürük prevalansının 26-35 yaş grubunda %89 ve 15-25 yaş grubunda %81 olduğunu rapor etmişlerdir (10). 9-12 yaş aralığında bulunan 432 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, daimi birinci büyük azı dişinde çürük görülme sıklığı %75.5 olduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise, bu çalışmalarla uyumlu olarak çürük görülme oranı en yüksek 16-25 yaş grubunda (%56,2) görülmüştür. Yapılan çalışmalara göre, her yaş grubundaki bireylerde daimi birinci büyük azı dişinde çürük gelişimi meydana gelebilmektedir. Dişlerin morfolojik yapısı (pit ve fissür yapı göstermesi), bakterilerin tutunabileceği geniş bir yüzey alanına sahip olması ve ağız boşluğuna sürme zamanlarının erken olması bu sonuçların sebepleri olarak ifade edilebilir. Çalışmamızda çürük görülme oranı yaş grubu arttıkça azalmıştır. Bunun sebebi olarak ise; daimi birinci azı dişleri erken yaşta çürüğe maruz kaldığı için dişin restore edilmesi veya çekilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Genellikle, alt çene daimi birinci büyük azı dişler, üst çene dişlere göre ağız boşluğuna daha erken sürmekte ve daha uzun süre ağız ortamında bulunmaktadır. Bu nedenle, alt dişlerin, üst dişlere göre diş çürüklerinden daha erken etkilendiği için restore edildiği ya da çekildiği söylenmektedir. Yapılan araştırmalarda, alt çene daimi birinci büyük azı dişlerinde daha fazla çürük/ çekilmiş/dolgu oranı bulunduğu görülmektedir (6, 9, 10). Çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda alt dişlerin çürük, dolgulu, kron ve çekilmiş toplam sayısına bakıldığında üst dişlere göre daha fazla etkilendiği görülmüştür.

12-20 arası yaş grubunda yapılan bir çalışmada, çekilmiş daimi birinci büyük azı diş sayısının alt çenede üst çeneye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (12). 7 yaş ve üstü bireylerde yapılan başka bir çalışmada, alt çenede çekilmiş diş sayısı üst çeneye göre daha fazla bulunmuştur (13).

Çalışmamızın bulgularına göre, bu çalışmalarla uyumlu olarak, üst çene dişlerin %17,3'ünün, alt çene dişlerin ise %28,5'inin çekilmiş olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Çekilmiş diş sayısı 36-45 yaş grubunda (29,5) en yüksek oranda olduğu görülmüştür. Ayrıca, çekilmiş diş sayısının alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol tarafta bulunma durumuna göre ise, en fazla çekilmiş diş yüzdesi alt-sağ bölgede (%29,3) bulunmuştur.

6-20 yaş arası bireylerde yapılan araştırmalarda en fazla çürük tespit edilen diş yüzeyi oklüzal yüzey olmuştur. Çocuklarda ve genç bireylerde en fazla oklüzal çürük görülme nedenleri olarak; dişlerin oldukça erken yaşta sürmesi, dişin morfolojik olarak derin ve dar pit-fissürlere sahip olması, bu anatomik yapının bakteri plağı birikimini kolaylaştırması ve çocuklar tarafından sürme döneminde bu dişlerin oklüzal yüzeylerinin etkili bir şekilde temizlenememesi ileri sürülmüştür (6). Ayrıca, diş henüz oklüzyona gelmeden oklüzal yüzeylerin diş çürüğünden etkilendiği düşünülmektedir. 16 yaş üstü bireylerde yapılan başka bir çalışmada, daimi birinci büyük azı dişlerinde çürük en fazla yine oklüzal yüzeyde bunu takiben mesial yüzeyde görülmüştür (14). Çalışmamızda, daimi birinci azı dişlerinde tespit edilen çürüğün diş yüzeyindeki konumunu incelediğimizde; en fazla çürük görülme yüzeyi, mesio-oklüzal ve disto-oklüzal yüzeyler olurken, oklüzal çürük en az çürük görülen diş yüzeyi olmuştur. Çalışmamızda mesio-oklüzal ya da disto-oklüzal çürükler oklüzal çürükler arasında sınıflandırılmamış, oklüzal çürükler ayrıca değerlendirilerek sadece oklüzal yüzeyde çürük tespit edilen dişlere ait veriler derlenmiştir. Diğer çalışmalarla farklı bulgu elde etmemizi buna bağlamaktayız.

Çalışmamızda restore edilmiş dişlerin alt-üst çene ve çenelerin sağ-sol durumları ile dolgu sınıfı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p<0,001$). En fazla MO restorasyon, takiben MOD restorasyon tespit edilmiştir. MO restorasyon en fazla üst-sol, MOD ise alt-sağ çenedeki dişlerde bulunmuştur. Ayrıca, en fazla diş restorasyonu yapılan hasta yaş grubu 16-25 yaş (%43,6) olmuştur. Literatürde, bulgumuzla karşılaştırabileceğimiz çalışma bulunamamıştır. Çalışmaların çoğunda, daimi birinci büyük azı dişlerin; çekilmiş, çürük görülme ve restore edilme oranları ve bunların alt-üst çene sağ-sol durumları ile hasta yaş grubu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Daimi birinci büyük azı dişinin kaybı ile ilgili yapılan bir çalışmada, erkek hastalarda (%59.0) kadınlara (% 41.0) göre daha çok diş kaybı görülmüştür (15). Diş kaybı insidansı ve risk faktörleri üzerine yapılan başka bir çalışmada, erkeklerin kadınlardan daha fazla diş kaybı yüzdesine sahip olduğunu bulunmuştur. Sebep olarak ise, erkeklerde sigara, alkol, tütün çiğneme gibi olumsuz alışkanlıkların daha fazla görülmesinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (16). Daimi birinci büyük azı dişlerinde çürük prevalansının değerlendirildiği bir çalışmada erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir ilişki görülememiştir (10). 12-18 yaş grubunda yapılan çalışmada tedavisi yapılan daimi birinci büyük azı dişlerin cinsiyetle ilişkisi incelendiğinde, kızlarda, erkeklere göre daha fazla tedavisi yapılmış daimi birinci büyük azı dişlerin olduğu bulunmuştur. Yapılan analiz sonucunda çalışmamızda, birinci büyük azı dişinin çekilmiş, çürük ve dolgulu diş sayısı ile cinsiyet arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0,05$). Bununla birlikte, kadınlarda erkeklere göre çürükten daha fazla etkilenmiş, daha çok diş kaybı görülmüş ve diş restorasyonuna rastlanmıştır.

Sonuç

Çalışmamızda, alt çene birinci büyük azı dişlerinin, üst çene birinci büyük azı dişlerinden daha fazla, çürük, dolgulu ve çekilmiş olduğu saptandı. Ayrıca, çürük diş sayısı ve restoratif tedavi görmüş diş sayısı açısından en çok etkilenen yaş grubunun 16-25 yaş grubu olduğu tespit edildi. Bu sonuç, daimi birinci azı dişlerin erken yaşta çürükten etkilendiğini göstermektedir. Daimi birinci azı dişlerin sürmesini takiben, dişlerin korunmasına yönelik tedavilerin artırılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Messer L.B. Assessing caries risk in children. *Aust Dent J* 2000;45:10-6.
2. Demirci M, Tuncer S, Yuceokur AA. Prevalence of caries on individual tooth surfaces and its distribution by age and gender in university clinic patients. *European journal of dentistry*. 2010 Jul;4(3):270.
3. Albadri S, Zaitoun H, Mcdonnell ST, Davidson LE. Extraction of first permanent molar teeth: results from three dental hospitals. *Br Dent J* 2007;203:1-5.

4. Maden A, Altun C. Çocuk dişhekimliğinde kötü prognozlu daimi, birinci molarların çekim endikasyonları ve klinik değerlendirilmeleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2013;23:408-13.
5. Çağlaroğlu M, Kılıç N, Erdem A. Effects of early unilateral first molar extraction on skeletal asymmetry. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;134:270-5.
6. Kılınç G, Candan Ü, Kıpçak Akkemik Ö, Evcil MS, Ellidokuz H, 12-18 yaş grubu çocuklarda daimi birinci büyük azı dişlerin durum değerlendirilmesi: retrospektif radyografik çalışma. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. J Dent Fac Atatürk Uni* Cilt:26, Sayı:1, Yıl: 2016, Sayfa: 21-28.
7. Balkaya B, Aydemir H. Birinci büyük azı dişlerin çürük eksiklik ve dolgulu dağılımı. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2000;10:17-20.
8. Kırzioğlu Z, Gök B. Birinci büyük azı dişi erken kaybı ve etkileri-derleme. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2014;1:41-4.
9. Mithra NH, Shija AS, 2011. Carious First Molars in South Canara Population- An Epidemiological Study. *Journal of the Indian Dental Association*, 11, 1132-1134.
10. Thushara, Mithra N. Hegde, Shruthi Attavar, Gowrish. S. Bhat. Prevalence of caries in first permanent molars in south west coastal population of india. *International journal of current research and academic review*. 2016 March;4(3):106-113.
11. Al-Samadani KH, Ahmad MS, 2012. Prevalence of first permanent molar caries in and its relationship to the dental knowledge of 9-12-year olds from jeddah, kingdom of saudi arabia. *ISRN Dent*, 1, 1-6.
12. Halicioğlu K, Toptas O, Akkas I, Celikoglu M. Permanent first molar extraction in adolescents and young adults and its effect on the development of third molar. *Clin Oral Investig* 2014;18:1489-94.
13. İncebeyaz B, Deniz HA, Polat E, Kolsuz ME. Birinci Daimi Molar Dişlerin Yaş Ve Cinsiyete Göre Klinik Durumlarının Değerlendirilmesi. *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.* 46 (3) 137-144, 2019.
14. Ashwini.K.S, Devadiga D, Mithra NH, Yelapure M, Sadananda V. Prevalence of Caries in First Permanent Molars in Dakshina Kannada population in Karnataka, India 2017. *JETIR* October 2018, Volume 5, Issue 10.
15. Sharma S, Virmani S, Mithra N. Hegde. Prevalence of Missing First Molar in South Canara District Population. May – June 2016 *RJPBCS* 7(3) Page No. 2135.
16. Locker D, Ford J, Leake JI Incidence and risk factors for tooth loss in a population of older canadians. *Journal of dental research*, 1996; 75: 783-789.

Presentation ID/Sunum No= 420

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipodonti ve Mikrodonti Olgularına Bağlı Şekil ve Konum Bozukluklarının Kompozit Rezin ile Tedavisi: 3 Olgu Sunumu

Asst. Prof. Dr. Ebru Uslu Cender¹

Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye,

Özet

Giriş ve amaç: Dental anomilerde en sık rastlanılan anomalilerden biri hipodonti (konjenital diş eksikliği) dir. Tek ve çift taraflı olabilen üst yan kesici diş eksikliği yaygın olarak izlenmektedir. Küçük boyutta dişlere sahip olma durumu olan mikrodonti ise daha nadir görülen anomalilerden biridir. Sıklıkla etkilenen dişler, üst yan kesici dişlerdir. Hastalarda estetik kaygılara yol açan diş eksikliği, boyut, şekil ve konum bozuklukları gibi gelişimsel dental anomalilerin tedavisi estetik diş hekimliğinin çalışma alanına girmektedir. Bu olgu sunumunda; hipodonti ve mikrodonti anomalisi bulunan 3 farklı hastanın, direkt kompozit rezin ile estetik düzenlemelerinin sunulması amaçlanmıştır. Yöntem: Ön dişlerinde şekil ve boyut bozukluğu şikayeti ile hastanemize başvurmuş olan 3 adet hastaya tedavi seçenekleri açıklandı, Hastaların onayı alındı ve direkt kompozit rezin restorasyonlar ile dişlerin tedavisi planlandı. Dişler temizlendikten sonra renk secimi yapıldı. Restore edilecek tüm mine yüzeyleri 30 sn süreyle %37'lik fosforik asit (3M ESPE, ABD) ile pürüzlendirildi. Asit yıkanıp hava ile kurutulduktan sonra dişlerin arasına şeffaf matris bandı yerleştirildi. Pamuk rulolar ve retraksiyon kordu ile izolasyon sağlandı. Asitlenen tüm yüzeylere iki aşamalı etch&rinse adeziv sistem (Adper Single Bond 2, 3M ESPE) uygulandı. Hava spreyi ile kurutulduktan sonra 10 sn süreyle Led ışık cihazı (Elipar S 10, 3M ESPE) kullanılarak polimerize edildi. Farklı mine, dentin renklerindeki nanohibrit kompozit rezin (Clearfil Majesty ES-2 premium, Kuraray, Almanya) tabakalar halinde uygulandı ve 20 saniye ışıkla polimerize edildi. Restorasyonlara polisaj diskleri (Soflex discs, 3M ESPE, ABD) kullanılarak bitirme ve polisaj yapılmış, Hastalar kontrol randevularına çağrıldı. Sonuçlar: Ortalama 3 yıllık takip sürecinin sonunda, klinik muayenede bir minör restorasyon kırığı dışında restorasyonlarda herhangi bir renk değişikliği veya kırığa rastlanılmadı. Direkt kompozit rezin uygulamaları daha ekonomik ve kısa sürede uygulanabilir olmasının yanı sıra estetik ve fonksiyonel olması ile de hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Hipodonti, diş eksikliği, mikrodonti, diastema, estetik, kompozit rezin

Abstract

Introduction and Aim: Hypodontia is one of the most common dental anomalies. Missing maxillary lateral incisor, which may be unilateral or bilateral, is frequently observed. Microdontia, in which the patient has small size teeth, is a rare anomaly. Maxillary lateral incisors are mostly affected by this disorder. Missing teeth, location, size and shape disorders observed in teeth generally cause aesthetic concern in patients, which is involved in the field of aesthetic dentistry. In this case report, the aesthetic

treatment of three patients with hypodontia and microdontia using direct composite resin is presented. Method: Three patients with location and shape disorders in anterior teeth consulted our clinic and were presented with treatment alternatives. Patient consent was obtained and treatment with direct composite resin was planned. All enamel surfaces to be restored were etched for 30 s with 37% phosphoric acid (3M ESPE, USA). After the acid was rinsed and dried with air, transparent matrix tape was placed between the teeth. Isolation was achieved with cotton rolls and retraction cord. Adhesive system (Adper Single Bond 2, 3M ESPE) was applied. They were then dried with air spray before they were polymerized for 10 s with led light curing device. Nanohybrid composite resins of different enamel and dentin colours (Clearfil Majesty ES-2 premium, Kuraray, Germany) were applied in layers and were polymerized with light for 20 s. Restorations were finished and polished with polishing discs. Patients were called for controls. Results: At the end of the 3-year-follow up period in average, no colour change or fracture was observed on teeth, except one minor restoration fracture. Direct composite resin can be applied in a short time and is affordable. Additionally, it is aesthetic and functional, which makes it an appropriate treatment option for patients.

Keywords: Hypodontia, Missing teeth, Diastema, Aesthetic, Composite resin

Giriş ve Amaç

Güzellik ve estetik kavramları insanlar için eskiçağlardan beri çok önemli olmuştur. Günümüzde toplumsal bilincin de gelişmesiyle estetiğe verilen önem daha da artmıştır ¹.

Dişlerin normalden daha küçük boyutta olduğu bir tür diş anomalisi olan mikrodonti; kişilerde estetik kaygıya da neden olmaktadır ². Hem kalıcı dişlerde hem de süt dişlerinde görülebilen bu anomali kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve toplum içi prevalansı %1,5-2 arasında değişmektedir ^{3,4}.

Lokalize mikrodontide en fazla etkilenen dişlerin maksiller lateral kesici dişler olduğu belirtilmiştir ⁵. Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir ⁶.

Konjenital diş eksikliği; eksik olan diş sayısına göre hipodonti, oligodonti, anadonti olarak sınıflandırılır ^{7,8}. Birkaç diş eksikliği durumu hipodonti, altı veya daha fazla dişin eksik olduğu durum oligodonti ve tüm dişlerin eksikliği ise anadonti olarak tanımlanır ⁹. En sık olarak görülen eksik dişler sırasıyla, üçüncü büyük azı dişleri, ikinci küçük azı dişleri, üst çene yan kesici dişler ve alt çene birinci kesici dişleridir ¹⁰. Üst çene lateral kesici diş eksikliğinin etiyolojisinde de genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır ⁹.

Doğal diş benzer mekanik ve fiziksel özelliklere sahip olan estetik kompozit rezin materyalleri, görünüm olarak da mine ve dentine benzemektedir. Estetik diş şekillendirmelerinde direkt kompozit rezinler, doğal gülüşün sağlanmasında diş hekimi ve hasta tarafından sıklıkla tercih edilmektedir ¹¹.

Bu olgu sunumunda; hipodonti ve mikrodonti anomalisi bulunan 3 farklı hastanın, direkt kompozit rezin ile estetik düzenlemelerinin sunulması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Yaşları 18-39 arasında değişen 3'ü kadın toplam 3 hasta, ön dişlerinde şekil ve boyut bozukluğu şikâyeti ile Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Kliniği'ne başvurdu. Yapılan radyolojik ve klinik incelemelerle periodontal olarak sağlıklı olduğu tespit edilen hastalara; direkt kompozit rezin restorasyonların avantaj ve dezavantajları ayrıca alternatif tedaviler anlatıldı. Tedaviye karar verirken hastaların yaş ve sosyo ekonomik durumu göz önünde bulunduruldu. Uygulanacak direkt kompozit rezin restorasyonlar ile ilgili ön bilgilendirme yapıldıktan sonra; hastadan onam formu alındı.

Tedaviye başlamadan 1 hafta öncesinde detertraj ve polisaj işlemleri yaptırıldı. Dişler temizlendikten sonra renk seçimi gün ışığında, kullanılan markanın renk skalasına göre yapıldı. Kompozit rezinin daha yüksek bağlanma dayanımı göstermesi için total etching adeziv sistem kullanıldı. Restore edilecek tüm mine yüzeyleri 30 sn süreyle %37'lik fosforik asit (Scotchbond, 3M ESPE, ABD) ile pürüzlendirildi. Asit uygulan tüm yüzeyler 10 sn süreyle yıkanıp hava ile kurutulduktan sonra; dişlerin mesial ve distal yüzeylerine şeffaf matriks bandı yerleştirildi.

Pamuk rulolar, ekartör ve retraksiyon kordu ile izolasyon sağlandı. Asitlenen tüm yüzeylere iki aşamalı etch&rinse adeziv sistem (Adper Single Bond 2, 3M ESPE) fırça yardımı ile uygulandı. Hava spreyi ile kurutulduktan sonra 10 sn süreyle Led ışık cihazı (Elipar S 10, 3M ESPE) kullanılarak polimerize edildi. Işık çıkışının 600 Mw / cm² nin altına düşmemesini sağlamak için ışık yoğunluğu uygulamadan önce ve sonra ölçüldü. Farklı mine, dentin renklerindeki nanohibrit kompozit rezin (Clearfil Majesty ES-2 premium, Kuraray, Almanya) hazırlanan yüzeylere tabakalar halinde uygulandı ve 20 saniye Led ışık cihazı ile polimerize edildi. Her bir kompozit tabakası, Polimerizasyon aşamasından sonra, diş eti uyumu ve oklüzyon kontrol edildi. Restorasyonların daha çok estetik amaçlı olduğu vurgulanarak, aşırı çiğneme kuvvetlerine maruz bırakılmamaları konusunda hastalar bilgilendirildi Prematür kontaklar bitirme frezleri ile düzeltildi. Alüminyum oksit içeren polisaj diskleri (Soflex discs, 3M ESPE, ABD) kullanılarak restorasyonların bitirme ve polisaj işlemleri yapıldı. Hastalara doğru fırçalama tekniği ve diş ipi kullanımı öğretilerek kontrole gelmeleri istenildi.

Olgu 1

23 yaşındaki bayan hasta üst çene ön dişlerindeki biçimsel düzensizlik ve dişler arasında var olan boşluk şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan klinik muayene ve alınan panoramik radyografi sonucu, hastanın üst çene sağ-sol yan kesici ve ikinci küçük azı dişlerinin konjenital olarak eksik olduğu gözlemlendi. (Şekil 1,2). Tedavi seçeneği olarak sunulan ortodonti ve protez uygulamalarını tercih etmediğini belirten hastaya direkt kompozit rezin tekniği ile restoratif tedavi uygulanmasına karar verildi. Mezialize olmuş üst çene kanin dişlere kompozit rezin ile yan kesici diş formu verilmesi planlanmıştır.

Öncelikle ön iki kesici diş arasında diastema görülen alanların restorasyonuna başlandı. Restore edilecek yüzeylere fosforik asit uygulandı. Bonding uygulamasından sonra nanohibrit kompozit rezinle (Clearfil Majesty ES-2 premium, A2E ve A2D, Kuraray, Almanya) dişlerin doğal formuna yakın şekillendirme yapıldı (Şekil 3). Restorasyonların bitirme ve polisaj işlemlerinden sonra benzer uygulamalar kanin dişlere de yapıldı. Hastayı memnun edecek bir gülüş estetiği sağlandı (Şekil 4).

Hasta ağız hijyeni ile ilgili olarak bilgilendirildi ve tedaviden sonra belirli aralıklarla kontrole gelmesi istendi. 1 yıllık kontrolde iyi durumda olan restorasyonlara bir işlem uygulanmadı (Şekil 5). 3 yıllık kontrol randevusunda ise restorasyonlar hafif renklenme nedeniyle polisaj diskleri ile cilalandı. Yan kesici diş formu verilen 13 numaralı kanin dişin distal köşesinde sert bir cisim ısırılmasına bağlı küçük bir kompozit kırığı gözlemlendi ve tamir edildi. (Şekil 6).

Olgu 2

18 yaşındaki bayan hasta estetik olmayan gülüş ve üst çene yan dişlerindeki biçimsel düzensizlik şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Alınan panoramik radyografi ve yapılan klinik muayene sonucu, hastanın sınıf III maloklüzyona sahip olduğu ayrıca üst çene sağ-sol yan kesici dişlerinin konjenital olarak eksik olduğu gözlemlendi (Şekil 7,8,9). Ortodontik tedaviyi kabul etmeyen hastanın üst çene kanin dişlerinin kompozit rezin ile restore edilerek yan kesici diş formu verilmesi uygun görülmüştür.

Kanin dişlerin kompozit rezin ile şekillendirilmesi planlanan kısımları fosforik asit ile pürüzlendirildi. Ardından bonding ajan uygulandı. Daha sonra nanohibrit kompozit rezin (Clearfil Majesty ES-2 premium, A2E ve A3D, Kuraray, Almanya) kullanılarak kanin dişlerine yan kesici diş formu verildi (Şekil 10). Doğru fırçalama tekniği ve diş ipi kullanımı konusunda bilgilendirilen hastanın ve tedaviden sonra belirli aralıklarla kontrole gelmesi istendi. 3 yıldır kontrol altında olan hastada herhangi bir renk değişimi, kompozit deformasyonu ve hassasiyet olmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 11,12).

Olgu 3

39 yaşındaki bayan hasta üst çene yan kesici dişlerin küçük olması şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Alınan panoramik radyografi ve yapılan klinik muayene sonucu üst çene yan kesici dişlerde mikrodonti olgusunun var olduğu görüldü (Şekil 13, 14). Hem daha pratik hem de daha ekonomik olması nedeniyle porselen laminate veneer uygulaması yerine direkt kompozit rezin restorasyon yapılmasına karar verildi.

Restore edilecek yüzeylere fosforik asit uygulandı. Bonding uygulamasından ardından nanohibrit kompozit rezin (Clearfil Majesty ES-2 premium, A2E ve A2D Kuraray, Almanya) ile yan kesici diş formuna uygun olarak şekillendirme yapıldı (Şekil 15, 16). Restorasyonların bitirme ve polisaj işlemlerinden sonra hasta yeni gülüşünden memnun bir şekilde klinikten ayrıldı. Daha sonra belirli

aralıklarla kontrole gelmesi istendi. 3 yıllık kontrol randevusunda ise restorasyonlar hafif renklenme nedeniyle polisaj diskleri ile cilalandı (Şekil 17).

Tartışma

Dental anomaliler estetik problemleri de beraberinde getirmektedir ¹². Estetik bir gülümseme; ortodontik tedavi ile sağlanabileceği gibi, diş beyazlatma, ön dişlere estetik restorasyonlar, lazer ve implant uygulamalarıyla da oluşturulabilir ¹³.

Şekil bozukluğu gösteren dişlere estetik görünüm kazandırılmasında özellikle minimal invaziv teknikler kullanılmalıdır. Porselen laminate veneerler, bu amaçla kullanılan restorasyonların başında gelmektedir ¹⁴ Ancak bu restorasyonların kırılma, mikrosızıntı ve diş yüzeyinden ayrılma gibi dezavantajları da mevcuttur ¹⁵.

Direkt kompozit rezin restorasyonları tek seansta yerleştirilebilir, genellikle ön model veya mumlama gerektirmez ve maliyetleri artıran laboratuvar ücretleri içermez. Kompozit rezin restorasyonlar, ortodontik ve protetik tedavi gibi diğer tedavi seçeneklerinin sahip olamadığı avantajlar sunmaktadır. Protetik restorasyonlara kıyasla karşıt diş yapısına karşı daha naziktirler ¹⁶.

Ayrıca, direkt kompozit rezin restorasyonların renk stabilitesi, seramik restorasyonlar kadar iyi değildir; ancak bu, bitirme ve cilalama işlemlerinin kalitesine bağlıdır ve kontrol randevuları ile önlenir ¹¹.

Direkt kompozit rezin restorasyonların bu dezavantajlara sahip olmasına bakılmaksızın, gelişen adeziv teknikleri ve daha kaliteli rezin materyalleri diş hekimlerine kısa süre içerisinde daha konservatif, estetik, fonksiyonel, ekonomik ve uzun ömürlü restorasyonlar oluşturma şansı verir ^{17,18}.

Sonuçlar

Ortalama 3 yıllık takip sürecinin sonunda, klinik muayenede bir minör restorasyon kırığı dışında restorasyonlarda herhangi bir renk değişikliği veya kırığa rastlanılmadı. Direkt kompozit rezin uygulamaları daha ekonomik ve kısa sürede uygulanabilir olmasının yanı sıra estetik ve fonksiyonel olması ile de hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir.

Referanslar

1. Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. The 5-year clinical performance of direct composite additions to correct tooth form and position. *Clinical oral investigations*. 1997;1(1):12-18.
2. Laverty D, Thomas M. The restorative management of microdontia. *British dental journal*. 2016;221(4):160-166.
3. Fekonja A. Prevalence of dental developmental anomalies of permanent teeth in children and their influence on esthetics. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2017;29(4):276-283.
4. Chen Y, Zhou F, Peng Y, Chen L, Wang Y. Non-syndromic occurrence of true generalized microdontia with hypodontia: A case report. *Medicine*. 2019;98(26).
5. Hans MK, Chander S, Ahluwalia AS, Chinna H. Non syndromic bilateral microdontia of maxillary second molars: a very rare finding. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(4):ZJ03.
6. Thesleff I. Genetic basis of tooth development and dental defects. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2000;58(5):191-194.
7. Bonczek O, Bielik P, Krejčí P, et al. Next generation sequencing reveals a novel nonsense mutation in MSX1 gene related to oligodontia. *PLoS one*. 2018;13(9):e0202989.

8. Haque S, Alam MK. Common dental anomalies in cleft lip and palate patients. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2015;22(2):55.
9. Cobourne M. Familial human hypodontia—is it all in the genes? *British dental journal*. 2007;203(4):203-208.
10. Stuart C, White P, Michael J. *Oral Radiology: principles and interpretation*. Elsevier India; 2014.
11. Korkut B, Yanikoglu F, Tagtekin D. Direct midline diastema closure with composite layering technique: a one-year follow-up. *Case reports in dentistry*. 2016;2016.
12. Kotsomitis N, Freer T. Inherited dental anomalies and abnormalities. *ASDC journal of dentistry for children*. 1997;64(6):405-408.
13. Tuna EB, Yildirim M, Seymen F, Gencay K, Ozgen M. Fused teeth: a review of the treatment options. *Journal of Dentistry for Children*. 2009;76(2):109-116.
14. Deliperi S, Bardwell DN, Congiu MD. Reconstruction of severely damaged endodontically treated and bleached teeth using a microhybrid composite resin: two-year case report. *PRACTICAL PROCEDURES AND AESTHETIC DENTISTRY*. 2003;15(3):221-227.
15. Burke FT. Survival rates for porcelain laminate veneers with special reference to the effect of preparation in dentin: a literature review. *Journal of esthetic and restorative dentistry*. 2012;24(4):257-265.
16. Magne P, Belser UC. Porcelain versus composite inlays/onlays: effects of mechanical loads on stress distribution, adhesion, and crown flexure. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2003;23(6).
17. Azzaldeen A, Muhamad A-H. Diastema closure with direct composite: architectural gingival contouring. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2015;3(1):134.
18. Demirci M, Tuncer S, Sancakli H, Tekçe N, Baydemir C. Five-year clinical evaluation of a nanofilled and a nanohybrid composite in Class IV cavities. *Operative dentistry*. 2018;43(3):261-271.

Presentation ID/Sunum No= 461

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Self- Etch Adezivlerin Mineral Trioksit Agregat'ın Yüzey Sertliğine Etkisi ve Makaslama Bağlanma Dayanımı

Asst. Prof. Dr. Cemile Kedici Alp¹ , Prof.Dr. Cemal Yeşilyurt²

¹Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

²Özel Diş Hekimi

Özet

Bu çalışmada farklı asiditeye sahip monomer içeren self-etch adezivlerin; MTA'ya makaslama bağlanma dayanımının (MBD) belirlenmesi ve bu adezivlerin MTA'nın yüzey sertliğine etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmada MTA/Adeziv MBD testi için 84 adet MTA örneği hazırlandı. MTA örnekleri adezivlere göre rastgele gruba ayrıldı. Grup 1:Prompt L-pop, Grup 2:AdheSE, Grup 3:Clearfil SE, Grup 4:G Bond, Grup 5:Clearfil S3,Grup 6:Single Bond (kontrol), Grup 7:Prime&Bond NT (kontrol). Adezivler MTA yüzeyine uygulandıktan sonra kompozit rezin (Filtek 250, 3M ESPE) yerleştirildi. Instron'da MTA/Adeziv MBD'ı test edildi. Self-etch adezivlerin MTA yüzey sertliğine etkisini incelemek amacıyla, 54 MTA örneği hazırlandı. Örnekler rastgele 9 gruba ayrıldı. Grup 1:Prompt L-pop, Grup 2: AdheSE, Grup 3:Clearfil SE, Grup 4:G bond, Grup 5:Clearfil S3, Grup 6:Single Bond (kontrol), Grup 7:Prime & Bond NT (Kontrol), Grup 8:Yalnızca MTA (kontrol), Grup9: %37 fosforik asit (kontrol). Adezivler uygulandıktan sonra Vickers Mikrosertlik(VHN) belirlendi. MTA/Adeziv MBD değerleri(MPa); Clearfil S3(10,6), G Bond(6,3), Clearfil SE Bond(9,7), AdheSE(10,8), Prompt L-pop(4,6), Single Bond(11,2) ve Prime & Bond NT(12,6) olarak tespit edildi. MBD değerleri total-etch adezivlerde daha yüksek bulundu. Prompt L-pop ve G Bond dışında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grupların VHN'leri; Clearfil S3(50,3), G Bond (51,6), Clearfil SE Bond (47,3), AdheSE (52), Prompt L-pop (32,5), Single Bond (67), Prime&Bond NT (68), yalnız MTA (70) ve %37'lik fosforik asit (39,7) idi. Çalışma ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p<0.05$). Total-etch adezivler, self-etch adezivlerden MTA'ya daha yüksek MBD göstermekle birlikte, bazı self-etch adezivler total-etchlere benzer nitelikte MTA'ya MBD gösterebilir. Self-etch adezivler asidik monomer içerikleri nedeniyle MTA yüzey sertliğini olumsuz etkileyebilir.

Anahtar sözcükler: MTA, bağlanma dayanımı, self-etch adeziv, , yüzey sertliği

Abstract

The Effect of Self-Etch Adhesives on the Microhardness of Mineral Trioxide Aggregate and Shear Bond Strength The purpose of this study were to investigate the shear bond strength of MTA and different self-etch adhesives contain different monomers with different pH and two total-etch adhesives, and to evaluate the effects of adhesives on MTA microhardness. To test shear bond strength of MTA/Adhesive, 84 MTA specimens were prepared. MTA specimens were allocated into seven groups according to the adhesives: Group 1:Prompt L-pop, Group 2:AdheSE, Group 3:Clearfil SE, Group 4 :G Bond, Group 5:Clearfil S3, Group 6:Single Bond(Control), Group 7:Prime&Bond NT(control). After

applying adhesives on the MTA surface, composite resin (Filtek 250, 3M ESPE) was putted. Shear bond strength of MTA/Adhesive were measured by Instron.

To evaluate the effect of the adhesives on MTA microhardness for each adhesives, only MTA and only 37% phosphoric acide, 54 MTA specimens were prepared. The adhesives applied over MTA. Before the polimerization, Vickers hardness numbers(VHN) were measured from MTA surface. At the end MTA/Adhesive interface investigated with EDX analysis by SEM. The values(MPa) of SBS were determined Clearfil S3(10,6), G Bond(6,3), Clearfil SE Bond(9,7), AdheSE(10,8), Prompt L-pop(4,6), Single Bond (11,2) and Prime&Bond NT(12,6). Total-etch adhesives have higher shear bond strength. No significant differences found within total-etch group. But significant differences were found between two self-etch (Prompt L-pop, and G bond) and total-etch adhesives ($p<0.05$). VHN of the groups were Clearfil S3(50,3), G Bond(51,6), Clearfil SE Bond(47,3), AdheSE(52), Prompt L-pop(32,5), Single Bond(67), Prime&Bond NT(68), only MTA MTA(70) and 37% phosphoric acide (39,7). Significant differences were found between control group and experimental groups. In conclusion, an total-etch adhesive system which exhibited higher shear bond strength than self-etch adhesives. However some self-etch adhesives can be performed as total-etch adhesives . Also, self-etch adhesives can decrease MTA surface hardness because of asidic monomers.

Keywords: MTA, shear bond strength, self-etch adheziv, vickers hardness

GENEL BİLGİLER

Vital pulpa tedavileri; pulpayı kimyasal, bakteriyel, toksik, mekanik ve termal etkilerden koruyarak, pulpa yaralanmalarını azaltacak veya tedavi edecek tüm uygulamaları kapsamaktadır. Vital pulpa tedavilerinde amaç, pulpayı uygun bir madde ile örtmek ve tersiyer dentin oluşumunu tetikleyerek pulpa yaralanmalarını tedavi etmektir(2). Bu tedavi pulpa kapaklanması, örtülmesi veya kuafaj olarak tanımlanmaktadır (1).

Direkt pulpa kapaklamasında başarıyı etkileyen faktörler; perforasyon alanının büyüklüğü, bakteri kontaminasyonu, hastanın yaşı, pulpanın yaşı, kavitenin dezenfeksiyonu ve kullanılan materyalin fiziksel ve biyolojik özellikleridir (1, 2). Pulpa kapaklaması uygulamalarında günümüze kadar en çok kullanılan materyallerden biri kalsiyum hidroksittir. Kimyasal olarak kostik bir madde olan kalsiyum hidroksit, pulpa dokusu ile direkt temasa geçtiğinde pulpada sınırlı bir koagülasyon nekrozu oluşturmaktadır (1, 2).

Alternatif olarak pulpa kapaklamasında MTA kalsiyum hidroksite göre üstün özelliklerinden dolayı pulpa kapaklamasında günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. MTA ayrıca klinikte; apeksi olgunlaşmamış dişlerde apikal bariyer olarak, furkasyon perforasyonları, strip perforasyonlar, iç rezorpsiyon sonucu oluşan perforasyonlarda, retrograd dolgu maddesi olarak, kök kanal sisteminin bütünüyle doldurulmasından sonra kaide materyali olarak ve intrakoronal ağartma tedavisinde koronal tıkaç olarak kullanılmaktadır (3).

MTA pulpa kapaklama materyali olarak kullanıldığında üzerine yapılacak olan restorasyon tedavinin klinik başarısında önemlidir. Kompozit restorasyon ve konvansiyonel cam iyonomer siman restoratif amaçlı kullanılabilir. Ancak literatürde bu materyallerin MTA' ya bağlanma dayanımı konusunda sınırlı bilgi vardır (4,5). Yapılan araştırmalarda MTA' nın üzerine kompozit restorasyon düşünülüyorsa en az 96 saat beklenmesi gerektiği rapor edilmektedir (6). Ancak 72 saat sonraki bağlanma dayanımları hakkında literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır (4-6).

MTA üzerinde daimi restorasyon olarak bir adeziv restorasyon planlanıyor ise MTA'nın hazırlanmasını takiben 92 saat sonrasına restorasyon ertelenmelidir (6).

Final sertleşmeyi takiben total-etch sistem kullanıldığında asit uygulama basamağında uygulanan fosforik asit MTA'nın yüzey çözünürlüğünü etkilemektedir. Self-etch sistemler asit uygulama basamağı içermemekle birlikte farklı pH'ya sahip asidik monomerler içermektedirler. Self-etch sistemler asidik monomerin pH'ına göre hafif, orta ve kuvvetli self-etch adezivler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Farklı asiditeye sahip monomer içeren self-etch sistemlerin MTA yüzeyinde etkileri ve asidik monomerin MTA/Self-etch adeziv bağlanma dayanımına etkisi konusunda bilgiler sınırlıdır.

Bu tez çalışmasında farklı asiditeye sahip monomer içeren self-etch adezivlerin; MTA'ya makaslama

bağlanma dayanımının belirlenmesi ve self-etch adezivlerin MTA'nın yüzey sertliğine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın hipotezi; düşük asiditeye sahip monomer içeren self-etch adezivlerin MTA'nın yüzey sertliğini olumsuz etkilemesi beklenmektedir.

Bu çalışmada MTA/Adeziv makaslama bağlanma dayanımı, yüzey sertlik ölçümleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Bu çalışmada 5 adet self-etch adeziv, 2 adet total-etch adeziv ve WMTA kullanıldı (Resim 2-3). Kullanılan materyaller, içerikleri ve kullanma talimatları Tablo 1'de verildi.

MATERYAL METOD

1. Makaslama Bağlanma Dayanımı Ölçümü

1.1 Örneklerin Hazırlanması

Her bir adeziv grup için 12 adet olmak üzere toplam 84 adet 17 mm çapında akrilik bloklar hazırlandı. Bu blokların tam ortasında çapı 4 mm, derinliği 2 mm olan silindirik boşluklar oluşturuldu. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda 1g MTA ile 0.33g steril sudan oluşan likit karıştırıldı. Akrilik bloklarda oluşturulan boşluklar hazırlanan MTA ile dolduruldu. Akrilik blok seviyesi ile aynı seviyede olacak şekilde MTA'nın fazlası yüzeyden uzaklaştırıldı. Daha sonra MTA yüzeyine nemli bir pamuk pelet yerleştirildi ve geçici dolgu materyali (Cavit, ESPE America Inc., Norristown, PA, USA) ile örtüldü. Daha sonra örnekler etüvde (37°C %100 nemli ortam) 72 saat bekletildi.

MTA'nın nihai sertleşmesi tamamlanınca üzerindeki geçici dolgu materyali ve pamuk uzaklaştırıldı. MTA yüzeyine ilave bir düzeltme veya yıkama işlemi uygulanmadı. Hazırlanan örnekler uygulanacak adezivlere göre 7 alt gruba ayrıldı.

Grup 1: MTA / Adper Prompt L-pop

Grup 2: MTA / AdheSE Bond

Grup 3: MTA / Clearfil SE Bond

Grup 4: MTA / G Bond

Grup 5: MTA / Clearfil S³ Bond 26

Grup 6: MTA / Adper Single Bond

Grup 7: MTA / Prime&Bond NT

Daha sonra kompozit yerleştirmek için kondensasyon polimerizasyonlu bir ölçü maddesi kullanılarak 2 mm çapında 2 mm yüksekliğinde silindirik kalıp elde edildi (Resim 5-6). Her bir gruba üretici talimatları doğrultusunda Tablo 1'deki gibi 7 farklı dentin adeziv sistemi uygulandı. LED ışık cihazı (Elipar freelight, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) kullanılarak adezivler polimerize edildi.

Hazırlanan MTA yüzeyinin tam ortasına gelecek şekilde, adezivin polimerizasyonunu takiben kompozit rezin (Z250, 3M ESPE, St. Paul, MN, USA) bir plastik kalıp taşıyıcı yardımıyla ve tabakalama tekniği ile yerleştirildi (Resim 6). Rezin kompozit LED ışık cihazı ile 20 sn polimerize edildi. Silindirik uç bistüri ile uzaklaştırıldıktan sonra ilave 10 sn daha polimerizasyona devam edildi. Örnekler 37°C'de %100 nemli ortamda 24 saat etüvde bekletildi.

Materyal/Üretici Firma	Üretim numaraları	İçerik	Uygulama aşamaları
Beyaz Mineral trioksit aggregate, (Densply, Tula dental, USA)	10003596	Trikalsiyum silikat, bizmut oksit, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum sülfat di hidrat / ph 10.2	Toz/likit 1/ 3 oranında karıştırılır.
Adper prompt-L-pop, (3M ESPE, Deutschland, Almanya)	104096	Metakrilik fosfat, Bis GMA, Başlatıcılar, Su,HEMA, Polyalkenoik asit polimer/ ph 0.9	Uygulama apareyindeki iki hazne birinde bir haznede birleştirilir. Birleşen karışım aplikatör yardımıyla 10sn uygulanır. 15 sn polimerize edilir.
AdheSE (Ivoclar, Schaan, Liechtenstein)	56045	Primer: fosforik asit akrilat, bis-akrilamid, su, başlatıcılarve stabilize ediciler Bond: dimetakrilat hidroksietil metakrilat, silikon dioksit, başlatıcılar,ve stabilize ediciler/ph1.5	Primer uygulanır. Hafif hava sıkılır. Adeziv uygulanır. Hava sıkılır. 10 sn polimerize edilir.
Clearfil SE bond (Kuraray, Okayama, Japonya)	Primer: 01093A Bond: 01636A	Primer:MDP, HEMA, Su, başlatıcılar/ ph 1.8 Bond: MDP, Bis-GMA, TEGDMA, polyalkenoik asit kopolimeri, dimetakrilat	Primer uygulanır.20sn beklenir.Hava ile kurulanır. Adeziv uygulamasını takiben10 sn süre ile polimerize edilir.
G Bond (GC, Tokyo, Japonya)	1101141	Aseton, distile su, 4-Methacryloxyethyltrimellitate anhydride, UDMA, dimetakrilat komponent, fosforik ester monomer, ph 2.3	Bond uygulanır. 5-10 sn beklenir. 5 sn hava sıkılır.10 sn polimerize edilir.
Clearfil S³ Bond (Kuraray, Osaka, Japonya)	00149A	Bis GMA, HEMA, Etanol, MDP, koloidal silika,kamforokinon,su, reaksiyon başlatıcılar ve hızlandırıcılar/ ph 2.7	20 sn bond uygulanır. Hava sıkılır. 10 sn polimerize edilir.
Adper Single Bond (3M ESPE,St. Paul, ABD)	N274838	HEMA, Bis-GMA, TEGDMA, polyalkenoik asit kopolimeri, dimetakrilat, etanol, su, kamforokinon	15sn asit uygulanır. Yıkayıp kurulanır. 2 kat bond uygulanır. Hava sıkılır. Polimerize edilir.
Prime&bond NT (Densply, Milford, ABD)		Dimetakriklat rezin, PENTA, Amorf silika başlatıcılar, stabilize ediciler, etilamin, hidrofloid, aseton	15sn asit uygulanır. Su ile uzaklaştırıp hava ile hafifçe kurulanır. 20 sn süre ile bond uygulanır. Hava sıkılır. 10 sn polimerize edilir

Tablo 1 Kullanılan materyaller, içerikleri, üretim numaraları ve uygulama aşamaları

1.2. Makaslama Bağlanma Dayanımı Ölçülmesi

Makaslama bağlanma dayanımı için Universal Çekme-Basma test cihazı (Instron 3382, USA) kullanıldı. Örnekler test cihazına bir aparat yardım ile sabitlendi. 1 mm/dak hızla akrilik yüzeye paralel olacak şekilde yük uygulandı. Newton olarak belirlenen MTA/Adeziv MBD değerleri MPa'a çevrildi.

2.Yüzey Mikrosertliği (Vickers Hardness)

2.1.Örneklerin Hazırlanması

Her bir adeziv grup için 6 adet olmak üzere toplam 54 adet 17 mm çapında akrilik blok hazırlandı. Bu blokların tam ortasında çapı 6 mm, derinliği 4 mm olan boşluklar oluşturuldu. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda 1g MTA ile 0.33g likit karıştırılarak Akrilik blokların içi hazırlanan MTA ile dolduruldu. Akrilik bloğun üst seviyesi ile aynı seviyede olacak şekilde MTA'nın fazlası yüzeyden uzaklaştırıldı. Daha sonra MTA yüzeyine nemli bir pamuk pelet yerleştirildi. Sertleşmekte olan MTA yüzeyi geçici dolgu materyali Cavit ile örtüldü. Daha sonra örnekler 37°C'de %100 nemli ortamda 72 saat süre ile bekletildi. Ardından geçici dolgu materyali MTA üzerinden uzaklaştırıldı. Standart yüzey oluşturmak için yarı otomatik parlatma cihazında (Bulupol, İstanbul, Türkiye) sırası ile 600, 800, 1000 ve 1200 grit SiC (silikon karbid) zımpara kullanıldı. Finalde yüzeyler 1 µm ve 0.1 µm alüminyum oksit parlatma solusyonu ile standardize edildi. Daha sonra debris uzaklaştırmak amacı ile örnekler distile su ile 60 dk boyunca ultrasonik bir temizleyicide bekletildi.

Yüzeyden çözünmeyi veya su absorpsiyonunu engellemek için MTA yüzeyleri hafifçe hava ile kurutuldu. Mikrosertlik test ölçümleri öncesi hazırlanan MTA örnekleri 9 alt gruba ayrıldı;

Grup 1: MTA /Adper Prompt L-pop

Grup 2: MTA/AdheSE

Grup 3: MTA/Clearfil SE bond

Grup 4: MTA/G Bond

Grup 5: MTA/Clearfil S³ Bond

Grup 6: MTA/Prime&Bond NT (pozitif kontrol grubu)

Grup 7: MTA/Single bond (pozitif kontrol grubu)

Grup 8: MTA/ %37'lik Fosforik Asit

Grup 9: MTA: MTA yüzeyine herhangi bir işlem uygulanmadı.

2.2. Vickers hardness ölçümü

Adezivler üretici firma talimatlarına göre uygulandıktan sonra hava ile uzaklaştırıldı. Polimerizasyon işlemi yapılmaksızın Vickers mikrosertlik değerleri Micromet 5114 (Buehler Ltd., Lake Bluff, IL, USA) ile ölçüldü. Kare tabanlı piramid şekilli elmas uç ile 50 g yük 10 sn boyunca uygulandı. Elmas uç ile MTA örneği arasında 136° açı oluşturuldu. Bir örnekten ölçüm yapılan yerler arasında en az 1 mm mesafe olacak şekilde 3 ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması materyalin Vickers mikrosertliği olarak kaydedildi.

Vickers sertlik değeri $HV=1.854 F/d^2$ formülüne göre hesaplandı. Aynı işlem tüm adeziv grupları için polimerizasyonu takiben de yapıldı. Fakat adezivin yüksek elastisite modülü nedeniyle MTA yüzeylerinde anlamlı ölçümler yapılamadı. Bu nedenle polimerizasyon sonrası yüzey sertlik ölçümleri ile ilgili sonuçlar değerlendirme dışı bırakıldı.

BULGULAR

Makaslama Bağlanma Dayanımı

MTA/Adeziv makaslama bağlanma dayanımları sonuçlarının ortalama ve standart sapma değerleri (Ss) Tablo 2'de verilmektedir.

MTA'ya adezivlerin MBD sonuçları değerlendirildiğinde Total-etch sistemlerin Self-etch sistemlerden

daha başarılı olduğu bulundu. Kendi aralarında değerlendirildiğinde Total-etch sistemlerin MTA'ya bağlanma dayanımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0.05$). Ancak Prompt L-Pop ve G Bond her iki total-etch adezivden anlamlı oranda farklılık gösterdi ($p<0.05$).

Adeziv Tipi	Gruplar (n:12)	pH	Ort.±Ss (MPa)	
Self-etch	Prompt L-pop	Kuvvetli	1,0	4,56±0,88 ^b
	AdheSE Bond	Orta Kuvvetli	1,5	10,75±3,08 ^a
	Clearfil SE Bond	Orta Kuvvetli	1,8	9,65±3,43 ^a
	G Bond	Hafif	2,3	6,34±0,80 ^b
	Clearfil S ³ Bond	Hafif	2,7	10,60±4,30 ^a
Total-etch	Single Bond			11,19±4,75 ^a
	Prime& Bond NT			12,55±2,77 ^a

Tablo 2 MTA/Adeziv makaslama bağlanma dayanımı sonuçları (a, b harfleri istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık bulunan grupları ifade etmektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında fark yok iken, farklı harfleri taşıyan gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu.

Adezivlerin MTA Yüzey Sertliğine Etkisi

MTA yüzeylerine adeziv sistemler uygulandıktan sonra MTA'nın yüzey sertliği ölçüldü . Yapılan ölçümlerin gruplara göre ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 3'de verilmektedir.

Adeziv Tipi	Gruplar (n:12)	pH	Ort.±Ss (VHN)	
Self-etch	Prompt L-pop	Kuvvetli	1,0	32,53±3,92 ^a
	AdheSE Bond	Orta Kuvvetli	1,5	52,00±3,88 ^b
	Clearfil SE Bond	Orta Kuvvetli	1,8	47,33±4,59 ^b
	G Bond	Hafif	2,3	51,60±9,29 ^b
	Clearfil S ³ Bond	Hafif	2,7	50,25±4,85 ^b
Total-etch	Single Bond			67±5,76 ^c
	Prime& Bond NT			68±4,75 ^c
Kontrol	MTA			70,00±8,00 ^c
	%37 fosforik asit			39,65±9,15 ^a

Tablo 3 Grupların Vickers yüzey sertlik değerleri. (a, b, c harfleri istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık bulunan grupları ifade etmektedir. Aynı harfi taşıyan gruplar arasında fark yok iken, farklı harfleri taşıyan gruplar arasında anlamlı farklılık vardır.)

Yapılan istatistik analiz sonucunda kontrol grupları ile test grupları arasında MTA'nın yüzey sertliği açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Ancak kontrol grupları (MTA, Single Bond ve Prime&Bond NT) kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tek yönlü varyans analizi sonucunda deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu için gruplar arasında çoklu karşılaştırmalar yapıldı. MTA'nın başlangıç yüzey sertliği ile test grupları karşılaştırıldığında bütün gruplarda anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Dentin adeziv sistem uygulanan tüm gruplarda MTA yüzey sertliğinde azalma belirlendi.

Test grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde; Prompt L-Pop ile G Bond ve AdheSE Bond arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p<0.05$). G Bond ile AdheSE, Clearfil S³ Bond ve Clearfil SE Bond arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0.05$). AdheSE Bond ile Clearfil SE bond ve Clearfil S³ Bond arasında anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Pulpa kapaklaması esas olarak, ağız ortamına açılmış “expose” olan canlı pulpanın uygun materyallerle en iyi şekilde örtülerek korunmasını ifade eder. Açığa çıkmış pulpanın örtülmesi, dişin vital fonksiyonlarını devam ettirmesini sağlayarak ileri endodontik tedavilere olan gereksinimi azaltır. Başarılı bir pulpa tedavisi için yaralanmanın tipi, lokalizasyonu, dişin yaşı, hastanın yaşı, perforasyon alanındaki kanama (hemoraji), ekspoz sahanın boyutu (1, 7) tedavinin başarısı açısından önemlidir. Restorasyonun klinik başarısı ise pulpa kapaklama materyali olarak kullanılan materyal ile üzerine yerleştirilen restoratif materyal arasındaki etkileşim ve adezyonun niteliğine bağlıdır. Bu çalışmada farklı adezivlerin farklı pH'daki asidik monomer içeren self-etch adeziv sistemlerin MTA'nın yüzey sertliğine etkisi

değerlendirildi.

Makaslama bağlanma dayanımı testi bağlantı ara yüzeyine paralel yönde ve sabit artışla kuvvet uygulanması esasına dayanır. Klinik ortamdaki yük dağılımını daha iyi taklit etmesi nedeniyle çok sık kullanılan bir test yöntemidir (8). Özellikle homojen yüzeylere bağlanmanın değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlar elde edilir (9). Bu çalışmada MTA yüzeyi materyalin özelliğinden dolayı homojen olmamakla birlikte sonuçların diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir olmasında dolay MTA/Adeziv bağlantısı makaslama bağlanma dayanımı testi ile belirlendi.

İki yüzeyin birbirine bağlanmasında bağlantı arayüzeyinin homojen olması ve preparasyon artıklarının uzaklaştırılması önemlidir. Pulpa kapaklanması sonrası sıklıkla MTA'nın final sertleşmesini takiben restoratif materyal yapılması önerilmektedir (6). Bu çalışmada sertleşmemiş MTA yüzeyine nemli pamuk pelet ve geçici dolgu materyali yerleştirildi. Final sertleşme sonrası yüzeyden pamuk pelet uzaklaştırılmakla beraber çıplak gözle fark edilmeyen pamuk lifleri sertleşmiş MTA yüzeyinde kalmış olabilir. Yüzeyde kalan pamuk lifleri MTA/Adeziv bağlanma dayanımını etkilemiş olabilir. Diğer taraftan MTA/Adeziv bağlanma dayanımında adherentin yüzey topografyasıda önemlidir. Muhtemel pamuk liflerini uzaklaştırmaya yönelik yüzey işlemleri klinik olarak elde edilecek MTA yüzey topografyasını da değiştirebilir. Bu çalışmada klinik durumu taklit etmek amacıyla MTA yüzeyine adeziv uygulama öncesi muhtemel kalmış olabilecek pamuk liflerini uzaklaştırmaya yönelik her hangi bir yüzey hazırlama işlemi yapılmadı.

Çalışmanın MTA/Adeziv MBD sonuçları değerlendirildiğinde total-etch sistemlerin self-etch sistemlerden daha başarılı olduğu belirlendi. Bu çalışmada kullanılan total-etch sistem Prime&Bond NT ve Adper Single Bond'un MTA'ya makaslama bağlanma dayanımları benzerdi. Çalışmada kullanılan Self-etch adezivlerin bağlanma dayanımı birbirleri ile karşılaştırıldığında en düşük bağlanma dayanımı Prompt L-pop (pH: 1) adeziv sistemde elde edildi. Ancak self-etch sistemlerden Prompt L-pop ve G Bond uygulanan gruplar total-etch uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında bağlanma dayanımları daha düşük belirlendi. Diğer self-etch adeziv grupları (Clearfil SE Bond, Clearfil S³ Bond ve AdheSE Bond) arasında MBD değerleri arasında benzerlik görüldü.

Clearfil SE Bond VE Clearfil S³ Bond fonksiyonel monomer olarak 10-MDP içermektedir. 10-MDP hidroksiapatit içindeki Ca ile kuvvetli iyonik bağ yapar (10). Oluşan iyonik bağ stabildir ve düşük çözünürlüğe sahiptir. Clearfil SE Bond ve Clearfil S³ Bond'da bulunan 10-MDP monomeri MTA içindeki Ca ile iyonik bağ yapabilir. AdheSE Bond yüksek doldurucu içeriğine sahip bir monomerdir. AdheSE Bond'un Clearfil SE Bond ve Clerafi S³ Bond gibi yüksek bağlanma dayanımının sebebi doldurucu içeriği olabilir.

G Bond, Prompt L-pop gibi düşük MBD göstermiştir. G Bond içinde fonksiyonel monomer olarak 4-MET monomeri vardır. Bu monomer de hidroksiapatitteki Ca ile iyonik bağ yapar. Ancak bu oluşan iyonik bağ zayıftır ve çok çabuk bozulabilir. G bond uygulandığında MTA'daki Ca ile iyonik bağ yapabilir ve düşük bağlanma dayanımı bu bağların bozulmasından dolayı oluşabilir. Ca-4MET bağı, Ca-10MDP bağından daha zayıftır ve çok çabuk hidrolize olur. (10)

MTA üzerinde direkt kompozit veya kompomer restorasyon uygulandığı bir çalışmada dört farklı adezivin (Prime & Bond NT, AdheSE, Xeno III ve Adper Prompt L-pop) MBD değerlendirilmiştir. İki aşamalı self etch adeziv olan AdheSE'nin MTA'ya MBD 13,7 MPa, tek aşamalı self-etch adeziv olan Adper Prompt L-pop'un bağlanma dayanımı 5,44 MPa olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar sonuçlardaki farklılıkları içerdikleri asidik monomerin pH'sı, solventin tipi ve doldurucu içeriği ile açıklamışlardır (5). Prompt L-pop (pH:1) ve Xeno III (pH<1) kuvvetli self etch adeziv, AdheSE (pH:1,5) ise orta dereceli self-etch adeziv grubundandır. Karakteristik olarak düşük pH'ya sahip asidik monomer içeren self-etch adezivler mine yüzeyine daha zayıf MBD'na sahiptirler (5). Prompt L-pop kuvvetli self-etch adezividir. Yüksek asiditesinden dolayı polimerizasyon inhibisyonu, yetersiz ıslanma, dentine düşük bağlanma göstermesinin sebebidir (11). Self-etch sistemlerin dentin yüzeyine düşük bağlanma dayanımının nedeni solvent olarak su içerikleri ile ilişkilendirilmiştir. Su bazlı adeziv sistemlerde suyun adezivden uzaklaştırılmamasından dolayı dentine düşük bağlanma dayanımı olabileceği rapor edilmiştir (12). Bu çalışmada MTA'ya en düşük bağlanma dayanımı Prompt L-pop grupta belirlendi. Prompt L-pop'un su

içeriği MTA' ya bağlanma dayanımını azaltmış olabilir.

MTA'nın mikrosertliği çevrenin pH değeri, materyal kalınlığı, kondensasyon işlemi, karışımda kalan hava miktarı, nem, materyal yüzeyine asit uygulanması ve ortamın ısı gibi birçok faktöre bağlıdır (13,-17). Asidik çevrenin hem GMTA hem de WMTA' nın mikrosertliği üzerine negatif etkisi vardır. Bu nedenle uygulanan adeziv sistemlerdeki asidik monomerler sertleşmiş MTA'nın yüzey sertliğini değiştirebilir. Bu çalışmada yüzey standardizasyonunu sağlamak için MTA yüzeyine adeziv uygulanmadan önce zımparalama ve parlatma işlemi yapıldı. Adeziv uygulamasını takiben polimerizasyon işlemi yapılmadan adeziv ajan hava spreyi ile uzaklaştırıldı. Asit uygulamasına benzer şekilde asidik monomerin yüzeydeki etkisini direkt olarak değerlendirilmek amaçlandı.

Bu çalışmada iki tane total-etch adeziv sistem pozitif kontrol grubu olarak kullanıldı. Total-etch adezivler %37' lik fosforik asit uygulanmadan MTA yüzeylerine uygulandı yüzey sertliği ölçüldü. Farklı asiditeye sahip ortamların (pH:4.4, 5.4, 6.4 ve 7.4) MTA' nın yüzey sertliğine etkisinin incelendiği bir çalışmada en yüksek mikrosertlik değeri pH: 7,4'de, en düşük mikrosertlik değeri ise pH: 4,4'de elde edilmiştir (18). Farklı asidik ortamlarda beklenen MTA örneklerinin SEM incelenmesinde MTA yüzeyinde mikro kanallar ve hava boşluklarının oluştuğu ve asimetrik kristal formasyonları gözlenmiştir. Namazikhah ve ark., ortamın asiditesi arttıkça örneklerde daha geniş poröziteler görüldüğünü rapor etmişlerdir (18).

Değişik endodontik solüsyonların MTA'nın mikrosertliğine etkisinin incelendiği bir çalışmada sodyum hipoklorit (NaOCl %5.25), % 2'lik klorhegzidin (CHX), %17'lik EDTA ve BioPure MTAD kullanılmıştır (118). EDTA ve Biopure MTAD uygulanmış gruplarda MTA'nın yüzey sertliği diğer gruplara göre oldukça düşük rapor edilmiştir. NaOCl'in alkali olması ve CHX'in de nötral pH'ya sahip olması MTA yüzey sertliğini değiştirmediği bildirilmiştir. EDTA'nın, MTA yüzey sertliğinde azalma meydana getirdiği bildirilmiştir. Bunun nedeni EDTA'nın MTA'nın sertleşmesi sırasında yapısındaki Ca ile şelat oluşturması ile açıklanmıştır (16). Bu çalışmada kullanılan G bond içeriğinde 4-MET, Clearfil SE bond ve Clearfil S³ Bond içeriğinde de 10-MDP fonksiyonel monomeri bulunmaktadır. Bu iki monomer MTA yüzeyindeki Ca ile iyonik bağ yaparlar. Bu kimyasal olay MTA yüzey sertliğindeki azalmanın nedeni olabilir.

MTA'nın restoratif tedavide pulpa kuafaj materyali olarak kullanıldığında farklı zamanlarda asit uygulamasının MTA fiziksel özelliklerine etkisinin incelendiği bir çalışmada en düşük mikrosertlik değerleri 4 saat sonra asit uygulandığında elde edilmiştir. En yüksek değerler ise 96 saat sonra uygulandığında rapor edilmiştir.

Bu çalışmada Vickers Sertlik değerleri MTA'da 70,1, % 37 lik fosforik asitte 39,6, Prompt L-pop'ta 32,5, adhe SE'de 51,9, Clearfil SE Bond'da 47,3, G Bond'da 51,5 olarak ölçüldü. Pozitif kontrol grubu olarak Single Bond ve Prime&Bond NT kullanıldı. Total-etch adeziv sistemler uygulanmadan önce sadece adezivin yüzey sertliğine etkisini belirlemek için fosforik asit uygulanmadı. Kontrol grubundaki örneklerde vickers sertlik değeri Prime&Bond NT 'de 67,9, Single Bond' da ise 66,9 olarak ölçüldü. Kontrol grupları (MTA, Single Bond, Prime&Bond NT) ile deney grupları arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır.

%37'lik fosforik asitin pH'sı <1 dir. Fosforik asit, MTA yüzeyinde çözünme meydana getirerek sertliğini azaltmaktadır. Bu çalışmada asit uygulanmaksın adeziv uygulanan Prime&Bond NT ve Single Bond grubu ile (pozitif kontrol grupları) her hangi bir yüzey işlemi yapılamayan MTA'nın Vickers sertlik değerleri benzerdir. Tek başına asit uygulamanın MTA yüzey sertliğini anlamlı oranda azalttığı belirlendi. Bu azalmanın nedeni yüzeyden çözünen Ca, Bi, Al iyonların kaybıdır. Diğer taraftan asidik monomer içermeyen total-etch sistemlerin direkt uygulamasının MTA'nın yüzey sertliğinde değişim yapmaması içerdikleri monomerin veya solventin çözünürlükte etkisinin önemli olmadığını gösterebilir.

Prompt L-pop kuvvetli bir self-etch adezivdir (Ph: 1.0). Prompt L-pop dışında bu çalışmada kullanılan diğer self-etch adezivler pH' larına göre sınıflandırıldığında ilımlı ve hafif adezivler olarak tanımlanmaktadır. Asiditeleri 1,5 -2,7 arasındadır. Deney grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında MTA yüzeyi Prompt L-pop'dan daha fazla etkilenir. G Bond, AdheSE Bond, Clearfil S³ Bond ve Clearfil SE Bond'un MTA yüzeyinde oluşturduğu etki daha azdır.

Bu çalışmada kullanılan ılımlı ve hafif self-etch adezivlerin uygulandığı MTA yüzeyinin sertlik değeri, yüzeyi herhangi bir işlemine tabi tutulmayan MTA'nın sertlik değerinden düşük olaral bulundu. Bu sonuçlara göre kuvvetli self-etch adezivler MTA yüzeyinde önemli derecede çözünme yapabilirler. İlımlı ve orta kuvvetli self-etch adezivlerin MTA yüzey mikrosertliğinde yaptığı etki daha azdır. Muhtemel bu etki MTA yüzeyinden iyonların çözünmesi şeklinde oluşmaktadır. Ancak hangi iyonların çözündüğü konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; MTA'ya adezivin bağlanma dayanımında adezivin asiditesi tek başına etkili bir faktör değildir. Çok düşük pH' ya sahip asidik monomer içeren self-etch adeziv Promp L-pop MTA'ya en zayıf bağlanma dayanımı göstermiştir. Self-etch adezivler asidik monomer içerikleri nedeniyle MTA yüzey sertliğini olumsuz etkileyebilir. Total-etch sistemlerin monomer içeriği MTA yüzey sertliğinde olumsuz bir etkiye sahip değildir. %37 Fosforik asit uygulaması MTA yüzey sertliğini olumsuz yönde etkiler. MTA üzerinde adeziv restorasyon planlandığı zaman ve MTA yüzey çözünürlüğü düşünüldüğünde, Clearfil SE Bond ve AdheSE gibi yüzey sertliğini fosforik asit uygulamasına göre daha az etkileyen ve total-etch adezivlere benzer nitelikte MTA'ya bağlanma dayanımı gösterebilen adezivler tercih edilebilir. Bu çalışmanın sonuçları kullanılan adeziv sistemler için geçerli olup, çok sayıda adezivin benzer test yöntemleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Çalışkan MK . Endodontide Tanı ve Tedaviler. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2006; 31-82.
2. Mjör IA . Exposed Pulp In: Pulp-Dentin Biology in Restorative Dentistry Quintessence Publishing, China.2002; 55-75.
3. Dammaschke T, Stratmann U, Fischer RJ, Sagheri D, Schafer E. A histologic investigation of direct pulp capping in rodents with dentin adhesives and calcium hydroxide. Quintessence International 2010;41: 62-71.
4. Tunc ES, Sonmez IS, Bayrak S, Egilmez T. The evaluation of bond strength of a composite and a compomer to white mineral trioxide aggregate with two different bonding systems. Journal of Endodontics 2008; 34: 603-5. doi: 10.1016/j.joen.2008.02.026.
5. Bayrak S, Tunc ES, Saroglu I, Egilmez T . Shear bond strengths of different adhesive systems to white mineral trioxide aggregate. Dental Materials Journal 2009; 28: 62- 7.
6. Atabek D, Sililelioglu H, Olmez A (2012). Bond strength of adhesive systems to mineral trioxide aggregate with different time intervals. Journal of Endodontics 2012; 38: 1288-92.
7. Alaçam T . Endodonti. Özyurt Matbaacılık, Ankara. 2012;181-238
8. Kanca J. Effect of resin primer solvents and surface wetness on resin composite bond strength to dentin. American Journal of Dentistry 1992; 5: 213-5.
9. Özyeşil AG, Belli S, Eskitaşçıoğlu G. İki farklı bağlanma dayanımı testinin karşılaştırılması (Mikroshear ve Mikrotensile). SÜ Dişhek Fak Derg 2009; 18: 118-121.
10. Yoshida Y, Nagakane K, Fukuda R, Nakayama Y, Okazaki M, Shintani H, Inoue S, Tagawa Y, Suzuki K, De Munck J, Van Meerbeek B . Comparative study on adhesive performance of functional monomers. Journal of Dental Research 2004; 83: 454-8.
11. Peumans M, Kanumilli P, De Munck J, Van Landuyt K, Lambrechts P, Van Meerbeek B (2005). Clinical effectiveness of contemporary adhesives: a systematic review of current clinical trials. Dental Materials : official publication of the Academy of Dental Materials 2005; 21: 864-81. doi: 10.1016/j.dental.2005.02.003.
12. Jacobsen T, Soderholm KJ. Some effects of water on dentin bonding. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials 1995 11: 132-6.

13. Dammaschke T, Gerth HU, Zuchner H, Schafer E. Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dental materials* : official publication of the Academy of Dental Materials 2005 21: 731-8. doi: 10.1016/j.dental.2005.01.019.
14. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR . Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *Journal of Endodontics* 1993 19: 591-5. doi: 10.1016/s0099-2399(06)80271-2.
15. Nekoofar MH, Adusei G, Sheykhrezae MS, Hayes SJ, Bryant ST, Dummer PM. The effect of condensation pressure on selected physical properties of mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal* 2007; 40: 453-61. doi: 10.1111/j.1365- 2591.2007.01236.x.
16. Lee YL, Lin FH, Wang WH, Ritchie HH, Lan WH, Lin CP . Effects of EDTA on the hydration mechanism of mineral trioxide aggregate. *Journal of Dental Research* 2007; 86: 534-8.
17. Matt GD, Thorpe JR, Strother JM, McClanahan SB . Comparative study of white and gray mineral trioxide aggregate (MTA) simulating a one- or two-step apical barrier technique. *Journal of Endodontics* 2004; 30: 876-9.
18. Namazikhah MS, Nekoofar MH, Sheykhrezae MS, Salariyeh S, Hayes SJ, Bryant ST, Mohammadi MM, Dummer PM. The effect of pH on surface hardness and microstructure of mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal* 2008; 41: 108- 16.

Presentation ID/Sunum No= 231

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sistemik Hastalığı Bulunan Hastanın Ortodontik Tedavisi: Olgu Sunumu

Dr. Öğr. Üyesi Hande ERENER¹, Doç. Dr. Fethiye ÇAKMAK ÖZLÜ²

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Tekirdağ

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı, Samsun

Özet

Amaç: Bu vaka raporunun amacı, iki yıl önce kalp transplantasyonu yapılmış ve immünsüpresif kullanan hastanın sabit ortodontik tedavisini sunmaktır. **Olgu:** Kronolojik yaşı 13 yıl 7 ay olan kız hasta kliniğimize dişlerim yamuk şikayetiyle başvurmuştur. Hasta anamnezinde; yaklaşık 2 yıl önce kalp yetmezliği sebebiyle kalp nakli olduğunu, düzenli ilaç kullandığını (immünsüpresif- Siklosporin A) ve rutin kontrollerine gittiğini belirtmiştir. Klinik ve radyolojik değerlendirmede; hiperplazik diş etleri, üst aktif frenulum ataçmanına bağlı median diastema, anteriorda çapraz kapanıştaki dişler ile nonoklüzyonda premolar diş saptanmıştır. Ayrıca sol üst birinci molar dişin çekilmiş olduğu belirlenmiştir. Ortodontik tedavisine başlamadan önce hastanın ilgili doktorundan konsültasyon istenmiştir. Tedavi planlamasında; ilaca bağlı gelişen hiperplazik diş etleri ile oral hijyeni kontrol altında tutularak çekimsiz sabit ortodontik tedavi ve frenektomi planlanmıştır. Öncelikle profilaksi (1000mg amoksisilin) uygulanan hastaya; MBT system, 0,22 inch slot metal braketler ile 35 ve 36 nolu dişlere bant yerleştirilerek sabit ortodontik tedavi uygulanmıştır. Üst sol ikinci molar diş sürdüğünde braket yapıştırılması için profilaksi ile gingivektomi yapılmıştır. (1000 mg amoksisilin). Debonding uygulamasından yaklaşık 1 ay öncesi frenektomi işlemi (profilaksi, 1000mg amoksisilin) uygulanmıştır. Hastanın sabit ortodontik tedavisi 2 yıl 8 ayda tamamlanmıştır. Retansiyon için, alt-üst retainer uygulanmıştır. **Sonuç:** Ortodontik tedavi sonucu, Sınıf I kanin ve Sınıf I molar ilişkisi, ideal overjet ve overbite ile kabul edilebilir estetik ve fonksiyonel olarak sağlıklı kapanış ilişkisi elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ortodonti, Maloklüzyon, Kalp Transplantasyonu

Orthodontic Treatment of a Patient with Systemic Disease: A Case Report

Abstract

Aim: The aim of this case report is to present the fixed orthodontic treatment of a patient who had a heart transplantation two years ago and using immunosuppressive therapy. **Case:** 13 years 7 months year-old female patient was admitted to our clinic with complaining about crowding. The patient reported that, she had a heart transplant about 2 years ago due to heart failure, used regular medication (immunosuppressive-Cyclosporine A) and have routine controls in her anamnesis. In the clinical and radiological examination; hyperplastic gingiva, median diastema due to the upper active frenulum attachment, anterior crossbite teeth and premolar teeth in non-occlusion were detected. Additionally, it

was determined that the upper left first molar tooth was extracted. Before starting orthodontic treatment, a consultation was requested from the patient's related doctor. The treatment plan for the patient was nonextraction fixed orthodontic treatment and frenectomy, by keeping drug-induced gingival enlargement and oral hygiene under control. Firstly, prophylaxis (1000 mg amoxicillin) was applied to the patient; then MBT system, 0.22 inch slot metal brackets and bands on tooth number 35 and 36 were placed for fixed orthodontic treatment. A gingivectomy with prophylaxis was performed to attach the bracket, when the upper left second molar erupted (1000 mg amoxicillin). Approximately 1 month before debonding application, frenectomy procedure (prophylaxis, 1000 mg amoxicillin) was performed. Fixed orthodontic treatment was completed in 2 years and 8 months. Lower-upper lingual retainers were used for retention. Conclusion: As a result of orthodontic treatment, Class I canine and Class I molar relationship, ideal overjet and overbite was achieved with acceptable aesthetically and functionally sound occlusion.

Keywords: Orthodontics, Malocclusion, Heart Transplantation

Giriş

Ortodontik tedaviler her yaşta her bireye uygulanabilmektedir (1). Yapılan çalışmalarda ortodonti hastalarının %67'sinin 8-17 yaş arayı bireylerden oluştuğu saptanmıştır (2). Hastaların çoğunluğu her ne kadar genç bireylerden oluşuyor olsa da, bu hastalarda sistemik hastalık görülme olasılığı da söz konusudur. Sistemik hastalıklar, bireyin genel sağlığını ve yaşamını etkileyen önemli bir durumdur. Günümüzde, yükselen yaşam kalitesine bağlı artan beklentilerin de etkisiyle, sistemik hastalıkları bulunan çok sayıda çocuk ortodontik tedavi görmektedir (1,3).

Bu hastalıkların görülme durumları, tedavilerden önce ayrıntılı ve doğru anamnez alınmasının önemini ortaya koymaktadır. Anamnez, genel sağlık durumunun belirlenmesi ve sistemik hastalık varsa, bunun ortodontik tedaviye etkilerinin belirlenmesi için ilk yapılması gereken işlemdir.

Ortodontik tedavilerde karşılaşılabilecek çeşitli sistemik hastalıkları sıralayacak olursak;

- Kalp-damar hastalıkları ve infektif endokardit riski
- Kanama bozukluğu
- Solunum bozukluğu
- Endokrin bozukluğu
- Nörolojik bozukluklar
- Karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları,
- Kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları
- Alerjiler
- İlaça bağlı yan etkiler şeklindedir (4).

Sistemik hastalığı bulunan hastaların ortodontik tedavilerinde, daha dikkatli olunmalı ve daha az invaziv tedavi yöntemleri tercih edilmelidir. Hastaların fizyolojik ve psikolojik bakımdan beklentilerini en kısa sürede karşılayacak uygun yöntemler belirlenmelidir. Ortodontik tedavi öncesi ilgili doktoru ile konsültasyon yapılmalıdır (5).

Kalp damar hastalıkları içerisinde yer alan kalp yetmezliğinin görüldüğü hastalara uygulanan tedavilerden biri kalp transplantasyonudur. Kalp transplantasyonu, diğer medikal veya cerrahi yöntemlerle düzeltilemeyen terminal safhadaki myokard hastalıklarını tedavi etmek için yapılır (6,7). Kalp transplantasyonu sonrası, hastalarda organ reddinin önlenmesi amacıyla hayat boyu immünyüpresif ilaçların kullanımı söz konusudur. Siklosporin A ve prednizolon kullanımı ile antithymosit globülin kombine de edilmektedir (7). Siklosporin A, transplante edilen organın reddedilmesini önlemede ve romatoid artrit gibi birçok otoimmün durumun tedavisinde kullanılan güçlü bir immünyüpresif ajandır. Diş eti büyümesi ilacın kullanıma bağlı olarak meydana gelen ilk yan etkidir (8).

Bu hastalar için en önemli durum enfektif endokardit riskidir. Enfektif endokardit, kalbin endotel yüzeylerinde, özellikle kapakçıklarda meydana gelen ciddi bir enfeksiyondur. Yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden nadir bir durumdur. Oral komensal bakteriler, enfektif endokardit gelişmesine neden olan önemli etiyolojik ajanlardır. Enfektif endokardit çok sık görülmemektedir, ancak dental

tedaviler sonrası gelişebilecek en ciddi komplikasyonlardır. Bu nedenle enfektif endokardit riski bulunan hastalarda daha az invaziv dental tedaviler seçilerek, bakteriyemi gelişmemesi için profilaksi önerilir (9-11).

Kardiyak problemler endokardit oluşma riskine göre; yüksek, orta ve düşük olmak üzere üç grupta değerlendirilmektedir (Tablo 1) (12). Her üç grupta da ortodontik tedavi öncesi mutlaka konsültasyon yapılmalıdır. Yüksek risk grubunda, endokardit riski fazla görülen ortodontik işlemlere başlamaktan kaçınılmalıdır. Hem yüksek risk grubunda hem de orta risk grubunda ortodontik tedavi öncesi bakteriyemi riski söz konusu ise antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır. Düşük risk grubunda yer alan problemlerden birine sahip hastada antibiyotik profilaksisine gerek yoktur (5,12).

<u>Yüksek Risk Grubu*</u>	<u>Orta Risk Grubu*</u>	<u>Düşük Risk Grubu</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Protez kalp kapağı • Önceden geçirilmiş <u>enfektif endokardit</u> • Kompleks, <u>siyanotik konjenital kalp hastalığı</u> • Cerrahi olarak oluşturulan sistemik <u>pulmoner santlar</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Konjenital kalp malformasyonları</u> • <u>Kazanılmış kapak disfonksiyonları</u> • <u>Hipertrofik kardiyomyopati</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • İzole <u>sekundum atrial septal defekt</u> • <u>Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt veya patent duktus arteriozusun cerrahi onarımı.</u> • Önceden geçirilmiş koroner arter <u>by-pass operasyonu</u> • Fizyolojik veya fonksiyonel kalp <u>murmurları</u> • Kalp pili • <u>Kapak disfonksiyonu olmayan Kawasaki hastalığı</u> • <u>Kapak disfonksiyonu olmayan geçirilmiş romatizmal ateş</u>

Tablo 1. Endokardit oluşma riskine göre kardiyak problemler (12)

Endokardit riski bulunan hastalarda, belirli dental işlemler öncesinde uygulanan standart antibiyotik profilaksisi, amoksisilinin oral yoldan kullanımı şeklindedir. Alerji ya da oral yoldan ilaç alınmaması durumlarına göre belirlenmiş çeşitli profilaksi uygulamaları mevcuttur (Tablo 2).

	Antibiyotik	Uygulama	
		Erişkin	Çocuk
Standart profilaksi	<u>Amoksisilin</u> Oral	2gr 1 sa. önce	50mg/kg 1 sa. önce
Oral yoldan ilaç alınmaması	<u>Ampisilin</u> IM IV	2gr 30 dk. önce	50mg/kg 30 dk. önce
Penisiline alerji	<u>Klindamisin oral</u>	600mg 1 sa. önce	20mg/kg 1 sa. önce
	<u>Sefaloksin</u> <u>Sefadroksil oral</u>	2gr 1 sa. önce	50mg/kg 1 sa. önce
	<u>Azitromisin</u> <u>Klaritromisin oral</u>	500 mg 1 sa. önce	15mg/kg 1 sa. önce
Penisiline alerji ve oral yoldan ilaç alınmaması	<u>Klindamisin</u> IV	600mg 1 sa. önce	15mg/kg 1 sa. önce
	<u>Sefazolin</u> IM,IV	1gr 30 dk. önce	25mg/kg 30 dk. önce

Tablo 2. Belirli dental işlemler için profilaksi uygulamaları (12)

Ortodontik tedavide yapılan çeşitli uygulamalar antibiyotik profilaksisi gerekliliğine göre gruplandırılabilir. Buna göre, antibiyotik profilaksisi gerekmeyen ortodontik uygulamalar (12,13);

1. Hareketli ortodontik apareylerin uygulanması ve uyumlandırılması,
2. Ölçü alımı,
3. Radyografi alımı,
4. Elastikler yardımı ile ark teli uygulaması,
5. Braketlerin yapıştırılması şeklinde sıralanabilir.

Antibiyotik profilaksisi gereken ortodontik uygulamalar (12,13);

1. Seperasyon işlemi,
2. Ortodontik bant uygulamasından önce temizleme ve cilalama işlemleri,
3. Ortodontik bantların yerleştirilmesi,
4. Ark teli yerleştirme sırasında ya da herhangi bir işlemde mukozal travma söz konusu ise şeklinde sıralanabilir.

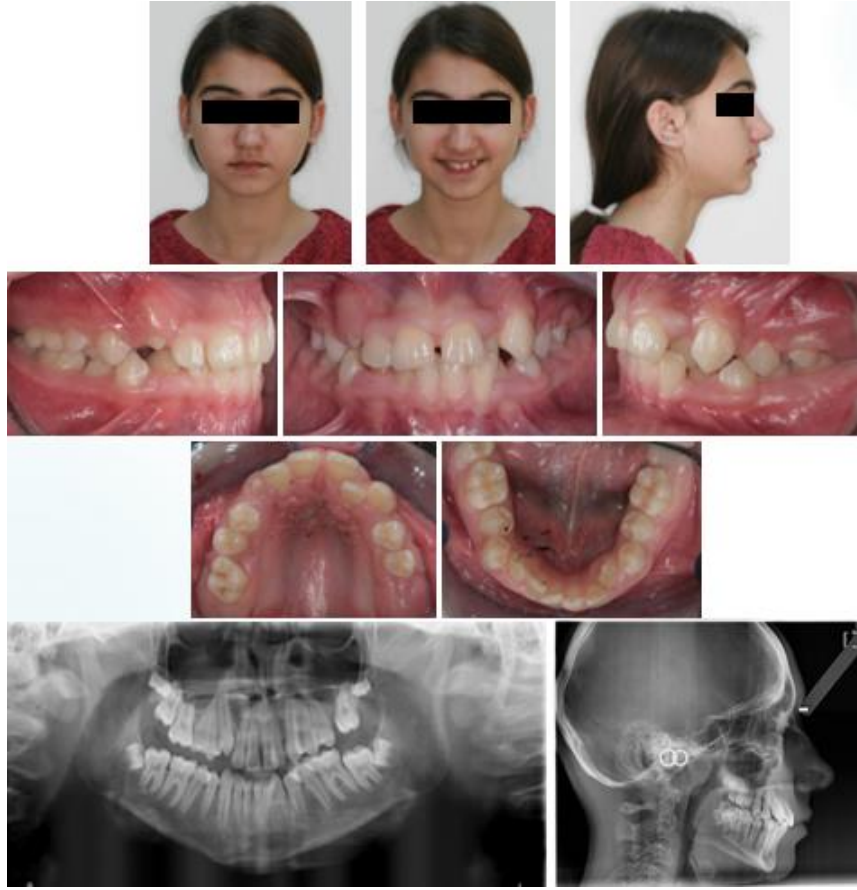
Ortodontik tedavilerde, kalp transplantasyonu gibi riskli grupta bulunan hastalarda endokardit riskine karşı öncelikle konsültasyon yapılmalıdır. Ağız hijyenine ve diş dokularının sağlığına tedavinin her aşamasında özen gösterilmelidir. Yeterli düzeyde ağız hijyeni bulunmayan hastaya ortodontik tedavi başlanmamalıdır. Ayrıca bakteriyemi gelişebilecek tüm oral enfeksiyonlar tedavi öncesi giderilmelidir. Her ortodontik işlemden önce hastaya % 0,2'lik klorheksidin ile gargara yaptırılmalıdır. Tedavi sürecinde, ortodontik bant uygulamaları yerine bonded ataçmanlar tercih edilmeli ve eğer bant yerleştirilecekse önce antibiyotik profilaksisi uygulanmalıdır (14-16).

Bu vaka raporunun amacı, kalp transplantasyonu yapılmış ve immünsüpresif kullanan hastanın sabit ortodontik tedavisini sunmaktır.

Olgu Sunumu

Ortodontik tedavi amacıyla başvuran kız hasta 13 yıl 7 ay kronolojik yaşa sahipti. Anamnezinde, kalp transplantasyonu yapıldığı öğrenildi. Kalp yetmezliği sebebiyle nakil olan hasta, düzenli olarak siklosporin A (immünsüpresif), metilprednisolon (steroid) ve kaptopril (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) kullandığını belirtti.

Ağız içi ve dışı muayenesinde; üst aktif frenulum ataçmanına bağlı median diastema, fibrotik diş eti büyümesi, sol üst birinci molar dişin çekilmiş olduğu, anterior bölgede çapraz kapanıştaki dişler ile nonokluzyonda premolar diş görüldü. Hasta oval cepheye ve konveks profile sahipti. Radyografik kayıtlarına göre, iskeletsel Sınıf I olan hastanın alt keserlerinde bir miktar protrüzyon (IMPA: 96°) saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Hastanın tedavi öncesi ortodontik kayıtları

Yapılan değerlendirmeler sonucunda hastaya, ilaca bağlı gelişen hiperplazik diş etleri ve oral hijyeni kontrol altında tutulmak şartı ile çekimsiz sabit ortodontik tedavi planlandı. Ayrıca, aktif frenulumu sebebiyle frenektomi ile tedavi sürecinde gerekli görüldüğünde ve tedavi sonunda gingivektomi uygulanması da tedavi planına dahil edildi. Hastanın ortodontik tedavisine başlamadan önce, mevcut sistemik hastalığı sebebiyle, ilgili doktoru ile konsültasyon yapıldı.

Öncelikle hastaya, bant yerleştirileceği için, işlemden 60 dk önce 1x2 1000mg amoksisilin (oral yoldan) şeklinde antibiyotik profilaksisi uygulandı. Ayrıca hastaya işlem öncesi %0,2'lik klorheksidinle gargara yaptırıldı ve bu her seans öncesi uygulandı. MBT system, 0,22 inch slot metal braketler ile nonokluzyonda bulunan alt sol premolar ile molar dişlerine bant yerleştirilerek sabit ortodontik tedavisine başlandı. Üst sol ikinci molar diş sürdüğünde, fibrotik diş etleri braket yapıştırılmasını engellediği için profilaksi ile gingivektomi yapıldı (1x2 1000 mg amoksisilin). Hastaya debonding işleminden yaklaşık 1 ay önce frenektomi işlemi antibiyotik profilaksisi (1x2 1000mg amoksisilin) ile birlikte uygulandı.

Ortodontik tedavisi 2 yıl 8 ay süren hastada, çapraşıklıklar düzeltilerek Sınıf I molar ve kanin ilişki elde edildi (Şekil 2). Pekiştirme tedavisi olarak, özellikle tedavi öncesinde median diasteması bulunduğu için alt-üst retainer uygulanmıştır.



Şekil 2. Hastanın tedavi sonrası ortodontik kayıtları

Tartışma

Ortodonti kliniklerine tedavi amacıyla başvuran hastalarda, sistemik hastalıklarla karşılaşmak mümkündür. 16 yaş altı çocukların değerlendirildiği bir çalışmada, %10-15’inde sistemik rahatsızlıkların bulunduğu saptanmıştır (11). Bir başka çalışmada da, konjenital kalp hastalıklarının yıllık görülme oranının değerlendirilmiştir. Bu oran, 1000 canlı doğum için 2,4 ila 13,7 arasında şeklinde bulunmuştur (17).

Ortodontik tedaviler ile enfektif endokardit riski arasındaki ilişki tam olarak netleşmemiştir. Ortodontik tedaviler minimal invaziv olmalarına rağmen; ortodontik bantların yerleştirilmesinde olduğu gibi çıkarılmasında da bakteriyemi geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bant marjinlerinin subgingival konumlanmaları sebebiyle bu risk söz konusudur. Bu nedenle, birçok yeni araştırmaya göre, hala antibiyotikler yüksek riskli hastalarda debanding sırasında verilmelidir (4,18-20).

Mc Laughlin ve ark çalışmalarında, bant yerleştirilmesinin ardından alınan kan örneklerinde %10 hastada bakteriyemi saptamıştır (21). Başka bir çalışmada ise bakteriyemiye rastlanmamıştır (16). Erverdi ve ark yapmış oldukları çalışmalarda; bant yerleştirilmesinde %7,5, debanding ve debonding sonrası %6,6 bakteriyemi bildirmiştir (22,23).

Hobson ve Clark ise ark teli değişimi ve elastomerik chain uygulamasından 2 hafta sonra ‘infektif endokardit’ tanısı koyulan bir hasta bildirmiştir. Diğer çalışmalarında da 480 kayıt içinde, hareketli ve sabit apareylerle yapılan tedavi esnasında ya da sonrasında yalnızca sekiz ‘infektif endokardit’ tanısı saptayarak ortodontik tedavilerin risk bakımından sınırlı olduğunu ortaya koymuştur (24,25).

Kalp transplantasyonu geçirmiş hastalarda siklosporin A ile kortikosteroid yaygın olarak birlikte kullanılmaktadır. Araştırmalara göre, siklosporin A kaynaklı diş eti büyümesi görülme sıklığı %25-30 arasındadır. Diş eti büyümeleri genellikle interdental papilladan başlar. Daha çok anterior bölgede görülen fibrotik diş eti büyümeleri, kötü oral hijyene bağlı olarak şiddetlenmektedir. Marjinal diş eti ve interdental papiller genellikle ödematöz nitelikte olup küçük mekanik travmalarda kanamaya oldukça yatkındır. Bu sebeple, kalp transplantasyonu geçirmiş bir hastanın, ağız hijyenini en üst düzeyde tutması gerekir. Bizim hastamız da siklosporin A (immünsüpresif) ve metilprednisolon (steroid) kullanmaktaydı

ve ilaca bağı fibrotik diş eti büyümesi mevcuttu. Hastada ağız hijyeni eğitimi ve kontrolleri ile bu durum takip edildi (8,26,27).

Sonuç

Ortodontik tedavi gören sistemik hastalıkları bulunan hastalar gün geçtikçe artmaktadır. Diğer dental işlemlere oranla ortodontik tedaviler daha düşük riskli görülse de özellikle sabit apareylerin kullanımında dikkat edilmelidir. Bu tip hastalarda yapılması gerekenler; dikkatli ve ayrıntılı anamnez, konsültasyon ve ağız hijyeninin en iyi şekilde sağlanması ve sürdürülmesidir.

Kaynaklar

1. Suri, S. (2001). Orthodontic care of children with special needs. *American Association of Orthodontists Orthodontic Dialogue*, 13(1), 1-5.
2. American Association of Orthodontists. AAO economics of orthodontists/patient census survey comparison results. Available at: <https://assets-prod-www1.aaoinfo.org/assets-prod-www1/2019/02/14152041/2012-2016-Comparison-Data.pdf>. Accessed August 3, 2018.
3. Sonis, S. T. (2004). Orthodontic management of selected medically compromised patients: cardiac disease, bleeding disorders, and asthma. *Semin Orthod*, 10, 277-80.
4. Kumar, I. G., Raghunath, N., Jyothikiran, H., Ravi, S., & Pradeep, S. (2020). Influence of chronic congenital systemic disorder effects in orthodontic treatment. *International Journal of Orthodontic Rehabilitation*, 11(3), 123.
5. Akan, S., Kocadereli, İ. (2008). Sistemik hastalıkların ortodontik tedaviye etkileri. *Cumhuriyet Dental Journal*, 11(1), 66-74.
6. Dorken, N. (1975). *Kalp Cerrahisi*. İstanbul: Hilal Matbaacılık.
7. Görgül, G. (1988). Kalp transplantasyonu: ağız ve dişler yönünden önemi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 5(2), 223-230.
8. Thomas, D. W., Newcombe, R. G., Osborne, G. R. (2000). Risk factors in the development of cyclosporine-induced gingival overgrowth. *Transplantation*, 69, 522-26.
9. Charles, A., Senkutvan, R. S., Jacob, S., Krishnan, C. S., & Subbiah, S. (2014). Clinical management of medical disorders in orthodontics. *Int J Dent Sci Res*, 2, 36-41.
10. Patel, A., Burden, D. J., & Sandler, J. (2009). Medical disorders and orthodontics. *J Orthod*, 36, 1-21.
11. Weilland, S., Pless, I., & Roghmann, K. (1992). Chronic illness and mental health problems in paediatric practice: results from a survey of primary care providers. *Paediatrics*, 89, 445-449.
12. Dajani, A. S., Taubert, K. A., Wilson, W., Bolger, A. F., Bayer, A., Ferrieri, P., ... & Zuccaro, Jr. G. (1997). Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Circulation*, 96(1), 358-366.
13. Yadav, S. K., Kedia, N. B., Kedia, G., & Kumar, K. (2020). Infective endocarditis: an orthodontist's perspective. *IP Indian Journal of Orthodontics and Dentofacial Research*, 6(2), 39-43.
14. Burden, D., Mullally, B., Sandler, J. (2001). Orthodontic treatment of patients with medical disorders. *Eur J Orthod*, 23(4), 363-72.
15. Khurana, M., Martin, M. V. (1999). Orthodontics and infective endocarditis. *Br J Orthod*, 26(4), 295-8.
16. Degling T. E. (1972). Orthodontics, bacteremia, and the heart damaged patient. *Angle Orthod*, 42(4), 399-402.
17. Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., ... & Muntner P. (2018). Heart disease and stroke Statistics-2018 update: A report From the American Heart Association. *Circulation*, 137, 67-492.
18. Mashru, A. C. (2007). Orthodontic treatment in systemic disorders. *J Indian Orthod Soc*, 41, 133-41.
19. Singaraju, G. S., Vannala, V., Rao, K. S., & Adil, I. (2010). Management of the medically compromised cases in orthodontic practice. *Asian Journal of Medical Sciences*, 1(2), 68-74.
20. Khattri, S., Bhardwaj, M. (2012) Orthodontic management in medically compromised patients. *Int J Dent Clin*, 4, 26-9.
21. Mc Laughlin, J. O., Coulter, W. A., Coffey, A., Burden, D. J. (1996). The incidence of bacteremia after orthodontic banding. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 109(6), 639-44.

22. Erverdi, N., Kadir, T., Ozkan, H., Acar, A. (1999). Investigation of bacteremia after orthodontic banding. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 116(6), 687-90.
23. Erverdi, N., Biren, S., Kadir, T., Acar, A. (2000). Investigation of bacteremia following orthodontic debanding. *Angle Orthod*, 70(1), 11– 4.
24. Hobson, R. S., Clark, J. D. (1993). Infective endocarditis associated with orthodontic treatment: a case report. *British Journal of Orthodontics*, 20, 241-244.
25. Hobson, R. S., Clark, J. D. (1995). Management of the orthodontic patient 'at risk' from infective endocarditis. *Br Dent J*, 178(8), 289-95.
26. Boltchi, F. E., Rees, T. D., Iacopino, A. M. (1999). Cyclosporine induced gingival overgrowth: a comprehensive review. *Quintessence Int*, 30, 775-83.
27. Butler, R.T., Kalkwarf, K.L., Kadhal, W. B. (1987). Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine and nifedipine. *JADA*, 114, 55-60.

Presentation ID/Sunum No= 102

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Krononütrisyon ve Zaman Kısıtlı Beslenme

Researcher Canan Altınsoy¹, Assoc. Prof. Dr. Lale Sariye Akan²

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

*Corresponding author: canan.altinsoy

Özet

Krono-nütrisyon, biyolojik ritimler, beslenme ve metabolizma arasındaki etkileşimleri inceleyen bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Krono-nütrisyon sadece besin alım zamanının ve biyolojik ritimlerin sağlığı, metabolizmayı ve beslenmeyi nasıl etkileyebileceğini değil; aynı zamanda beslenmenin (öğünün bileşimi ve miktarı) iç saat sistemindeki dengeleri nasıl etkileyebileceğini de incelemektedir. Beslenme, kronik hastalıkların gelişiminde etkili bir faktör olarak ele alınmış, yeme davranışlarındaki değişimler diyetin genellikle kompozisyonuna ve miktarına odaklanmıştır fakat besin alım zamanının hastalıkların oluşumu üzerindeki kanıtlar yetersizdir. İlk öğünün başlangıcından gün bitimine kadar geçen süre günlük beslenme süresi olarak tanımlanmakta ve insanlarda genellikle 12 saat olduğu bildirilmektedir. Zaman kısıtlı beslenme, aralıklı orucun günlük beslenme süresinin 4-12 saat kadar sınırlandırıldığı, açlık süresinin 12- 20 saate kadar sürdürüldüğü bir formudur. Yapılan çalışmalarda zaman kısıtlı beslenmenin kilo kaybı sağladığı, yağ kütlesinde azalmaya neden olduğu, yağsız kas kütlesini korumada ve kan basıncı, açlık kan glikozu, kolesterol değerleri gibi kardiyometabolik parametreleri iyileştirmede yarar sağlayabileceği gösterilmiştir. Çalışmalardaki sonuçlar göstermektedir ki; beslenme, sağlığı sadece diyetin kompozisyonu ve öğünün miktarı ile değil ayrıca sirkadiyen saate göre besin alımı zamanlaması yoluyla etkilemektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde zaman kısıtlı beslenmenin obez bireylerde kilo kontrolünde ve metabolik fonksiyonları iyileştirmede umut verici bir strateji olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan yorgunluğa, baş ağrısına, adet döngüsünde değişime, kabızlığa neden olabileceği, takıntılı beslenme davranışı yaratabileceği göz önüne alınmalıdır. Zaman kısıtlı beslenmenin sağlık üzerine etkilerinin fiziksel aktivite ve uyku kalitesiyle birlikte incelendiği daha büyük ölçekli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: krono-nütrisyon, zaman kısıtlı beslenme, sirkadiyen ritim, zaman kısıtlı yeme

Chrononutrition and Time-Restricted Eating

Abstract

Chrono-nutrition is emerging as an area of research that examines the interactions between biological rhythms, nutrition and metabolism. Chrononutrition is not just how food intake times and biological rhythms can affect health, metabolism, and nutrition; it also examines how nutrition (composition and

amount of meal) can affect balances in the internal clock system. Nutrition has been considered as an effective factor in the development of chronic diseases, changes in eating behaviors generally focused on the composition and quantity of the diet, but the evidence on the occurrence of the disease is insufficient. The period from the beginning of the first meal to the end of the day is defined as the daily feeding time and it is reported that it is usually 12 hours in humans. Time-restricted nutrition is a form of intermittent fasting in which the daily feeding period is limited to 4-12 hours and the fasting period is continued for up to 12-20 hours. Studies have shown that a time-restricted diet can provide weight loss, reduce fat mass, protect lean muscle mass and improve cardiometabolic parameters such as blood pressure, fasting blood glucose and cholesterol values. The results of the studies show that; nutrition affects health not only by the composition of the diet and the amount of the meal, but also by the timing of food intake according to the circadian clock. When the studies are examined, it is thought that time-restricted eating can be a promising strategy in weight control and improving metabolic functions in obese individuals. On the other hand, it should be taken into consideration that it may cause fatigue, headache, change in the menstrual cycle, constipation, and obsessive eating behavior. Larger-scale clinical studies are needed to examine the health effects of time-restricted eating along with physical activity and sleep quality.

Keywords: chrono-nutrition, time-restricted feeding, circadian rhythm, time-restricted eating

Biyolojik ritimler, biyoaktif bileşenlerin aktivitesini etkilemekte, aynı zamanda bu bileşiklerin alımı da biyolojik ritimleri modüle edebilmektedir. Bu bağlamda krono-nütrisyon, biyolojik ritimler, beslenme ve metabolizma arasındaki etkileşimleri inceleyen bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır¹. Yeryüzündeki hemen hemen tüm organizmalarda bulunan biyolojik ritimler, metabolizma ve beslenmeyle yakından ilişkilidir. Bu bağlamda ışık, organizmaların davranışını yönlendiren fizyolojik ve metabolik yollarda önemli bir rol oynamaktadır². Ayrıca ışık, döneme ve organizmaya göre göç etme, üreme, kış uykusuna yatma, filizlenme, çiçek açma gibi mevsime özgü davranışları da modüle etmektedir³. Siyanobakteriler, bu tür ritmik süreçleri gösteren en eski ve ilkel organizmalardan biri olduğundan araştırmalarda öne çıkmıştır⁴. Araştırmalarla birlikte, bu reaksiyonların düzenlenmesinde çoğunlukla ışıkla indüklenen gen ekspresyonunun rolünün olduğu bilinmesine rağmen, sürece ilişkin mekanizmalar net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda çekirdek saat gen polimorfizmleri, aydınlık karanlık döngüsündeki mevsimsel değişiklikler gibi biyolojik saati etkileyen faktörlerin fizyolojik süreçlerde belirgin bir etki yarattığı gösterilmiştir¹.

Biyolojik ritimleri kontrol eden moleküler mekanizmayı keşfetmeleri nedeniyle Jeffrey Hall, Michael Rosbash ve Michael Young'a verilen Nobel ödülü, biyolojide sirkadiyen ritimlerin önemini göstermektedir⁵. Kronobiyoloji, biyolojik olayların zamansal özelliklerinin incelenmesidir⁶. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte, biyolojik saatin hem enerji dengesi ve metabolizma üzerindeki farklı etkileri hem de sağlığın sürdürülmesi ve hastalıklar üzerindeki etkisi nedeniyle beslenme üzerine etkisinin olduğu kabul edilmektedir. Bu bakış açısı, krono-nütrisyon olarak bilinen yeni bir disiplinin gelişimine yol açmıştır¹. Son 15 yılda, kronobiyojinin sağlık ve hastalığı nasıl etkilediğine dair ilgi artmıştır⁷. Krono-nütrisyon teriminden ilk olarak Oda ve arkadaşları⁸ tarafından yayınlanan bir kitapta bahsedilmiştir. Krono-nütrisyon, kronobiyoloji araştırmalarıyla gelişen, sirkadiyen biyoloji, beslenme ve metabolizma arasındaki karmaşık etkileşimleri inceleyen bir dilim dalı olarak tanımlanır⁷. Krono-nütrisyon sadece besin alım zamanının ve biyolojik ritimlerin sağlığı, metabolizmayı ve beslenmeyi nasıl etkileyebileceğini değil; aynı zamanda beslenmenin (öğünün bileşimi ve miktarı) iç saat sistemindeki dengeleri nasıl etkileyebileceğini de inceler⁹. Krononütrisyon alanında yapılan klinik çalışmaların çoğu yeme zamanının sağlık üzerine etkilerine odaklanmıştır. Bu bağlamda kahvaltıyı atlama, akşamları daha yüksek enerjili öğünler tüketme, daha büyük porsiyonlarda yeme ve daha sık atıştırmanın obez olma riski ve insanlarda olumsuz metabolik etkilerle ilişkili olduğu gözlenmiştir¹⁰. Sirkadiyen sistem besin alımı, lipid birikimi, kalori harcanmasındaki rolleriyle enerji homeostazını organize ettiğinden sirkadiyen saatler arasındaki dengenin bozulması metabolik hastalıklara neden olmaktadır. Son bulgular, aktif faz sırasında zaman kısıtlamalı beslenmenin sirkadiyen saatleri geliştirdiğini ve kalori kısıtlaması yapılmaksızın yüksek yağlı bir diyetin neden olduğu metabolik bozuklukları iyileştirdiğini, buna karşın düzensiz besin alımının çeşitli metabolik işlev bozukluklarına neden olduğunu göstermektedir¹¹. Beslenme zamanı periferik sirkadiyen saatlerin fazını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Kemirgenlerle yapılan çalışmalarda zaman kısıtlamalı beslenmenin aydınlık/karanlık döngüsüyle yönetilen merkezi saati etkilemediğini fakat periferik dokularda saat ve saat kontrollü genlerin sirkadiyen ekspresyonunun fazını tamamen

değiştirdiğini göstermiştir. ¹²⁻¹⁴ Karaciğer yaklaşık 3 günde yeni beslenme zamanlarına adapte olabilirken, böbrek, kalp, pankreas ve akciğerin adaptasyonu daha uzun sürmektedir ^{12,13}.

Sirkadiyen saatlerin ve enerji metabolizmasının etkileşimi, beslenme zamanının metabolizmayı önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir ¹⁵. Sirkadiyen yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler, insanlarda ve hayvanlarda enerji alımında artışa neden olmaktadır ¹⁶⁻¹⁸. Ayrıca fazla kilolu ve obez kadınlarda yeme zamanı değişimlerinden sonra kilo kaybı üzerinde farklı etkiler gözlenmiştir ¹⁹. Sirkadiyen ritimlerdeki değişiklikler, artmış kan glikozu ve insülin seviyelerinin yanı sıra kan basıncı artışına; leptin seviyelerinin azalmasına, uyku yoksunluğuna ve kortizol sekresyon ritminin değişmesine neden olmaktadır. Doğunluğu sağlayan leptin sinyalleri, sirkadiyen değişimler sergilemekte ve saat genlerindeki dalgalanmalar diyabet, obezite gibi metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir ²⁰. Vücudun alışkın olmadığı zamanlardaki değişimler doğunluk sinyallerinde değişimlerle ve azalan leptin seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir ^{21,22,23}. Leptin seviyelerindeki azalma, enerji harcamasını azaltması ve iştahı arttırması nedeniyle obezite ve diğer metabolik bozuklukların gelişimine neden olmaktadır ²⁴. Açlık hormonu olan ghrelin de sirkadiyen salınım göstermektedir, sabahları en düşük seviyede salgılanmakta ve kahverengi yağ termojenizinin baskılanması yoluyla enerji harcanmasını ve termojenezi düzenlemektedir ²⁵. Sirkadiyen saatlerin metabolizmayı modüle etmedeki rolünü açıklayabilecek bir başka faktör de, termojenez ve enerji harcamaları üzerindeki etkisidir. Termojenez besin alımıyla indüklenir; sabah saatlerinde en yüksektir ve akşama doğru azalan bir ritim izler ¹⁵. Bu durum, kahvaltı öğünü atlamanın neden vücut ağırlığında artışla ilişkili olduğunu açıklamaktadır ²⁶. Sabahları artan termojenizin dolaşımdaki norepinefrin ve epinefrinin sirkadiyen ritmine bağlı olabileceği düşünülmektedir, ayrıca bu maddelerin besin alımını da modüle ettiği bilinmektedir ²⁷.

Yüksek yağlı diyetlerin obezite ve metabolik hastalıklar için risk teşkil ettiği bilinmesine rağmen, yüksek yağlı diyet ile birlikte zaman kısıtlı beslenme, kalori kısıtlaması olmaksızın obezite ve metabolik hastalık riskini azaltmaktadır ^{28,29}. Yapılan çalışmalarda öğün zamanı ile metabolik hastalıklar arasında ilişki olduğu, akşamları daha fazla kalori alımının vücut ağırlığı, insülin direnci, hiperglisemi, hipertansiyon, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik hastalıklar üzerinde olumsuz etkisini olduğunu göstermektedir ³⁰⁻³².

Zaman Kısıtlı Beslenme

Beslenme, kronik hastalıkların gelişiminde etkili faktörlerden biridir ³³. Aşırı tuz, şeker, işlenmiş et ürünleri, şekerli içecekler, yetersiz meyve, sebze, tahıl alımı ve çoklu doymamış yağlardan fakir beslenme ana risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır ³⁴. Yeme davranışlarına ilişkin çalışmalar, beslenmenin genellikle kalitatif ve kantitatif yönlerine odaklanmaktadır fakat besin alım zamanının hastalıkların oluşumu üzerindeki etkileri hakkında kanıtlar yetersizdir ³⁵. İlk öğünün başlangıcından gün bitimine kadar geçen süre günlük beslenme süresi olarak tanımlanmaktadır. Bir Amerikan kohort çalışmasında beslenme süresinin genellikle 12 saat olduğu gösterilmiştir ³⁶. Hindistan'da yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur, günlük beslenme süresinin uzamasının metabolik hastalıkların gelişiminde bir faktör olabileceği öne sürülmüştür ³⁷. Marinac ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gece açlık süresinin uzamasının meme kanseri nüksü riskini azaltmak için bir strateji olabileceği öne sürülmektedir. Yapılan bir kohort çalışmasında gece geç yemenin kilo kaybını olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir. 2650 yetişkin kadınla yapılan çalışmada, akşam saatlerinde enerji alımının azaltmanın ve gece açlık süresini uzatmanın sistemik inflamasyonu, meme kanseri ve diğer inflamatuvar ve metabolik hastalıkların riskini azaltabileceğini göstermiştir ³⁸. Aralıklı açlık diyetleri, birbirini takip eden açlık ve beslenme kesitlerinden oluşan bir döngüyü içermektedir. Aralıklı açlık diyetlerinin dönüşümlü açlık, zaman kısıtlı beslenme, dini oruç gibi çeşitleri vardır ³⁹. Aralıklı oruç kilo kaybı ve sağlığı geliştirmede yeni bir yaklaşım olarak dikkat çekmektedir ⁴⁰.

Zaman kısıtlı beslenme, aralıklı orucun günlük beslenme süresinin 4-12 saat kadar sınırlandırıldığı, açlık süresinin 12- 20 saate kadar sürdürüldüğü bir formudur ⁴¹. Zaman kısıtlı beslenme aralıklı oruçtan 2 yönüyle ayrılmaktadır. İlki zaman kısıtlı beslenmenin kalori kısıtlaması gerektirmemesi ikincisi ise sabit yeme zamanları içermesidir. Zaman kısıtlı beslenme üzerine yapılan klinik çalışmalar ve sistematik derlemeler, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yarar sağlayabileceğini göstermiştir ⁴² Yapılan bir sistematik derleme ve meta analiz çalışmasında zaman kısıtlı beslenmenin kilo kaybı sağladığı, yağ kütlesinde azalmaya neden olduğu, yağsız kas kütlesini korumada ve kan basıncı,

açlık kan glikozu, kolesterol değerleri gibi kardiyometabolik parametreleri iyileştirmede yarar sağlayabileceği gösterilmiştir⁴³.

Antoni ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada katılımcıların 10 hafta boyunca günlük beslenme sürelerini 3 saat kısıtlamalarının ardından açlık kan glikozunun ve vücut yağ oranlarının %1.9 oranında azaldığı gösterilmiştir⁴⁴. Jamshed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada zaman kısıtlı beslenen grup, 3.5 ile 5 hafta boyunca gün içinde 6 saat beslenmiş 18 saat aç kalmıştır. Zaman kısıtlı beslenen grupta kan glikozunun ve hiperglisemik dalgalanmaların, insülin direncinin azaldığı, total kolesterol, LDL, HDL değerlerinin arttığı gözlenmiştir⁴⁵. Smith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca beslenme süresini 8 saate düşüren grupta vücut ağırlığının 0.6 ± 1 kg, vücut yağının (haftada 3 günden fazla direnç egzersiziyle birlikte) azaldığı gösterilmiştir⁴⁶. Pre-diyabetik, fazla kilolu erkeklerle yapılan bir randomize kontrollü bir çalışmada 5 hafta boyunca beslenme süresinin 6 saate düşürüldüğü grupta insülin seviyesinin, insülin direncinin, kan basıncının azaldığı, insülin sensitivitesinin arttığı gözlenmiştir⁴⁷. Ravussin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada zaman kısıtlı beslenmenin iştahı azaltması yönüyle kilo kaybına yardımcı olabileceği gösterilmiştir⁴⁸. Gabel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada günlük beslenme süresini 8 saate indirmenin ılımlı derecede kalori açığı meydana getirdiği ve kilo kaybına neden olduğu ve kan basıncını azalttığı gösterilmiştir⁴⁹. Yapılan bir çalışmada 8 saat zaman kısıtlı beslenmenin yeme bozukluğu semptomları üzerine olumsuz etkisinin olmadığı, zaman kısıtlı beslenmenin kilo kaybı için güvenilir bir diyet tedavisi seçeneği olduğu gösterilmiştir⁵⁰. Moro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 8 saat beslenme/ 16 saat açlığın uygulandığı grupta yağ kütesinin, kan glikoz seviyesinin, insülin direncinin, trigliserit seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir⁵¹. Anton ve arkadaşları tarafından fazla kilolu yaşlı bireylerle yapılan 4 hafta süreli bir çalışmada ortalama ağırlık kaybının 2.6 kg olduğu katılımcıların yürüyüş hızının arttığı, mental ve fiziksel fonksiyonlarının geliştiği gözlemlenmiştir⁵². Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 4 saat beslenmenin 20 saat açlığın sürdürüldüğü grupta kilo kaybında ve yağ kütesinde anlamlı bir değişim olmadığı gösterilmiştir⁵³. Gasmı ve arkadaşları tarafından 20-50 yaşındaki erkeklerde 12 haftalık zaman kısıtlı beslenmenin etkisinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenmenin hematokrit, beyaz kan hücre, lenfosit ve nötrofil sayısını azalttığı, zaman kısıtlı beslenmenin doğal katil hücre sayısını azaltarak inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir⁵³. Gill ve Panda tarafından obez bireylerle yapılan bir çalışmada, katılımcıların beslenme süresinin yaklaşık 15 saat olduğu, 16 hafta boyunca bu süreyi 10 saate düşürdüklerinde günlük kalori alımlarının %20, vücut ağırlıklarının %4, beden kütle indekslerinin 1.15 kg/m^2 azaldığı, uyku kalitelerinin arttığı gösterilmiştir⁵⁴. Abdominal obezitesi olan bireylerle yapılan bir çalışmada, beslenme süresini 12 hafta boyunca 8 saate indirmenin beden kütle indeksi, vücut ağırlığı, HbA1c seviyelerini azalttığı gösterilmiştir⁵⁵. Wilkinson ve arkadaşları tarafından metabolik sendromlu bireylerle yapılan 12 hafta boyunca beslenme süresinin 10 saate düşürüldüğü bir çalışmada vücut ağırlığının, beden kütle indeksinin, vücut yağ oranının, LDL değerinin, sistolik ve diastolik kan basıncının azaldığı gösterilmiştir⁵⁶. McAllister ve arkadaşları tarafından yapılan 18 saat açlık, 8 saat beslenmenin sürdürüldüğü bir çalışmada genç erkeklerde zaman kısıtlı beslenmenin kardiyometabolik sağlığı iyileştirebileceği gösterilmiştir⁵⁷. Beslenme süresi 15 saat ve 8 saat olan iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada beslenme süresi kısa olan grubun nokturnal glisemik kontrolünün daha iyi olduğu gösterilmiştir⁵⁸. Obez tip 2 diyabetli bireylerle yapılan bir çalışmada beslenme süresini 9 saate düşürmenin karbonhidrat ve alkol alımını azaltarak günlük enerji alımını azalttığını fakat glisemik kontrolü iyileştirmede ve vücut ağırlığını azaltmada anlamlı bir fark yaratmadığını göstermiştir. Katılımcılar, açlığı ve gündelik stresin yarattığı duygusal dalgalanmaları zaman kısıtlı beslenmeye uyumu zorlaştıran faktör olarak belirtmişlerdir⁵⁹. Zaman kısıtlı beslenmenin kilo kaybı ve diğer metabolik parametrelere etkisinin incelendiği bir çalışmada, beslenme süresini kısaltmanın gün boyunca beslenmeye göre kilo kaybında anlamlı bir fark yaratmadığını göstermiştir⁶⁰.

Çalışmalarda da görüldüğü üzere zaman kısıtlı beslenme, günlük beslenme periyotları yaratarak kalori kısıtlaması için faydalı olabilir, diğer diyet müdahaleleriyle kıyaslandığında enerji dengesinde fark yaratmaksızın bazı metabolik belirteçleri iyileştirebilir. Çalışmalardaki sonuçlar göstermektedir ki; beslenme, sağlığı sadece diyetin kompozisyonu ve öğünün miktarı ile değil ayrıca sirkadiyen saate göre besin alımı zamanlaması yoluyla etkilemektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde zaman kısıtlı beslenmenin obez bireylerde kilo kontrolünde ve metabolik fonksiyonları iyileştirmede umut verici bir strateji olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan yorgunluğa, baş ağrısına, adet döngüsünde değişime, kabızlığa neden olabileceği, takıntılı beslenme davranışı yaratabileceği göz önüne alınmalıdır. Zaman

kısıtlı beslenmenin sağlık üzerine etkilerinin fiziksel aktivite ve uyku kalitesiyle birlikte incelendiği daha büyük ölçekli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Arola-Arnal A, Cruz-Carrión Á, Torres-Fuentes C, et al. Chrononutrition and Polyphenols: Roles and Diseases. *Nutrients*. 2019;11(11).
2. Wetterberg L. Light and biological rhythms. *Journal of internal medicine*. 1994;235(1):5-19.
3. Tylewicz S, Petterle A, Marttila S, et al. Photoperiodic control of seasonal growth is mediated by ABA acting on cell-cell communication. *Science*. 2018;360(6385):212-215. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/sci/360/6385/212.full.pdf>.
4. R. A. Hut, D. G. M. Beersma. Evolution of time-keeping mechanisms: early emergence and adaptation to photoperiod. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011;366(1574):2141-2154.
5. Hall JC, Rosbash M, Young MW. The Nobel prize in physiology or medicine 2017. *Nobelprize.org. August*. 2018;2.
6. Halberg F. Chronobiology. *Annual review of physiology*. 1969;31(1):675-726.
7. Ruddick-Collins LC, Johnston JD, Morgan PJ, Johnstone AM. The Big Breakfast Study: Chrononutrition influence on energy expenditure and bodyweight. *Nutrition bulletin*. 2018;43(2):174-183.
8. Oda H. Chrononutrition. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2015;61 Suppl:S92-4.
9. Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2014;124(3):320-335. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84897436328&doi=10.1254%2fjphs.13R06CR&partnerID=40&md5=76215a26862dbf83273babb503db9816>.
10. Aparicio A, Rodríguez-Rodríguez EE, Aranceta-Bartrina J, et al. Differences in meal patterns and timing with regard to central obesity in the ANIBES ('Anthropometric data, macronutrients and micronutrients intake, practice of physical activity, socioeconomic data and lifestyles in Spain') Study. *Public health nutrition*. 2017;20(13):2364-2373.
11. Oike H, Oishi K, Kobori M. *Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition*; 2014.
12. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science (New York, N.Y.)*. 2001;291(5503):490-493.
13. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & development*. 2000;14(23):2950-2961.
14. Hara R, Wan K, Wakamatsu H, et al. Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*. 2001;6(3):269-278.
15. Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. *Current Nutrition Reports*. 2014;3(3):204-212. Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84918529692&doi=10.1007%2fs13668-014-0082-6&partnerID=40&md5=ace3dba3be1884bd4b0eec593b42e9a1>.
16. Hariri N, Thibault L. Dietary obesity caused by a specific circadian eating pattern. *Chronobiology International*. 2011;28(3):216-228.

17. Stern JH, Grant AS, Thomson CA, et al. Short sleep duration is associated with decreased serum leptin, increased energy intake and decreased diet quality in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2014;22(5):E55-61.
18. St-Onge M-P. The role of sleep duration in the regulation of energy balance: effects on energy intakes and expenditure. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2013;9(1):73-80.
19. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*. 2013;21(12):2504-2512. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.20460>.
20. Hirayama M, Mure LS, Panda S. Circadian regulation of energy intake in mammals. *Current Opinion in Physiology*. 2018;5:141-148. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468867318301366>.
21. Gómez Abellán P, Gómez Santos C, Madrid JA, et al. Site-specific circadian expression of leptin and its receptor in human adipose tissue. *Nutricion hospitalaria*. 2011;26(6):1394-1401.
22. Oike H, Oishi K, Kobori M. *Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition*; 2014.
23. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(11):4453-4458.
24. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015;64(1):24-34.
25. Bo S, Broglio F, Settanni F, et al. Effects of meal timing on changes in circulating epinephrine, norepinephrine, and acylated ghrelin concentrations: a pilot study. *Nutr & Diabetes*. 2017;7(12):303. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41387-017-0010-0>.
26. Arola-Arnal A, Cruz-Carrión Á, Torres-Fuentes C, et al. Chrononutrition and polyphenols: Roles and diseases. *Nutrients*. 2019;11(11). Available at: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85074347519&doi=10.3390%2fnu11112602&partnerID=40&md5=6ce0922e197b452d68311dd73633672b>.
27. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition*. 2000;16(10):837-842. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900700004159>.
28. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Madar Z, Froy O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2012;26(8):3493-3502.
29. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metabolism*. 2012;15(6):848-860.
30. Bo S, Musso G, Beccuti G, et al. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108467.
31. Metabolism and the Circadian Clock Converge. *Physiological Reviews*.
32. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes*. 2010;34(12):1667-1683.
33. Zarrinpar A, Chaix A, Panda S. Daily Eating Patterns and Their Impact on Health and Disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2016;27(2):69-83.
34. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA*. 2017;317(9):912-924.
35. Adafer R, Messaadi W, Meddahi M, et al. Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health. *Nutrients*. 2020;12(12).

36. Kant AK. Eating patterns of US adults: Meals, snacks, and time of eating. *Physiology & Behavior*. 2018;193:270-278. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938418301458>.
37. Gupta NJ, Kumar V, Panda S. A camera-phone based study reveals erratic eating pattern and disrupted daily eating-fasting cycle among adults in India. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0172852.
38. Marinac CR, Sears DD, Natarajan L, Gallo LC, Breen CI, Patterson RE. Frequency and Circadian Timing of Eating May Influence Biomarkers of Inflammation and Insulin Resistance Associated with Breast Cancer Risk. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136240.
39. Akpınar Ş. Aralıklı Açlık Diyetlerinin Ağırlık Denetimi ve Sağlık Çıktıları Üzerindeki Etkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019. Available at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/737188>. Accessed March 18, 2021.
40. Templeman I, Gonzalez JT, Thompson D, Betts JA. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2020;79(1):76-87.
41. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell metabolism*. 2014;20(6):991-1005.
42. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *The Journal of physiology*. 2017;595(12):3691-3700.
43. Moon S, Kang J, Kim SH, et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(5). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365676/>.
44. Antoni R, Robertson TM, Robertson MD, Johnston JD. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *Journal of Nutritional Science*. 2018;7:e22. Available at: <https://www.cambridge.org/core/article/pilot-feasibility-study-exploring-the-effects-of-a-moderate-timerestricted-feeding-intervention-on-energy-intake-adiposity-and-metabolic-physiology-in-freeliving-human-subjects/9C604826401917A6CAD9CD10B72FEA32>.
45. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*. 2019;11(6).
46. Smith ST, LeSarge JC, Lemon PW. Time-Restricted Eating In Women - A Pilot Study. *WURJ:HNS*. 2017;8(1).
47. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell metabolism*. 2018;27(6):1212-1221. e3.
48. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2019;27(8):1244-1254.
49. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutrition and Healthy Aging*. 2018;4(4):345-353.
50. Gabel K, Hoddy KK, Burgess HJ, Varady KA. Effect of 8-h time-restricted feeding on sleep quality and duration in adults with obesity. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2019;44(8):903-906.
51. Moro T, Tinsley G, Bianco A, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):290.

52. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, et al. The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019;11(7).
53. Tinsley GM, Forsse JS, Butler NK, et al. Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *European journal of sport science*. 2017;17(2):200-207.
54. Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell metabolism*. 2015;22(5):789-798.
55. Kesztyüs D, Cermak P, Gulich M, Kesztyüs T. Adherence to Time-Restricted Feeding and Impact on Abdominal Obesity in Primary Care Patients: Results of a Pilot Study in a Pre-Post Design. *Nutrients*. 2019;11(12).
56. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell metabolism*. 2020;31(1):92-104.e5.
57. McAllister MJ, Pigg BL, Renteria LI, Waldman HS. Time-restricted feeding improves markers of cardiometabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study. *Nutrition research (New York, N.Y.)*. 2020;75:32-43.
58. Parr EB, Devlin BL, Radford BE, Hawley JA. A Delayed Morning and Earlier Evening Time-Restricted Feeding Protocol for Improving Glycemic Control and Dietary Adherence in Men with Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(2).
59. Parr EB, Devlin BL, Lim KHC, et al. Time-Restricted Eating as a Nutrition Strategy for Individuals with Type 2 Diabetes: A Feasibility Study. *Nutrients*. 2020;12(11).
60. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020;180(11):1491-1499.

Presentation ID/Sunum No= 279

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hemiplejik Bireylere Uygulanan Ayna Terapisi ile Brunnstrom Tedavi Yönteminin El Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Sibel HAYATSEVER¹, Çetin SAYACA²

¹Üsküdar Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, sibel.hayatsever@st.uskudar.edu.tr

²Bursa Uludağ Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, cetinsayaca@uludag.edu.tr

Özet

Amaç:Bu çalışmanın amacı hemiplejik bireylere uygulanan ayna terapi ile brunnstrom tedavi yönteminin el bileği fonksiyonları üzerine etkisini araştırmaktır. **Yöntem:**Çalışmaya hemipleji tanısı almış, yaş ortalaması(59.71±4.744)yılı olan 48hasta(21erkek,27kadın)randomize olarak 3gruba (Ayna, brunnstrom, kontrol grubu) ayrıldı. Ayna grubuna 45dk geleneksel ftr, 30dk ayna terapisi, brunnstrom grubuna 45 dk geleneksel ftr, 30dk brunnstrom yöntemi, kontrol grubuna 45 dk geleneksel ftr programı uygulanmıştır. Rehabilitasyon programı 8 hafta, haftanın5 günü uygulandı. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası,tedavi sonrası kognitif fonksiyonları mini-mental durum testi ile, ambulasyon seviyeleri fonksiyonel bağımsızlık ölçeği ile, üst ekstremitte kas tonusu Modifiye Ashword Skalası ile, el fonksiyonları House el fonksiyonel skalası ile üst ekstremitte motor değerlendirilme'si Fugly-Meyer testi, üst ekstremitte iyileşme seviyesi Brunnstrom evreleme ile,el performansı tahtakutu-blok ve 9 delikli peg testi ile değerlendirildi. **Bulgular:**Grupların tedavi öncesi yaş(59.71±7.744),boy(168.63±9.786)ve kilo(83.69±10.910) oranları arasında anlamlı bir fark yoktu(p>0,05).8 haftalık egzersiz eğitimi sonucunda her 3grupta yapılan tüm testlerin TÖ ile TA değerlerinde anlamlı bir fark yoktu (p>0,05)TÖ ve TS ve TS ile TA değerlerinde anlamlı bir fark görülmüştür(p<0,05). Mini mental testi, fonksiyonel bağımsızlık ölçeği ve house el fonksiyonel evreleme skorları TÖ ve TS arasında her 3 grupta aynı oranda iyileşme gösterdi(P<0,05).Brunnstrom hemipleji iyileşme skorları ayna grubu ve brunnstrom grubu kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme gösterdi(P<0,05).MAS ile spastisite skorları brunnstrom grubunda, ayna terapi ve kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme gösterirken ayna terapi grubu kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme gösterdi(p<0,05)Fugly-meyer üst ekstremitte değerlendirme skorları ayna terapi grubunda,brunnstrom tedavi ve kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme gösterirken brunnstrom tedavi grubu kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme gösterdi(p<0,05)Tahta kutu blok testi ve 9 delikli peg testi skorları ayna grubu ve brunnstrom grubu kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme gösterdi(P<0,05). **Sonuçlar:**Sonuç olarak,geleneksel fizyoterapi programına ek olarak ayna terapi ve brunnstrom tedavi yöntemlerinin eklenmesi inme geçiren bireylerde el fonksiyonlarını arttırmak için kullanılabilir. Ancak spastisite açısından brunnstrom tedavi yöntemi ayna tedavisine göre daha etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hemipleji, Ayna terapisi, Brunnstrom Yöntemi, Üst ekstremitte, el fonksiyonu

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of mirror therapy and brunstrom treatment on wrist functions in hemiplegic individuals. **Method:** 48 patients (21 males, 27 females) who were diagnosed with hemiplegia and mean age (59.71 ± 4.744) years were randomly divided into 3 groups (Mirror, brunstrom, control group). 45 minutes traditional ftr to mirror group, 30 minutes mirror therapy to brunstrom group, 45 minutes traditional ftr, 30 min brunstrom method, 45 min traditional ftr program was applied to the control group. The rehabilitation program was implemented for 8 weeks, 5 days a week. Patients' cognitive functions before, during, and after treatment were performed with mini-mental state test, ambulation levels with functional independence scale, upper extremity muscle tone with Modified Ashword Scale, hand functions with House hand functional scale. Upper extremity motor evaluation with Fugly-Meyer test, upper extremity recovery level with Brunnstrom staging, hand performance with bedbug-block and 9-hole peg test. **Results:** There was no significant difference between the groups' pre-treatment age (59.71 ± 7.744), height (168.63 ± 9.786) and weight (83.69 ± 10.910) ratios ($p > 0.05$). There was no significant difference in TA values ($p > 0.05$), and there was a significant difference in TS and TS and TS and TA values ($p < 0.05$). Mini mental test, functional dependence scale, and house hand functional staging scores improved at the same rate in all 3 groups between TE and TS ($P < 0.05$). Brunnstrom hemiplegia improvement scores improved more in mirror group and brunstrom group than in control group ($P < 0.05$). The spasticity scores with MAS showed greater improvement in the brunstrom group compared to the mirror therapy and control group, while the mirror therapy group improved more than the control group ($p < 0.05$). while the brunstrom treatment group showed more improvement than the control group ($p < 0.05$). The wooden box block test and 9 hole peg test scores improved more than the mirror group and brunstrom group compared to the control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** In conclusion, the addition of mirror therapy and brunstrom treatment methods in addition to the traditional physiotherapy program can be used to increase hand functions in individuals with stroke. However, brunstrom treatment method was found to be more effective than mirror therapy in terms of spasticity.

Keywords: Hemiplegia, Mirror therapy, Brunstrom Method, Upper extremity, hand assist

1.Giriş

İnme, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gelişmiş ülkelerde mortalitenin en sık üçüncü nedenidir ve her yıl 15 milyon insan inme geçirmektedir (1). Kadınlarda serebrovasküler olay insidansı erkeklerden 2-3 kat daha azdır, fakat bu fark 85 yaşına doğru giderek azalmaktadır. Akut dönem tedavilerdeki gelişmeler sonucu, inme sonrası hayatta kalan ve rehabilitasyona ihtiyaç duyan hasta sayısı hızla artmaktadır (2).

El fonksiyonlarının kaybı, inme sonrası gelişen hemiplejilerde özür lülüğün ana nedenlerindedir. El fonksiyonlarındaki bozukluk hem günlük yaşam aktivitelerinde hem de yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. İnme sonrası el fonksiyonları, kas güçsüzlüğü, tonus bozukluğu, yüzeysel ve derin duyu kaybı nedeniyle bozulabilir. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın kazandırılmasını hedefleyen inme rehabilitasyonunda el rehabilitasyonu ağırlıklı yer tutar (3).

İnme rehabilitasyonunda hedef; mevcut yetersizliklere rağmen bireye en yüksek fonksiyonel bağımsızlık düzeyinin kazandırılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu amaçla kullanılan geleneksel tedavi yöntemleri; eklem hareket açıklığı egzersizleri, dirençli ve aerobik egzersizler, zorunlu kullanım terapisi, fonksiyonel elektrik stimülasyonu Rehabilitasyonda kullanılan başlıca nörofizyolojik egzersizler Brunnstrom, Bobath, Proprioseptif Nöromuskuler Fasilitasyon (PNF), Rood, Margaret Johnstone, Todd- Davies yöntemleridir (2). Bu tedavilere ek; ayna terapisi, sanal gerçeklik , robotik tedavi , ortez biofeedback , iş uğraşı terapisi motor fonksiyon geliştikçe hemiplejik üst ekstremiteye aktif egzersizler, germe egzersizleri, fleksibilite, koordinasyon, endurans, güçlendirme, denge egzersizleri, beceri egzersizleri eklenir (3).

Ayna terapisi ile görsel, somatosensoriel ve proprioseptif geri bildirim mekanizmaları kullanılarak kortikal re-organizasyonun yeniden düzenlenmesiyle hemiplejik hastalarda etkilenen kolun daha fazla

kullanılmasını kanıtlayan çalışmalar vardır (3). Bu kortikal reorganizasyonun hemiplejik tarafın kontralateral hemisferindeki ayna nöronların aktivasyonu ile gerçekleştiği rapor edilmiştir Ayna tedavisi sağlam ekstremitenin hareketleri üzerine odaklanmış nispeten yeni bir tedavi yaklaşımıdır . Bu yaklaşımda bir ayna, hastanın midsagittal düzlemine sağlam taraf görüntüsü hasta ekstremitenin izdüşümü üzerine gelecek şekilde yerleştirilir. Böylece paretik ekstremitenin artmış hareket yeteneğinin görsel illüzyonu yaratılmış olur . Motor hayal, kişinin gerçekten o hareketi yapmadığı halde yapıyormuş gibi hayal ettiği kognitif bir durumdur. Ayna tedavi, hasta ekstremitenin hareket ediyormuş gibi görünmesi için etkilenen ekstremitte üzerinde sağlam ekstremitte hareketlerinin yansımalarının süperimpozisyonunu içerir (3).

Literatür incelendiğinde ayna tedavisinin hemiplejik bireylerde uygulandığı bir çok çalışmaya rastladık (4). Serebral palsi'li çocuklarda ayna tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmalara rastladık. Ayna tedavisinin üst ekstremitelerde etkinliğinin araştırıldığı bazı çalışmalarda; eklem hareket açıklığı, hareketin hız ve doğruluğunda iyileşmeler; kavrama gücü, motor fonksiyon ve kronik inmeli hastalarda motor iyileşmede gelişmeler olduğu görülmüştür (5).

Literatürü incelediğimizde hemiplejik bireylerde ayna terapisi ve brunstrom terapi yönteminin karşılaştırılarak el fonksiyonları üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmanın amacı; hemiplejik bireylerde uygulanan ayna terapisi ile brunstrom tedavi yöntemlerinin el fonksiyonları üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

Bu çalışmanın amacı; hemiplejik bireylerde uygulanan ayna terapisi ile brunstrom tedavi yöntemlerinin el fonksiyonları üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

Hipotez 1 : Hemiplejik bireylerde geleneksel tedaviye ek uygulanan ayna terapisi yöntemi el-el bileği spastisite,proprioepsion,fonksiyon ve performansı üzerine etkilidir.

Hipotez 2: Hemiplejik bireylerde geleneksel tedaviye ek uygulanan ayna terapisi yöntemi el-el bileği spastisite,proprioepsion,fonksiyon ve performansı üzerine etkili değildir.

Hipotez 3: Hemiplejik bireylerde geleneksel tedaviye ek uygulanan brunstrom yöntemi el-el bileği spastisite,proprioepsion,fonksiyon ve performansı üzerine etkilidir.

Hipotez 4: Hemiplejik bireylerde geleneksel tedaviye ek uygulanan brunstrom yöntemi el-el bileği spastisite,proprioepsion,fonksiyon ve performansı üzerine etkili değildir.

Hipotez 5: Hemiplejik bireylerde sadece geleneksel tedavi programı el-el bileği spastisite,proprioepsion,fonksiyon ve performansı üzerine etkilidir.

Hipotez 6: Hemiplejik bireylerde sadece geleneksel tedavi programı el-el bileği spastisite,proprioepsion,fonksiyon ve performansı üzerine etkili değildir.

2.Genel Bilgiler

2.1. İnme (svo)

İnme, serebral damarların oklüzyonu veya rüptürüne bağlı serebral fonksiyonların kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir tablodur(6). Dünya Sağlık Örgütü'ne (7) göre inme; vasküler tıkanma veya kanama nedeniyle fokal veya global serebral disfonksiyona yol açan, 24 saat veya daha uzun sürebildiği gibi ölümle de sonuçlanabilen ani gelişen klinik bir durum olarak tanımlanmıştır (8).

İnme, ölüm nedenleri arasında dünyada üçüncü sıradadır. Sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci sebebidir (9)SVO genelde hemiplejiye sebep olur. Hemipleji, beyindeki lezyonun kontralateralinde gelişir. Beyne giden kan akımında aksaklık meydana gelmesi, hastalarda değişen derecelerde fokal fonksiyon kaybına yol açmaktadır (10).

İnme, iskemik ve hemorajik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Tüm inmelerin % 80' i iskemik, %20 si hemorajiktir (11). İskemik inmeler sıklıkla aniden başlayıp dakikalar içinde tamamlanırken, hemorajik inmeler genelde 1-2 saatte yavaş yavaş gelişirler .

2.2. İnme Epidemiyolojisi

İnme, Dünya çapında ölümün ve sakat kalmanın öncü sebeplerinden biridir. Dünya çapındaki prevalansı 33 milyon kişi olarak bildirilmektedir (12).

İnme her yaştaki bireyi etkileyebilmektedir ancak yaşla beraber inmenin prevalansı ve insidansı belirgin bir şekilde artmaktadır. Her yıl yaşlı popülasyonu giderek artmaktadır ve 2025 yılında yaşlı nüfusunun 1.2 milyara yükseleceği tahmin 5 edilmektedir. Bu artışla birlikte yapılan çalışmalarda 2030 yılında inme geçirmiş birey sayısının yılda 33 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (13).

2.3. İnme Patogenezi

DSÖ' ye göre inme iskemik ve hemorajik olarak sınıflandırılmıştır (Tablo:1'de gösterildi).

Tablo 1: İnme Tipleri

1: İskemik İnme (%85)	2: Hemorajik inme (%15)
Trombotik İnme (%43)	İntraserebral Hemoraji (%10)
Embolik İnme (%31)	Subaraknoid Hemoraji (%16)
Laküner İnme (%10)	

İnmelerin %85'i iskemik %15'i kanayıcı tiptedir. İskemik inmeler büyük arter hastalığı (BAH), KE, küçük damar hastalığı (KDH), inmenin diğer sebepleri (DS) ve sebebi belirlenemeyenler (SB) olarak sınıflandırılır. Kanayıcı inmenin iki türü vardır. Bunlar subaraknoid kanama ve intraserebral kanamadır. Kanama ile gelen hastaların %10-15 hastaneye ulaştırılmadan, diğer %10'luk bölümü ise hastaneye geldikten sonraki 24 saat içinde ex olur(14).

Literatür iskemik ve hemorajik inmenin dünyadaki sıklığı bakımından incelendiğinde; ABD'de inmelerin %87'sinin iskemik %13'ünün kanayıcı kökenli olduğu saptanmıştır (15). Güney Asya'da ise %73 oranında İİ ve %19 oranında kanayıcı inme gözleendiği olguların %8'inde ise tanının kesinleştirilemediği bildirilmektedir (16). Çin'de %54.5 İİ ve %39.5 kanayıcı inme gözleendiği %6 hastada ise tanının netleştirilemediği gösterilmiştir. Ülkemizde ise %71 İİ ve %29 kanayıcı tipte inme vakası bulunduğu bildirilmiştir (17).

2.4. İnme İçin Risk Faktörleri

İnme risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır (18-19. (Tablo:2'de gösterildi).

Tablo 2: İnme Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş Etnik Köken Cinsiyet Aile Öyküsü Genetik Faktörler	Kardiyovasküler hastalıklar Serebral arter hastalıkları Periferik arter hastalığı Hipertansiyon Diabetes mellitus Dislipidemi Çevresel faktörler Yaşam tarzı alışkanlıkları Sigara Obesite Fiziksel inaktivite Alkol kullanımı Metabolik sendrom Hiperhomosisteinemi İlaç kullanımı Oral kontraseptif kullanımı Akut ve kronik inflamasyon Uyku apnesi Genetik özellikli migren

Risk faktörlerinin tanınması, akut SVO sonrası gelişecek beyin hasarını minimale indirmeyi daha kolay ve etkili kılmakla birlikte; prognoz tayini ve rekürren bir ataktan korunmak için de önemlidir (31,32). Yani risk faktörlerinin bilinmesi koruyucu ve sağaltıcı hekimlik açısından çok önemlidir.

2.5. Ayna Terapisi

İnme rehabilitasyonunda yeni bir yaklaşım olan ayna tedavisi, sağlam ekstremitenin hareketleri üzerine odaklanmış bir tedavi yöntemidir. İlk olarak Ramachandran ve Rogers tarafından fantom ekstremitte ağrısının tedavisinde tanımlanmıştır (42). Daha sonra ayna tedavisiyle kompleks bölgesel ağrı sendromunda, brakiyal pleksus avulsiyonunda, periferik sinir yaralanmasında ve ayrıca inme sonrası üst ekstremitte rehabilitasyonunda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (43). İnme rehabilitasyonunda ayna tedavisi, sağlam ekstremitede gerçekleştirilen hareketlerin paretik ekstremitte üzerine yansıyan ayna hayalinin izlenmesi, böylece paretik ekstremitenin artmış hareket yeteneğinin görsel illüzyonunun yaratılmasını içerir (43). Ayna tedavisi; basit, ucuz ve en önemlisi hasta odaklı, üst ekstremitte motor fonksiyonunu arttırmaya yönelik bir tedavi yöntemidir.

Ayna tedavisinin etki mekanizmasıyla ilgili bazı teoriler öne sürülmektedir. Altschuler ve ark.'ı görsel girdi ile premotor alanlar arasında yakın bağlantı sayesinde aynadan elde edilen alternatif girdinin, inme sonrası premotor korteksin iyileşmesini uyarabileceğini ileri sürmüşlerdir (44). Sharma ve ark.'ı, motor görüntünün kendisinin, bir hareketin aşık yapılaş şekli olmaksızın hareketin mental performansının hemiparezi rehabilitasyonunda etkili olduğunu göstermiştir (45). Stevens ve Stoykov ayna tedavisini, hasarlı ekstremitenin hayal edilen hareketiyle oluşturulan görsel geribildiriminin aynadaki motor görüntü şekli olarak tanımlamıştır (43). Son yıllarda ortaya konan diğer mekanizma ise ayna tedavisinin ayna nöron sistemi üzerinden etkili olabileceği yönündedir (46).

2.6. Brunnstrom Tedavi Yöntemi

Brunnstrom yönteminde temel prosedür kombine hareketleri içeren pasif hareketler, izometrik ve izotonik egzersizler kullanmak şartı ile sinerji kalıplarını ortaya çıkarmaktır. Bu sinerjileri ortaya çıkarmak için resiprokal inhibisyon, Strümpel işaretleri, hemilateral ekstremitelerde sinkinezisi, Reimste fenomeni, Babinski refleksi, Von Bechterev manevrası, Soques fenomeni, derin tendon refleksleri, tonik boyun refleksleri ve labirent refleksi de kullanılmaktadır (48).

Brunnstrom yaklaşımında etkilenmemiş ya da daha az paretik taraf ekstremitenin maksimum innervasyonu ile etkilenmiş, daha paretik ekstremitedeki kas gruplarına bir yayılım etkisi yaratmaya çalışarak tedavi gerçekleştirilir.

3. Materyal Metod

Bu çalışmaya, Temmuz 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında Bağcılar Hospitalist Hastanesine sağ ya da sol hemipleji tanısı alarak başvuran 48 katılımcı dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Özel Üsküdar Üniversitesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan onay (61351342-/2019- 239) ve hastalardan bilgilendirilmiş Helsinki kriterlerine uygun şekilde sözlü ve yazılı gönüllü onam formu alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- İlk kez inme geçirmiş olmak,
- 18-65 yaş aralığında olmak,
- Ashworth Motor Değerlendirilmesine göre üst ekstremitelerde spastisitesinin ≤ 2 olması,
- Üst ekstremitelerde ve el Brunnstrom evreleri 4 ve üzeri olması,
- Fugly-Meyer ölçeğinden 30-56 arasında puan almak,
- Mini Mental durum testinden ≥ 16 puan almak,
- El bilek veya el parmaklarında en az 10 derece eklem hareket açıklığı olmak,
- Kutu blok testini yapabiliyor olmak,

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- İnme probleminin ek romatolojik, ortopedik ve nörolojik problemi olmak,
- Kardiyopulmoner hastalık tanısı almak,
- İlerlemiş sistemik/terminal tanısı almak,
- Görme ve işitme problemi olmak,
- Neglect sendromu olmak,
- Botulinium Toxin A enjeksiyonu yapılmış olmak,
- Kendisiyle iletişime engel olacak derecede kognitif problemi olanlar,
- Yeterli gövde dengesi olmaması,
- El beceri testlerine uyumsuz olan hastalar devre dışı bırakıldı.

3.3. Veri Toplama Araçları Ve Özellikleri

Dahil edilme kriterlerine uyan 48 hasta, 3 gruba ayrılarak aşağıda yer alan değerlendirme ölçütleri ile tedavi öncesinde, tedavi arası 4. haftada ve tedavi sonrası 8. haftada değerlendirildi.

3.3.1. Demografik Bilgiler Ve Olgu Değerlendirme

Bireylerin çalışma öncesinde isim, soyisim, cinsiyet, yaş, boy, kilo, dominant el, eğitim durumu, meslek, inme geçirme tarihi, inme olan taraf, inme etiyojisi, lezyon yeri, arter tutulu, sigara kullanımı, geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar kayıt edilmiştir.

3.3.2. Mini-Mental Durum Testi

Çalışmaya katılacak hastaların kognitif durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılacaktır. 16 ve üzeri puan alan bireyler çalışmaya dahil edilecektir. Mini mental test puanları 0-30 arasında olup 25 ve üzeri puan alan bireylerin kognitif durumları normal olarak kabul edilmektedir. 10'dan az alan bireylerin ise ciddi kognitif bozukluk olduğuna işaret eder. 10-19 arası puan alan bireylerde ise orta düzey olarak kabul edilir. Toplam 5 bölümden (Oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan) oluşan testin içinde yer alan sorular hastalar tarafından cevaplaacaktır. Hastanın her bir maddeden elde ettiği puanların toplanması ile toplam puan elde edilecek (1,2)

3.3.3. Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği

Çalışmaya katılacak olan hastaların günlük yaşam aktivitelerine ilişkin performanslarını değerlendirmek amacıyla kullanılacaktır. Hasta, toplam 126 puan alabilir. Test 2 ana bölüm ve 6 alt başlıktan oluşur. Toplam 18 soru içerir. 1. Kendine bakım, 2. Sfinkter kontrolü, 3. Transfer, 4. Yer değiştirme, 5. İletişim, 6, sosyal algılama. Her bir soru 7 puan üzerinden değerlendirilir. 1 puan hastanın tam yardım ile günlük fonksiyonlarını karşıladığını ifade etmektedir. 2 puan hastanın maksimal yardım ile günlük fonksiyonlarını karşıladığını ifade etmektedir. 3 puan hastanın orta derecede yardım ile günlük fonksiyonlarını karşıladığını ifade etmektedir. 4 puan hastanın minimal yardım ile günlük fonksiyonlarını karşıladığını ifade etmektedir. 5 puan hastanın yardım olmadan sözel uyarılar ile günlük fonksiyonlarını karşıladığını ifade etmektedir. 6 puan hastanın kısmı bağımsız olarak günlük fonksiyonlarını karşıladığını ifade etmektedir. 7 puan hastanın tam bağımsız olarak günlük fonksiyonlarını karşıladığını ifade etmektedir. Hasta 6 veya 7 puanı alabilmek için yardımcı bir kişi olmadan aktiviteyi yapabilmektedir (23,24).

3.3.4. Modifiye Ashworth Skalası

Çalışmaya katılacak hastaların inme geçiren taraf omuz, dirsek ve el bileği spastisite durumunu değerlendirilecektir. 0 ila 5 arasında olan puanlamayı içerir. Bu puanlamadan 2 ve altı puan alanlar çalışmaya dahil edilecektir. İnme geçiren bireylerde hem üst ekstremitte hem alt ekstremitte olmak üzere bazı kaslarda yoğun spastisite (kas tonusu) artışı gözlenir. Üst ekstremitede oluşan yoğun spastisite sonucu el fonksiyonları ciddi derecede kısıtlanır. Modifiye ashworth skalası ile belirlediğimiz üst ekstremitte kaslarının spastisite dereceleri belirlenecek. Hasta değerlendirilecek kas gruba göre sırtüstü yatar veya yatak kenarında dik pozisyonda oturur. Fizyoterapistin ekstremitayı manuel olarak hareket ettirmesi ile kasın gösterdiği direnç miktarı puanlanır. 0 puan alan bireylerin normal kas tonusuna sahip olduğu kabul edilir. 1 puan alan bireylerin ekstremitelerini hareket ettirdiğimizde istemsiz olarak harekete direnç gösterdiğini görürüz bu sebep ile hafif kas tonusu artışına sahip olduğu kabul edilir. 2 puan alan bireylerin ekstremitelerini hareket ettirdiğimizde pasif harekete direnç gösterdiğini fakat kolaylıkla hareket ettirebildiğini görürüz. 3 puan alan bireylerin kas tonusunda daha belirgin bir artış görülür, pasif hareketin büyük bir kısmında direnç vardır. 4 puan alan bireylerin kas tonusunda kayda değer yüksek bir artış vardır, pasif hareket zorlaşır. 5 puan alan bireylerin etkilenen ekstremitesi belli bir yöne doğru kasılı bir şekilde kalmıştır (3,25).

3.3.5. Bunnstrom Hemipleji İyileşme Evrelemesi

Çalışmaya katılacak hastaların motor gelişimini değerlendiren bir testtir. İnme geçiren bireyleri iyileşme evrelerine göre ayrılarak değerlendirir. Bu evrelemede üst ekstremitte, alt ekstremitte ve el ayrı ayrı değerlendirilir. Bu çalışmada üst ekstremitte ve el değerlendirilmesi kullanılacaktır. Üst ekstremitte evrelemsi 7 evreden elin motor evrelemesi 6 evreden oluşmaktadır. Üst ekstremitte motor evrelemsinden 4c, el Brunnstrom evrelemesinden de 4 ve üzeri olanlar çalışmaya dahil edilecektir. Hasta değerlendirilmeye sırtüstü yatar pozisyonda veya oturur pozisyonda başlanabilir. Fizyoterapistin sözel olarak istediği hareketlerin yapılması istenir. Yapılan hareketlerin düzeyine göre hastalar evrelere ayrılır.

3.3.6.Fugly-Meyer Üst Ekstremitte Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılacak olan hastaların üst ekstremitte motor bozukluğu değerlendirmesinde kullanılacak bir testtir. Toplam 66 puandan oluşan testten 30 ve üzeri puan alanlar çalışmaya dahil edilecektir. 4 bölümden oluşan teste her bir soru için 0,1 ve 2 skorları verilir. İlk bölüm 6 basamaktan oluşan toplam 40 puan alınan omuz ve dirseğin motor hareketlerini değerlendiren bölümdür , 2. Bölüm toplam 10 puan alınan el bileği motor değerlendirmesini içeren bölümdür, 3. Bölüm toplam 14 puan alınan el değerlendirilmesi içeren bölümdür ve 4. Bölüm toplam 6 puan alınan koordinasyon ve hız değerlendirilen bölümdür. Test sırtüstü yatar pozisyonda veya oturur pozisyonda yapılacaktır. Fizyoterapistin sözel uyarıları ile yapılması gereken hareketler istenir ve hareketin var olup olmadığı ve ne derecede hareketi başlatıp başlatmadığına bakılır.

3.3.7.House El Fonksiyonel Sınıflaması

Çalışmaya katılacak olan hastaların el fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek amacıyla kullanılacaktır. Hastalar bu skala ile 0 ila 8 arasında değerlendirilecektir. Elin fonksiyonel kapasitesi, kötü-iyi veya aktif yardımcı - pasif yardımcı veya yardımsız kullanımı şeklinde değerlendirilecektir. 0 puan hastanın elini kullanmadığını ifade etmektedir. 1 puan hastanın elini sadece bir ağırlığı tespit etmek için kullandığını ifade eder ve kötü pasif yardımcı olarak tanımlanır. 2 puan hastanın eline yerleştirilen cismi tutabildiğini ifade eder ve zayıf pasif yardımcı olarak tanımlar. 3 puan hastanın sağlam eli ile felçli eline cismi tuturabildiğini ifade eder ve iyi pasif yardımcı olarak tanımlar. 4 puan hasta eliyle cisimleri aktif kavrayabilir ,zayıf bir şekilde tutar ve kötü aktif yardımcı olarak tanımlanır. 5 puan hasta cisimleri kavrar ve iyi bir şekilde tutar ve zayıf aktif yardımcı olarak tanımlanır. 6 puan hasta eliyle cisimleri, diğer elin karşısında kullanılabilir ve iyi aktif yardımcı olarak tanımlanır. 7 puan hasta iki eli ile aktiviteleri rahatlıkla yapar ve kısmi spontan kullanım olarak tanımlanır. 8 puan hasta elini bağımsız olarak kullanır ve tam spontan kullanım olarak tanımlanır (26).

3.3.8.Tahta-Kutu Blok Testi

Çalışmaya katılacak olan hastaların kaba el becerilerinin değerlendirilmesi için kullanılan bir testtir. Bu testi yapabiliyor olanlar çalışmaya dahil edilecektir. Bu testte, standart yükseklikteki bir ayırıcı set 2 kutuyu birbirinden ayırır. Bir kutunun içerisinde 150 tane küp vardır ikinci kutu boş bırakılır. Hastaların 1 dakika içerisinde boş olan kutuya aktardıkları küpler sayılır. Teste başlamadan önce hasta masa başında dik bir pozisyona eller masada olacak şekilde oturur. Test sırasında yapılacak olan ve yasak olan şeyler hastaya anlatılır. Taşıma işlemi sırasında hastanın tüm parmak uçlarının karşı bölmeye geçmesi gereklidir. Hasta bir seferde sadece bir küpü karşı bölmeye geçirebilir. Aynı seferde birden fazla küpün taşınması durumunda, tek bir küp taşınmış sayılır. Fizyoterapist kronometre yardımı ile 1 dakikalık süreyi başlattığı zaman hasta komut ile testi yapmaya başlar ve 1 dakikanın sonuna komut ile test sonlandırılır. Küpler sayılır (27,28).

3.3.9.9 Delikli Peg test

Çalışmaya katılacak olan hastaların el becerisi performansına dayalı olarak (saniye)değerlendirilecektir. testin kaç saniyede yapıldığı kronometre ile ölçülecektir. Hasta masa başında dik pozisyonda eller masa üzerinde oturur. 9 tane çivi ve 9 tane delik olan bu test malzemesi hastanın önüne konulur. Kronometre ile süre tutulur. Süre başlatılınca değerlendirilmek istenilen el ile çivilerin hızlı bir şekilde deliklere yerleştirilmesi istenir. hasta diğer elini test malzemesini sabitlemek için tutabilir (29,30).

3.4. Tedavi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar gerekli klinik takipleri yapıldıktan sonra kliniğimizde 8 hafta süresince her gün geleneksel fizyoterapi programına alındı. Ayna grubundaki hastalara geleneksel

fizyoterapiye ek olarak haftanın 5 günü 30 dk ayna tedavisi, brunstrom grubuna ise geleneksek fizyoterapiye ek haftanın 5 günü brunstrom yöntemi uygulandı.

3.4.1. Ayna Terapi Grubu

Ayna tedavisi, hastalar masada oturur pozisyonda iken vücut orta hattına gelecek şekilde ayna düzeneği (45×60 cm) yerleştirilerek uygulandı. Etkilenen ekstremitesi düzeneğin arkasında (ayna arkasında), sağlam ekstremitesi ise aynanın yansıtıcı yüzeyinin önünde kalacak şekilde her iki üst ekstremitte pozisyonlandı. Hastalardan belirlenen aktiviteleri sağlam taraf ekstremitesi ile ayna karşısında gözlem altında periyodik olarak yapmaları istendi.

Ayna Egzersizleri; el-el bileğine yönelik eklem hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, germe egzersizleri ve iş uğraşı egzersizlerini içermektedir.

3.4.2. Brunstrom Tedavi Grubu

Brunstrom tedavi yönetemi; hastalar sandalyede dik oturma pozisyonunda iken uygulandı.

Brunstrom tedavi grubu egzersizleri; El bileği stabilizasyon eğitimi, Elin manipülasyon eğitimi Supinasyon eğitimini içermektedir.

3.4.3. Kontrol Grubu

Geleneksel fizyoterapi programı, üst ekstremitte inme geçiren tarafa yönelik germe egzersizleri, güçlendirme egzersizleri ve iş uğraşı egzersizlerini içermektedir.

4. Bulgular

4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda ayna grubundaki katılımcıların 12'si kadın, 4'ü erkektir. Brunstrom grubundaki katılımcıların 6'sı kadın, 10'u erkektir. Kontrol grubuna katılan katılımcıların 9'u kadın, 7'si erkektir.

Toplamda 48 katılımcıdan 27'si kadın, 21'i erkek katılımcıdır.

Aşağıdaki tabloda her bir grubun ve toplam örneklemin Cinsiyet, Yaş, Boy ve Kilo verilerinin bazı istatistiksel detaylarını görüyoruz. Tablonun en altında görülen Total bütün gruplardaki istatistiksel değerleri göstermektedir.

Tablo 4.1.1. Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

GRUPNO		YAS	BOY	KILO
1	Ortalama	60.13	165.50	80.94
	Medyan	62.00	169.50	84.50
	Minimum	51	152	58
	Maksimum	65	182	97
	Aralık	14	30	39
	Std. Sapma	5.136	9.209	12.266
2	Ortalama	59.88	172.50	86.13
	Medyan	62.00	175.00	86.50
	Minimum	51	156	69
	Maksimum	65	186	101
	Aralık	14	30	32
	Std. Sapma	4.897	9.960	9.992
3	Ortalama	59.13	167.88	84.00
	Medyan	59.00	169.00	86.00
	Minimum	51	152	66
	Maksimum	65	183	98
	Aralık	14	31	32
	Std. Sapma	4.425	9.437	10.399
Total	Ortalama	59.71	168.63	83.69
	Medyan	61.00	170.00	86.00
	Minimum	51	152	58
	Maksimum	65	186	101
	Aralık	14	34	43
	Std. Sapma	4.744	9.786	10.910

4.2. Grupların Dominat El Dağılımı

Aşağıdaki tabloda gruplar arasında katılımcıların dominant el dağılımını görüyoruz. 1 numaralı grup tamamen Sağ El dominant bireylerden oluşmaktayken 2 ve 3 numaralı gruplarda 13'er sağ el dominant birey 3'er sol el dominant birey vardır.

Tablo 4.2.1. Grupların Dominat El Dağılımı

GROUP	1	DOMINANT	Frekan	%
		_EL		
NO	1	SAG	16	100%
	2	SAG	13	81%
		SOL	3	19%
	3	SAG,	13	81%
		SOL	3	19%

4.3. Grupların Tedavi Öncesi ve Tedavi Arası Verilerinin karşılaştırılması

Aşağıdaki tabloda grupların tedavi öncesi ve tedavi arası mini-mental testi, modifiye aswoth skalası, brunstrom hemipleji iyileşme evrelemesi, fugly-meyer üst ekstremite değerlendirilmesi, tahta-kutu blok testi, fonksiyonel bağımsızlık ölçeği, house el fonksiyonel sınıflaması ve 9 delikli peg testi sonuçlarının karşılaştırılmasına yer verilmiştir.

Tablo 4.3.1. Grupların Tedavi Öncesi ve Tedavi Arası Verilerinin karşılaştırılması

	Ayna Grubu	Brunstrom G.	Kontrol Grubu
MİNİ TÖ,TA	,102	,059	,063
MAS TÖ-TA	1,000	,317	1.000
BMI TÖ-TA	1,000	,157	,317
FUGLY TÖ-TA	,001	,031	,059
TAHTA SAĞ TÖ-TA	,071	,173	,012
TAHTA SOL TÖ-TA	0.005	0.015	0.001
FBI TÖ-TA	,005	,016	,496
HOUSE TÖ-TA	,014	,083	,317
9 PEG SAĞ TÖ-TA	,002	,008	,001
9 PEG SOL TÖ-TA	,728	,009	,007

Her üç grubun mini mental durum testi değerlendirme sonuçlarında TÖ ile TA arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (0.102>0.05), (0.059>0.05), (0.063>0.05). Her üç grubun modifiye ashworth skalası değerlendirme sonuçlarında TÖ ve TA arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (1.000>0.05), (0.317>0.05), (1.000>0.05). Her 3 grubun brunstrom hemipleji iyileşme evrelemesi Testi sonuçlarına göre, TÖ ve TA arasında anlamlı bir fark yoktur (1.000>0.05), (0.157>0.05), (0.317>0.05, 0.083>0.05).Ayna ve brunstrom grubu Fugly- meyerTesti sonuçlarında , tedavinin 3 aşamasında da anlamlı değişim olmuştur(0.001<0.05, 0.000<0.05), (0.031<0.05, 0.001<0.05, 0.002<0.05). Kontrol grubu Fugly Testi sonuçlarına göre, TÖ ve TA arasında anlamlı fark yoktur(0.059>0.05). Her üç grubun tahta-kutu blok testinin sonuçlarında, TÖ ve TA arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır(0.071>0.05), (0.173>0.05). Ayna ve brunstrom grubu fonksiyonel bağımsızlık ölçeği değerlendirme sonuçları tedavinin 3 farklı aşamasının her biri diğerlerinden anlamlı derecede

farklıdır(0.005<0.05, 0.041<0.05, 0.011<0.05), (0.016<0.05, 0.001<0.05, 0.010<0.05). kontrol grubu fonksiyonel bağımsızlık ölçeği değerlendirme sonuçlarında TÖ ve TA arasında anlamlı fark yoktur(0.496>0.05).Tablodan görüldüğü üzere, tedavinin 3 farklı aşamasının her biri diğerlerinden anlamlı derecede farklıdır(0.014<0.05, 0.000<0.05, 0.005<0.05).Ayna grubunda house el fonksiyonel sınıflaması değerlendirilinde tedavinin 3 farklı aşamasının her biri diğerlerinden anlamlı derecede farklıdır(0.014<0.05, 0.000<0.05, 0.005<0.05). brunstrom grubu ve kontrol grubu house el fonksiyonel sınıflama değerlerinde TÖ ve TA arasında anlamlı fark yoktur(0.083>0.05), 0.317>0.05).

Ayna ve brunstrom grubunda 9 delikli peg testi sonuçlarında tedavinin 3 farklı aşamasının her biri diğerlerinden anlamlı derecede farklıdır (0.014<0.05, 0.000<0.05, 0.005<0.05), (0.008<0.05, 0.001<0.05, 0.010<0.05). kontrol grubunda TÖ ve TA arasında anlamlı fark yoktur.

4.4.Grupların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Verilenin karşılaştırılması

Aşağıdaki tabloda grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası mini-mental testi, modifiye aswoth skalası, brunstrom hemipleji iyileşme evrelemesi, fugly-meyer üst ekstremite değerlendirilmesi, tahta-kutu blok testi, fonksiyonel bağımsızlık ölçeği, house el fonksiyonel sınıflaması ve 9 delikli peg testi sonuçlarının karşılaştırılmasına yer verilmiştir.

Tablo 4.4.1. Grupların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Verilenin karşılaştırılması

	Ayna Grubu	Brunstrom G.	Kontrol Grubu
MİNİ TÖ,TA	,007	,009	,007
MAS TÖ-TA	,014	,005	,157
BMI TÖ-TA	,025	,008	,046
FUGLY TÖ-TA	,000	,001	,004
TAHTA SAĞ TÖ-TA	,000	,000	,002
TAHTA SOL TÖ-TA	0,001	0,009	0,000
FBI TÖ-TA	,041	,001	,024
HOUSE TÖ-TA	,000	,000	,014
9 PEG SAĞ TÖ-TA	,001	,001	,004
9 PEG SOL TÖ-TA	,026	,007	,001

Her üç grubun mini mental durum testi değerlendirme sonuçlarında TÖ ve TS arasında anlamlı fark görülmüştür(0.007<0.05, 0.016<0.05), (0.009<0.05, 0.038<0.05), (0.007<0.05, 0.039<0.05). Her üç grubun modifiye ashworth skalası değerlendirme sonuçlarında TÖ ve TS arasında anlamlı fark gözlenmiştir. (0.007<0.05, 0.016<0.05), (0.005<0.05, 0.008<0.05), (0.014<0.05). Her 3 grubun brunstrom hemipleji iyileşme evrelemesi değerlendirme sonuçlarında TÖ ve TS arasında anlamlı farka rastlanmıştır. (0.025<0.05), 0.008<0.05, 0.025<0.05), 0.046<0.05). Ayna ve brunstrom grubu Fugly-meyer Testi sonuçlarında , tedavinin 3 aşamasında da anlamlı değişim olmuştur(0.001<0.05, 0.000<0.05), (0.031<0.05, 0.001<0.05, 0.002<0.05). kontrol grubu Fugly- meyer Testi sonuçlarında TÖ ve TS arasında anlamlı fark vardır(0.004<0.05, 0.027<0.05). Her üç grubun tahta-kutu blok testinin sonuçlarında, TÖ ve TS aralarında anlamlı fark görülmüştür(0.000<0.05, 0.001<0.05), 0.000<0.05, 0.001<0.05), 0.012<0.05, 0.002<0.05, 0.021<0.05).

Ayna ve brunstrom grubun fonksiyonel bağımsızlık ölçeği değerlendirme sonuçları tedavinin 3 farklı aşamasının her biri diğerlerinden anlamlı derecede farklıdır(0.005<0.05, 0.041<0.05, 0.011<0.05), (0.016<0.05, 0.001<0.05, 0.010<0.05). kontrol grubu fonksiyonel bağımsızlık ölçeği değerlendirme sonuçlarında TÖ ve TS arasında anlamlı fark vardır(0.024<0.05). Ayna grubunda house el fonksiyonel

sınıflaması değerlendirilinde tedavinin 3 farklı aşamasının her biri diğerlerinden anlamlı derecede farklıdır ($0.014 < 0.05$, $0.000 < 0.05$, $0.005 < 0.05$). brunnstrom grubu ve kontrol grubu TÖ ve TS arasında anlamlı fark vardır ($0.000 < 0.05$, $0.001 < 0.05$), ($0.014 < 0.05$, $0.025 < 0.05$). Ayna ve brunnstrom grubunda 9 delikli peg testi sonuçlarında tedavinin 3 farklı aşamasının her biri diğerlerinden anlamlı derecede farklıdır ($0.014 < 0.05$, $0.000 < 0.05$, $0.005 < 0.05$), ($0.008 < 0.05$, $0.001 < 0.05$, $0.010 < 0.05$). kontrol grubunda TÖ ve Ts arasında anlamlı fark vardır ($0.001 < 0.05$, $0.004 < 0.05$).

5. Tartışma

İnme; enfarkt ve hemoraji gibi serebrovasküler hastalıkların neden olduğu bir santral sinir sistemi hastalığıdır. İnme; hasarın derecesine ve tutulum yerine bağlı olarak hemipleji, konuşma bozukluğu, yutma bozukluğu, kognitif bozuklukları içeren çeşitli fiziksel fonksiyon bozukluklarına yol açabilir.

Bunların arasında inme hastalarının %85'inde görülen en yaygın semptom hemiplejidir (33). Özellikle üst ekstremitte paralizisi en sık görülen ve alt ekstremitte paralizisinden daha uzun süre iyileşme zamanı istemektedir.

Günlük yaşamda temel fonksiyonları sürdürmek için, üst ekstremitenin kullanımı önemlidir ve üst ekstremitte paralizisi günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesinde problemlere yol açmaktadır (34).

İnme rehabilitasyonunda, mevcut motor yetersizliklere rağmen bireyin günlük yaşam aktivitelerinde en yüksek bağımsızlık düzeyine ulaşması hedeflenmelidir (35).

Üst ekstremitenin fonksiyonel iyileşmesi; kavrama, tutma ve omuzdan parmağa kadar kompleks bir bütünleşme gerektirirken; alt ekstremitenin minimal fonksiyonel iyileşmesi, fonksiyonel ambulasyon için yeterli olabilir.

İnmeli hastanın kas gücünü geliştirmek için; nöral gelişim tekniği Bobath, yüzeysel doku stimülasyonu ile kas gücünü uyaran Rood Tekniği, kas sinerji etkisini temel alan Brunnstrom ve PNF ile fonksiyonel düzelmeyi sağlayan Kabat tekniği gibi birden çok klasik metod vardır. Fakat bu çeşitli klasik rehabilitasyon tedavi metodları; aynı hareketin uzun süre tekrarlanması, hastanın tedavi ile sıkılması, terapistin tedavi metod ve yetenekleri konusunda farklılık göstermesi gibi bazı dezavantajlara sahiptir (36). Konvansiyonel tedavi yöntemleri; çoğu zaman üst ekstremitte motor fonksiyonlarının tekrar kazanılmasında yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden son yıllarda; robot yardımcı rehabilitasyon, ayna tedavisi, zorunlu kullanım terapisi, sanal gerçeklik gibi metodlar gündeme gelmiştir. Bunların arasında robot yardımcı rehabilitasyon pek çok faydası olmakla birlikte son yıllarda geliştirilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır. Robot yardımcı rehabilitasyon tedavisi hakkında pek çok çalışma incelenmiştir. Sonuçlar; robotun tipine, çalışma dizaynına ve hastanın karakteristiğine göre çeşitlilik göstermektedir (37).

Çalışmamız 48 inmeli hasta üzerinde geleneksel fizyoterapi ve rehabilitasyon programına eklenen ayna terapi ve brunnstrom tedavi yöntemlerinin el fonksiyonu üzerine bir fayda getirip getirmediğini değerlendirme amacı ile randomize kontrollü çalışma olarak yapılmıştır.

8 hafta süre ile haftanın 5 günü uygulanan tedavi programının ardından tüm gruptaki hastalarda kognitif fonksiyonlarda, motor iyileşmelerde, kas tonusunda, el bileği performansında iyileşmeler gözlemlenmiştir. Üç tedavi grubunda da uygulanan yoğun fizyoterapinin ardından her üç grupta iyileşmelerin olması sürpriz olmayabilir.

Çalışmamız inme hastaların ayna terapi ve brunstrom tedavi yönteminin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Yavuzer ve ark. yaptığı çalışmada, SVO sonrası en fazla 12 ay geçmiş olan 40 hasta çalışmaya dahil edilmiş; 20 hastaya standart üst ekstremite rehabilitasyon programına ek olarak ayna tedavisi, diğer 20 hastaya ise sham tedavi uygulanmıştır. Dördüncü haftada yapılan değerlendirmede, hastaların Brunstrom evrelerinde, FBÖ skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış tespit edilmiştir. Bu anlamlılık 6. ayda da devam etmiştir (41).

2011 yılında Michielsen ve ark. 40 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. Katılımcılar Brunstrom evresi 3-5 arası olan ve inme sonrası en az 1 yıl süre geçmiş olan hastalardan seçilmiştir. Her iki gruba 6 hafta boyunca, haftada 5 gün ev ortamında; haftada 1 kez de hastane ortamında 60 dk'lık rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Ayna tedavi grubuna ayna karşısında her iki elini hareket ettirmesi komutu verilmiş; kontrol grubuna da benzer komut verilmiş ancak ayna kullanılmamıştır. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 6. ayda değerlendirilmiştir. Hastaların FMA üst ekstremite motor subskorları, ayna grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ancak bu anlamlılık 6. ayda devam etmemiştir. Diğer hiçbir sonuç ölçütünde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ayna grubunda fonksiyonel MR görüntülemelerinde etkilenen hemisferde primer motor kortekste değişiklikler saptanmıştır (38).

Bizim çalışmamızda ayna grubu mini-mental durum testi, FBI skorları, Brunstrom evrelemeleri, MAS skorları, tahta kutu blok testi ve 9 delikli peg testi kontrol grubu sonuçlarına göre anlamlı derecede artış tespit edilmiştir. Yavuzer ve ark.6. Ayda yaptığı değerlendirme sonuçları bizim çalışmamızda değerlendirilmemiştir. 8. Haftanın sonunda yapılan değerlendirmede anlamlı sonuçlara varılmıştır.

Arya ve ark.'larının (39) inme sonrası hastalarda yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada; inme sonrası ortalama 12,5 ay geçen 33 hasta iki gruba ayrılmıştır. On yedi hastadan oluşan birinci gruba ayna tedavisi verilirken, 16 kişiden oluşan kontrol grubu ise sadece standart motor rehabilitasyon programı uygulanmıştır. Hastalara 8 hafta boyunca haftada 5 kez, toplamda 40 seans tedavi programı verilmiştir. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında hastalar; Brunstrom evrelemesi, FMA üst ekstremite motor değerlendirme ölçeği ile el, el bilek ve ön kol değerlendirilmiştir. Ayna tedavisi alan grupta, FMA el-el bilek ve FMA ön kol değerlerinde, tedavi sonrası değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca ayna tedavisi alan grupta Brunstrom el evrelemesinde evre 5'e ilerleme oranı %12 iken kontrol grubunda bu oran %0 bulunmuştur.

İş uğraşı terapisti Pandian ve arkadaşları ortalama 35 aylık inme süresi olan 30 kronik inme olgusunun el rehabilitasyonu kapsamında Brunstrom el manipülasyonu ve Carr – Shepherd'ın motor yeniden öğrenme programını karşılaştırmışlar, her iki el tedavi protokolünün etkili olduğunu fakat, kronik inme olgularının el rehabilitasyonunda Brunstrom el manipülasyonlarının daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (40). Bu veriler ışığında, çalışmamızda Brunstrom el eğitiminin el rehabilitasyonunda daha etkili bir fizyoterapi yöntemi olduğunu düşünerek tüm olgularda bu yöntem kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda geleneksel fizyoterapiye ek olarak uygulanan brunstrom yöntemi kontrol grubuna göre yapılan tüm değerlendirmelerde anlamlı düzeyde artış görülmüştür.

6.Sonuçlar

1. Çalışma sonucunda hemipleji hastalarında geleneksel fizyoterapi ve rehabilitasyon programına ek olarak uygulanan ayna terapi veya brunstrom tedavi yönteminin tedavi arası verilerinde anlamlı bir

iyileşme görülmedi fakat 3 grubun tedavi sonrası verilerinde el-el bileği fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Ayna terapi grubunun, bruntsrom tedavi grubuna ve kontrol grubuna göre kognitif fonksiyonların gelişiminde ve kas tonusunda daha fazla iyileşme sağladığı görülmüştür.

2. Her üç gruba yönelik yapılan egzersizlerin düzenli olarak yapılması ile hemiplejik bireyler üzerinde el fonksiyonlarını arttırdığını gözlemledik. Fakat geleneksel fizyoterapi programına ek olarak yapılan ayna terapi uygulamasının hastalar üzerinde daha olumlu yanıtlar verdiğini, egzersizlere daha istekli ve kolay adapte olduklarını gördük. Brunnstrom tedavi yöntemi uygulamasında hastaların anlamakta ve yapmakta zorlandığını gözlemledik. Her iki egzersiz yönteminin düzenli olarak bireylerin tedavi programına eklemesi gerektiği sonucuna vardık.

3. Bu bulgular ışığında, hemiplejik hastalarda ayna terapisinin ve brunstrom yönteminin geleneksel fizyoterapi ve rehabilitasyon programına dahil olarak rutin tedavi protokolünde yer almasının yararlı olacağı kanaatine vardık.

7.Kaynakça

1. Mackay J, Mensah G. The atlas of heart disease and stroke. Partthree: the burden. World Health Organization Available at. <http://www.who.in/cardiovascular diseases/resources/atlas/en/>. Erişim tarihi: 30 Kasım 2017.

2. Utku U. Ğnme tanımı, etyolojisi, sınıflandırma ve risk faktörleri. Türk Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi 2007;53(1):1-3.

3. Yavuzer G, Atay MB, Bussmann JB, Koseoglu F, Satıyor R, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Stam HJ. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:393-8.

4: Dohle C, Pullen J, Nakaten A, Kust J, Rietz C, Karbe H. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair. 23(3): 209-217, 2009.

5:Marian E Michielsen¹, Ruud W Selles, Jos N van der Geest, Martine Eckhardt, Gunes Yavuzer, Henk J Stam, Marion Smits, Gerard M Ribbers, Johannes B J Bussmann. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair 2011;25(3):223-33

6.Ferrarello F, Baccini M, Rinaldi LA, Cavallini MC, Mossello E, Masotti G et al. Efficacy of physiotherapy interventions late after stroke: a metaanalysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:136-143.

7.Tuncay R. Nörovasküler Sendromlar. İçinde: (Ed.) Öge E, Baykan B. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Cilt 1. Nobel tıp kitabevi; 2011. sayfa: 245-57.

8.Belda-Lois JM, Mena-del Horno S, Bermejo-Bosch I, Moreno JC, Pons JL, Farina D ve diğerleri. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. J Neuroeng Rehabil. 2011;8:66.

9.Alison C, Christine S. Neurological Physiotherapy. Tidy's Physiotherapy 13 Edition 2001; 20,445.

10.Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:22.

11.Roth EJ, Harvey RL. Rehabilitation in Stroke Syndromes. Ed: Braddom RL. Physical Medicine and Rehabilitation. Third edition. Saunders Elsevier. 2007;1175-1212.

12.Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. In: Balkan S, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2009: p.29-50.

13.Öztürk ğ. Serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri: Dünya ve Türkiye perspektifi. Turk J Geriatr. 2009; 13 (1): 51-58

14. https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/stroke_statistics_2015.pdf
15. Kulshreshtha A, Anderson LM, Goyal A, Keenan NL. Stroke in South Asia: a systematic review of epidemiologic literature from 1980 to 2010. *Neuroepidemiol* 2011;38(3):123-9. 12.
16. Jiang B, Wang WZ, Chen H, Hong Z, Yang QD, Wu SP et al. Incidence and trends of stroke and its subtypes in China results from three large cities. *Stroke* 2006;37(1):63-5.
17. Öztürk Ş. Serobrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri-dünya ve türkiye perspektifi. *Türk Geriatri Derg* 2010;13(1): 51
18. Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8(5):278-88
19. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke.* 1996;27(3):373-80.
20. Ramchandran VS, Rogers- Ramchandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1996; 263: 377-86
21. Sharon Fong Mei Toh, Kenneth N.K. Fong. Systematic Review on the effectiveness of mirror therapy in training upper limb hemiparesis after stroke. *Hong Kong Journal of Occupational Therapy.* 2012;22: 84-95,
22. Livanelioğlu A, Kerem M. In Brunnstrom Yöntemi In(eds) Otman AS, Karaduman A, Livanelioğlu A Kerem M, Aksu S, Köse N, Aras Ö, Meriç A Hemipleji rehabilitasyonunda nörofizyolojik yaklaşımlar HÜ FTRYO Yayınları No:25 2. baskı Ankara 2010; 16-56.
23. Pedretti LW. Movement therapy: The Brunnstrom approach to treatment of hemiplegia. *Occupational Therapy Practice Skills for Physical Dysfunction fourth edition* 2001:401-416.
24. Stevens JA, Stoykov ME. Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. *Arch Phys Med Rehabil.* 84: 1090-1092, 2003
25. Stein J, Brandstater ME. Stroke Rehabilitation. In: FRONTERA WR, DELISA JA, GANS BM, WALSH NE, ROBINSON LR, editors. *Physical medicine and rehabilitation: principles and practice.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
26. Desrosiers, J., et al., Validation of the Box and Block Test as a measure of dexterity of elderly people: reliability, validity, and norms studies. *Arch Phys Med Rehabil,* 1994. 75(7): p. 751-5. 133.
27. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sütbeyaz S, Bussmann JB, Köseoğlu F, Atay MB, Stam HJ. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 89: 393-398, 2008.
28. Dohle C, Pullen J, Nakaten A, Kust J, Rietz C, Karbe H. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 23(3): 209-217, 2009.
29. Carr JH, Shepherd RB. Brain reorganization, the rehabilitation environment, measuring outcomes. In *Stroke rehabilitation guidelines for exercise and training to optimize motor skill* Sydney Butterworth Heinemann 2003: 1-30.
30. Lennon S. The Bobath concept: a critical review of theoretical assumption that guide physiotherapy practise in stroke rehabilitation. *Phys Ther Rev* 1996; 1: 35- 45.

31. Kutluk K. İskemik İnme. Nobel tıp kitabevleri. 2004. sayfa: 1-75. 25.
32. Barthels MN. Pathophysiology and medical management of stroke. In: Gillen G, Burkhardt A, eds. Stroke rehabilitation. 2nd ed. Mosby, 2004. p. 1-31
33. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Bussmann JB, Koseoglu F, et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:393–8.
34. Stein J, Brandstater ME. Stroke rehabilitation. In: Frontera WR, DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Robinson LR, editors. Physical medicine and rehabilitation: principles and practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
35. Brandstater ME. Stroke rehabilitation. In: DeLisa JA, Gans BM, eds. Rehabilitation Medicine. Fourth Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:1654–75.
36. Ramchandran VS, Rogers- Ramchandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1996; 263: 377-86.
37. Hsieh YW, Lin KC, Wu CY, Lien HY, Chen JL, Chen CC, et al. Predicting clinically significant changes in motor and functional outcomes after robot- assisted stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2014;95(2):316-21.
38. Michielsen ME, Selles RW, Van Der Geest JN, Eckhardt M, Yavuzer G, StamHJ, et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair 2011;25(3):223-33.
39. Arya KN, Pandian S, Kumar D, Puri V. Task-based mirror therapy augmenting motor recovery in poststroke hemiparesis: a randomized controlled trial. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24:1738-48.
40. Pandian S, Arya KN, Dawidson EWR. Comparison of Brunnstrom movement therapy and motor relearning program in rehabilitation of post-stroke hemiparetic hand: A randomized trial Journal of Bodywork and Movement Therapies 2012, 16: 330-337.
41. Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. Lancet 2011; 377(9778):1693–702.
42. Ramchandran VS, Rogers- Ramchandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1996; 263: 377-86.
43. Stevens JA, Stoykov ME. Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84: 1090-2.
44. Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, Foster C, Galasko D, Llewellyn DM, et al. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. Lancet 1999;353:2035-6.
45. Sharma N, Pomeroy VM, Baron JC. Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke. Stroke 2006;37(7):1941-52.
46. Garry MI, Loftus A, Summers JJ. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability. Exp Brain Res 2005;163:118-22.
47. Kucukdeveci AA, Kutlay S, Elhan AH, Tennant A. Preliminary study to evaluate the validity of the mini-mental state examination in a normal population in Turkey. Int J Rehabil Res 2005;28:77-9.
48. Metcalfe AB, Lawes N. A modern interpretation of the Rood Approach. Phys Ther Rev 1998;3(4):195–212.

Presentation ID/Sunum No= 14

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acute Myocardial Infarction in a 32-Year-Old Patient Due to Covid-19

Dr. Gökhan Kılınç¹

¹Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi

Abstract

This is a case report of a 32-year-old man with no heart history who was admitted to the hospital with a diagnosis of interstitial pneumonia caused by the 2019 coronavirus disease (COVID-19) without any cardiovascular risk factors. . The complaint of chest pain is the 7th of the patient's hospitalization and the 13th of his illness. Blood tests showed a significant increase in inflammatory and procoagulant markers, showed a corresponding elevation in high-sensitivity Troponin I. Electrocardiogram and transthoracic echocardiogram (TTE) were consistent with the diagnosis of acute anterior myocardial infarction, and the patient was isolated Cath Lab for primary percutaneous coronary intervention (PCI). Angiography showed acute massive thrombosis of the left anterior descending artery with no obvious evidence of atherosclerosis. Acute coronary syndrome is a related complication of COVID-19. Due to the high levels of proinflammatory mediators, widespread coronary thrombosis may occur even in patients without a cardiac history or comorbidities. Anticoagulant therapy should be initiated in hospitalized COVID-19 patients and should be followed closely.

Keywords: Covid-19, thrombosis, anticoagulant

Case

A 32-year-old male patient with no chronic disease is admitted to the hospital with complaints of high fever and joint pain. The Covid-19 PCR test result made on 23.11.2020 is detected as positive. He starts taking favipiravir 200 mg, paracetamol 500 mg and supportive therapy. The patient is sent home for treatment and isolation. On the 6th day of his illness, the patient applies to the external center with the complaint of gradually increasing shortness of breath. In the emergency department, the patient's biochemistry, crp and coagulation tests are taken and Thoraxbt is taken. Typical findings in terms of viral pneumonia are detected on thorax CT (Figure-1). Crp: 165.2 mg / L, wbc: 14.45 10³ / µl, neutrophil, 12.27 10³ / µl, AST: 220U / L, ALT 80U / L, Creatine Kinase 9684U / L, D-dimer 880 ng / ml . Other laboratory findings are normal. The patient is hospitalized and his treatment is rearranged. Azithromycin 500 mg 1 * 1, Ceftriaxone 2 * 1, prednol 40 mg 1 * 1 and Enoxaparin sodium 4000 anti-Xa and supportive therapy are added to the patient's treatment. The complaint of chest pain begins on the 7th day of the patient's hospitalization and the 13th day of his illness. The patient is evaluated by a cardiologist. DI, aVL ST elevation in the electrocardiography (ECG) of the patient; ST depression (reciprocal change) is detected in DII, DIII, aVF. Coronary angiography was recommended in the patient, who had no known coronary artery disease and added 300 mg ecopirin and klopidoğrel 1x1 to his treatment. The patient is transferred to our hospital, which has an angiography unit and covid intensive care unit. D-dimer 5891 ng

/ ml, troponin >50000 pg / ml, CK-MB 112.20 U/L, wbc: 19.73 10³ / μ l, AST: 156U / L, ALT 80U / L, Creatine Kinase 1653U / L has. Other laboratory tests are normal. The patient is taken into emergency angiography by the cardiologist with the diagnosis of acute anterior myocardial infarction. Left anterior descending artery thrombectomy is performed and intracoronary thrombolytic is applied to the patient. After the procedure, the patient is hospitalized in covid intensive care. After the procedure, 60 mg ticagrelor 2 * 1, enoxaparin 6000 2 * 1, metoprololsuccinate 25 mg 1 * 1 are started. After the procedure, the patient's vital signs are stable, conscious and cooperative, oriented. SARSCoV-2-Pcr test taken on 07.12.2020 was negative. After the patient's angiography first day troponin >26661 pg / ml, CK-MB (cardiac) 6.80 U/L, third day troponin >13299 pg / ml, CK-MB (cardiac) 1.5 U/L, fifth day troponin 4087 pg / ml , CK-MB 1.2 U/L. Echocardiography (echo) findings of the patient after 10 days was apicoseptal segment light hypokinetic, ef: normal and the patient is discharged on the 20th day of hospitalization.

Discussion

SARS-CoV-2 is an enveloped, non-segmented, single-stranded, positive sense RNA virus. Inhibition of ACE2 may be another factor in lung injury as the cause of systemic inflammation with cytokine release that can result in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiorgan dysfunction. Impairment in immune system regulation, increased metabolic demand, and procoagulant activity are likely responsible for some of the increased risk of adverse outcomes in those with COVID-19-associated cardiovascular disease (CVD) [1]

Many patients with severe COVID-19 have coagulation abnormalities that mimic other systemic coagulopathies associated with severe infections, such as diffuse intravascular coagulation (DIC) or thrombotic microangiopathy, but COVID-19 has distinct features. Coagulopathy in COVID-19 patients is associated with an increased risk of death. The most typical finding in COVID-19 patients with coagulopathy is an increased D-dimer concentration, a relatively decrease in platelet count and a prolonged prothrombin time [2].

It should be noted that the thrombosis region during COVID-19 is atypical even in the absence of specific risk factors and / or a history of thromboembolism. Therefore, given the increased risk of localized thrombotic events and / or DIC, coagulation parameters should be carefully monitored in COVID-19 patients, especially those with severe disease. The effect of antiviral drugs on the metabolism of anticoagulants and antiplatelet agents is another issue that deserves appropriate evaluation [3].

Myocardial damage is present in > 25% of critical cases. The presence of underlying cardiovascular comorbidities in COVID-19 patients is associated with high mortality. COVID-19 can cause cardiovascular disorders such as myocardial damage, arrhythmias, acute coronary syndrome, and venous thromboembolism.[4 5]

Cardiac complications usually occur 15 days after onset of fever. • Assessment of cardiac damage (especially cTnI levels) immediately after hospitalization for COVID-19, as well as monitoring during the hospital stay can help identify a subset of patients with possible cardiac injury and thus COVID- 19 can predict the progression of complications. While some of the drugs used in the treatment of COVID-19 may contribute to cardiac toxicity, their effectiveness in COVID-19 treatment has not been confirmed [6].

Many communities recommend the use of prophylactic dose anticoagulation in all hospitalized COVID-19 patients, and particularly in critically ill patients. Based on interpretation of the available literature, the following is recommended:

1. Giving prophylactic dose of anticoagulation to all patients admitted to the hospital due to COVID-19 related disease,
2. Prescribe therapeutic anticoagulation for patients with markedly high D-dimer levels and paralyzed / bedridden patients.
3. An enhanced prophylactic anticoagulation regimen should be administered for all patients admitted to an ICU and for all patients with clinical features suggestive of ARDS.
4. Serial monitoring of D-dimers to stratify patients and provide an appropriate management line[7]

As a result, in COVID-19 disease, coagulation disorders can be seen in patients and many organs may be damaged. Severe mortality and morbidity are seen in cardiac patients. For this reason, patients hospitalized with COVID-19 should be started with anticoagulants, d-dimer and troponin should be followed up, and the side effects of drugs used in COVID-19 treatment should be evaluated carefully. Anterior myocardial infarction that developed during COVID-19 disease was successfully treated in our 32-year-old patient.

1. The Impact of COVID-19 on Solid Organ Donation: The North Italy Transplant Program Experience. *Transplant Proc*; 2020. Elsevier.
2. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet. Haematology* 2020;**7**(6):e438
3. Mai F, Del Pinto R, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Journal of cardiology* 2020
4. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;**141**(20):1648-55
5. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology* 2020;**17**(9):543-58 doi: 10.1038/s41569-020-0413-9[published Online First: Epub Date].
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research* 2020
7. Tiwari NR, Khatib KI, Dixit SB, et al. Anticoagulation in COVID - 19: An Update. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2020;**6**(4):217-23 doi: 10.2478/jccm-2020-0033[published Online First: Epub Date].

Presentation ID/Sunum No= 18

Oral Presentation / Sözlü Sunum

2019-2020 Yılları Arasında Sakarya ve Çevresinde Otopsi Yapılan İntihar Olguları: Retrospektif Çalışma

Uzm. Dr. Erkut Ragıp Bulut

Sakarya Adli Tıp Şube Müdürlüğü

Özet

Amaç:Bu çalışmada, Sakarya ili ve çevresindeki tamamlanmış intihar olgularının başta demografik, tıbbi ve adli özellikleri olmak üzere, farklı yönleriyle incelenerek literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır. **Yöntem:**2019-2020 yılları arasında Sakarya Adli Tıp Şube Müdürlüğü'nde değerlendirilen intihar olgularının yaş, cinsiyet, eş durumu, uyruk vb. demografik özelliklerinin yanısıra, şahısların ölüm tarihi, intihar şekli, ölüm orijini, toksikolojik inceleme sonuçları, kimliğinin meçhul olup olmadığı, bulunduğu yer, tedavi görüp görmediği, kullandığı ilaçlar vb. özellikler retrospektif olarak incelenmiştir. **Bulgular:**2019-2020 yılları arasında Sakarya Adli Tıp Şube Müdürlüğünde toplam 437 otopsi yapılmıştır. 32'si 2019, 38'i 2020 yılında olmak üzere toplam 70 olgunun (%16) intihar orijinli ölümler olarak raporlandığı tespit edilmiştir. Olguların 57'sinin (%81.4) erkek, yaş aralığının 16-91, yaş ortalamasının 41,14 olduğu saptanmıştır. Ölüm nedenlerini arasında en sık ası ve ateşli silah yaralanmasının (32'sher olgu) yer aldığı; bunları ilaç zehirlenmesi ve yüksekten atlama (2'sher olgu) ile karbonmonoksit zehirlenmesi ve siyanür zehirlenmesinin (1'er olgu) takip ettiği tespit edilmiştir. Olguların 54'ü ikametinde, 5'i bahçe-tarlada, 2'si cezaevinde, 2'si yol kenarında, 2'si iş yerinde, 5'ise ise diğer yerlerde ölü olarak bulunmuştur. Kan ve idrar numunelerinin toksikolojik analizinde, 62 olguda herhangi bir madde metaboliti tespit edilmemiştir. **Tartışma ve Sonuç:** İntihar, toplumlar ve kültürler arasında, gerek görülme sıklığı ve şekli, gerekse yol açtığı toplumsal tepki ve yargı açısından büyük değişkenlikler gösteren, çok bileşenli bir niteliğe sahiptir. Birçok toplumda olduğu gibi, toplumumuzda da en yaygın kullanılan intihar yöntemlerinden biri asıdır. Asıların %95'inden fazlasının intihar orijinli olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık kullanılan yöntemlerden birinin ası olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ateşli silah yaralanmalarının ası ile aynı oranda tespit edilmesi de dikkat çekmektedir. Benzer şekilde, A.B.D.'de intihar nedeniyle meydana gelen ölümlerin yaklaşık %60'ının ateşli silahlarla gerçekleştiği bilinmektedir. İntihar, psikolojik, sosyal, kültürel ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir fenomendir. Çalışmamızın, intihar olgularının demografik ve sosyokültürel özelliklerine yönelik bulgularının, intihara yol açan kompleks faktörlerin aydınlatılmasına ve intiharların önlenmesine yönelik sosyal ve tıbbi müdahaleleri içeren koruyucu hekimlik çalışmalarına katkı sağlayacağı inancındayız.

Anahtar kelimler: İntihar, ası, ateşli silah yaralanması, otopsi.

Suicide Cases Autopsy Performed In Sakarya And Surroundings Between 2019-2020: A Retrospective Study

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to examine different aspects of the suicides that occurred in the province of Sakarya, with an emphasis on the demographic, medical and forensic characteristics of the cases, and to discuss them in the light of the literature. **Method:** The sample consisted of the suicide cases which have been evaluated by the Sakarya Official Directorate of Forensic Medicine between 2019-2020. Aside from their demographic characteristics (age, gender, marital status, nationality, etc.), additional information including the individuals' date of death, method of suicide, cause of death, results of toxicological examination, whether his/her identity was unknown, the place where he/she was found, history of psychiatric treatment, medication regimen etc. were analyzed retrospectively. **Results:** Between 2019-2020, a total of 437 autopsies have been carried out at the Sakarya Official Directorate of Forensic Medicine. It was determined that a total of 70 cases (16%) had been reported as deaths of suicide origin, with 32 of them were in 2019 and 38 in 2020. It was found that 57 of the cases (81.4%) were male, the age range was 16-91, and the mean age was 41.14. The most common causes of death were hanging and gunshots (32 cases each); followed by drug intoxication and jumping from heights (2 cases each), and carbon monoxide poisoning and cyanide poisoning (1 case each). 54 of the cases were found dead in their residence, 5 in the yard/field, 2 in prison, 2 on the roadside, 2 in the workplace, and 5 in other places. No drug/substance metabolite was detected in the toxicological analysis of blood and urine samples of 62 of the cases. **Discussion and conclusion:** Suicide is multi-dimensional, and exhibits great variety among cultures and communities both in terms of its incidence and pattern, as well as the reaction it causes and the way it is perceived by the society. As in most communities, suicide by hanging has been among the most widely used suicide methods in our country. It is reported that more than 95% of the hangings are of suicidal origin. In accordance with the literature, hanging stood out as one of the most frequently used suicide methods in our sample. It is also noteworthy that suicide by gunshot were detected at the same rate as hanging in our study. Similarly, it is known that approximately 60% of suicides in the USA are committed by firearms. Suicide is a complex phenomenon which consists of the interplay between psychological, social, cultural and environmental factors. We believe that the findings of our study regarding the demographic and sociocultural characteristics of suicide cases may contribute to the understanding of the complex factors that lead to suicide; as well as to the development of social and medical interventions for the prevention of suicides.

Keywords: Suicide, hanging, firearm injury, autopsy

Giriş

İntihar ve intihara teşebbüsün yüksek oranları, önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Ülkemizde intiharla ilgili araştırmalar oldukça sınırlıdır. İntihar istatistik verileri hastane ve polis kayıtlarından elde edilmektedir. Toplumda intiharı gizleme çabası, resmi kayıtlara geçirmeme eğilimi olduğundan dolayı hastane ve polis kayıtlarının güvenilirliği çok düşüktür (2).

İntihar, toplumların sosyokültürel durumuna göre görülme sıklığı, şekli ve toplumda oluşturduğu tepki açısından büyük değişkenlikler gösteren çok bileşenli, çok değişkenli bir niteliğe sahiptir (3-4). İntihara girişimin, sonuçlanmış intiharlardan 8-10 misli fazla olduğu tahmin edilmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütüne göre her yıl yaklaşık 800.000 insan intihar nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (5). Genç yaş grubu diyebileceğimiz 15-19 yaş grubunda ise intiharların en sık 3. ölüm nedeni olduğu tespit edilmiştir (5). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ölümle sonuçlanan intihar sayısı 2018 yılında 3 bin 161 kişi iken 2019 yılında 3406 olarak verilmiştir (6). İntihar edenlerin %75,6'sını erkekler, %24,4'ünü ise kadınlar oluşturmaktadır (6).

İntihar olaylarında alt yatan birçok neden olabilir. Bunlar kişilik bozuklukları, ilaç/madde kullanımı, ekonomik sıkıntılar, depresyon, anksiyete, aile içi çatışma, sosyokültürel sorunlar gibi bireysel etmenlerde sayılabilir (7).

Bu çalışmada, Sakarya ili ve çevresindeki tamamlanmış intihar olgularının başta demografik, tıbbi ve adli özellikleri olmak üzere, farklı yönleriyle incelenerek literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır. Ayrıca, intiharın sosyo-demografik analizi ve adli tıp açısından incelenmesi ile sosyo-kültürel özgünlüğü olan intihar konusuna katkı sağlaması da amaçlanmıştır.

Yöntem

2019-2020 yılları arasında Sakarya Adli Tıp Şube Müdürlüğü'nde değerlendirilen intihar olgularının yaş, cinsiyet, eş durumu, uyruk vb. demografik özelliklerinin yanısıra, şahısların ölüm tarihi, intihar şekli, ölüm orijini, toksikolojik inceleme sonuçları, kimliğinin meçhul olup olmadığı, bulunduğu yer, tedavi görüp görmediği, kullandığı ilaçlar vb. özellikler retrospektif olarak incelenmiştir.

Otopside intihar orjinli ölüm nedeni düşündüğümüz tüm vakalar ilgili Cumhuriyet Savcılığına ait tahkikat dosyası tetkik edildi. Cumhuriyet savcılığı tarafından intihar olarak değerlendirilen vakalar dahil edildi.

Bulgular

2019-2020 yılları arasında Sakarya Adli Tıp Şube Müdürlüğünde toplam 437 otopsi yapılmıştır. 32'si 2019, 38'i 2020 yılında olmak üzere toplam 70 olgunun (%16) intihar orijinli ölümler olarak raporlandığı tespit edilmiştir. Olguların 57'sinin (%81.4) erkek, yaş aralığının 16-91, yaş ortalamasının 41,14 olduğu saptanmıştır. Ölüm nedenlerini arasında en sık ası ve ateşli silah yaralanmasının (32'şer olgu) yer aldığı; bunları ilaç zehirlenmesi ve yüksekten atlama (2'şer olgu) ile karbonmonoksit zehirlenmesi ve siyanür zehirlenmesinin (1'er olgu) takip ettiği tespit edilmiştir. Tablo 1'de olguların ölüm nedenleri ve sayıları gösterildi. Olguların 54'ü ikametinde, 5'i bahçe-tarlada, 2'si cezaevinde, 2'si yol kenarında, 2'si iş yerinde, 5'ise ise diğer yerlerde ölü olarak bulunmuştur. Kan ve idrar numunelerinin toksikolojik analizinde, 62 olguda herhangi bir madde metaboliti tespit edilmemiştir. Geri kalan 5 olgunun kanında etanol, 1 olguda CO (karbonmonoksit), 1 olguda amfetamin türevi maddeler ve 1 olguda etanol-amfetamin türevi maddeler birlikte tespit edildi. Olguların yıl ve aylara göre dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. İntihar olgularının ölüm sebepleri ve sayıları

ÖLÜM NEDENİ	n (%)
Ası	32 (%45.7)
Ateşli silah yaralanması	32 (%45.7)
Yüksekten atlama	2 (%2.9)
İlaç zehirlenmesi	2 (%2.9)
CO zehirlenmesi	1 (%1.4)
Siyanür zehirlenmesi	1 (%1.4)

Tablo 2. Olguların yıl ve aylara göre dağılımı

AY	n (%)	YIL	n (%)
OCAK	6 (%8.6)	2019	32 (%45.7)
ŞUBAT	4 (%5.7)	2020	38 (%54.3)
MART	3 (%4.3)		
NİSAN	10 (%14.3)		
MAYIS	7 (%10)		
HAZİRAN	6 (%8.6)		
TEMMUZ	7 (%10)		
AĞUSTOS	5 (%7.1)		
EYLÜL	6 (%8.6)		
EKİM	4 (%5.7)		
KASIM	5 (%7.1)		
ARALIK	7 (%10)		

Tartışma

Her yıl intihara teşebbüs sayısı ve intihara bağlı ölüm oranları giderek artmaktadır (5). Ülkemizde de benzer olarak TUIK verilerine göre de kaba intihar hızı ve intihar sayısı giderek artmaktadır (8). İntihar, genç ve ergen yaş grubunda (15-19 yaşlar arasında) üçüncü ölüm nedeni iken 2016'da dünya çapında 15-29 yaşındakiler arasında ikinci önde gelen ölüm nedeniydi (5). Bizim çalışmamızda vakaların %35'inin 16-29 yaş grubu oluşturmaktadır. İntiharın hem dünyada hem de ülkemizde halen toplumsal bir sorun olduğu görülmektedir.

Bu kişilerin birçok toplumda olduğu gibi toplumumuzda da kullandığı intihar yöntemlerinden biri asıdır. Asıların %95'den fazlasının intihar orijinli olduğu bildirilmektedir (9). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık kullanılan yöntemlerden ası olduğu tespit edilmiştir. Aşirdizer ve ark. tarafından ülkemizde yapılmış oldukları çalışmada intihar yöntemleri arasında en sık kullanılan yöntemin ası olduğu; ardından ateşli silah yaralanması, kimyasal madde alımı, yüksekten atlama ve suda boğulmanın izlediğini bildirmişlerdir (7). Cinsiyetler açısından baktığımız zaman hem Aşirdizer ve arkadaşlarının (7) çalışmasında hem de bizim çalışmamızda erkek cinsiyetin üstünlüğü görülmüştür.

Çalışmamızda ası ile aynı oradan tespit edilen ateşli silah yaralanmaları da dikkat çekmektedir. A.B.D.'deki tamamlanmış intiharlara bakıldığında en sık kullanılan intihar yönteminin %60 ateşli silahlar olduğu; bunu kendini asma, yüksekten atlama, karbonmonoksit zehirlenmesi ve aşırı doz ilaç alımının izlediği görülmektedir (10). Bizim çalışmamızda ateşli silahlara bağlı intihar olguları ası olguları aynı sayıda tespit edilmiştir. Ancak ülkemizde ise yapılan diğer çalışma sonuçlarına göre en sık kullanılan yöntem ası ve ardından ateşli silah yaralanmaları gelmektedir. Bizim çalışmamızda ateşli silah yaralanmasına bağlı yüksek oranın, muhtemelen Sakarya ilinin sosyo-kültürel durumundan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç

İntiharın ülkemizde olduğu birçok ülkede giderek arttığı görülmektedir. Dolayısıyla global bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. İntihar, psikolojik, sosyal, kültürel ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir fenomendir. Çalışmamızın, intihar olgularının demografik ve sosyokültürel özelliklerine yönelik bulgularının, intihara yol açan kompleks faktörlerin aydınlatılmasına ve intiharların önlenmesine yönelik sosyal ve tıbbi müdahaleleri içeren koruyucu hekimlik çalışmalarına katkı sağlayacağı inancındayız.

Kaynaklar:

1. Starkuviene S, Kalediene R, Petrauskiene J. Epidemic of suicide by hanging in Lithuania: does socio-demographic status matter? *Public Health*. 2006; 120:769 –775.
2. Tüzün B, Polat O, Vatanser S, Elmas I, Questioning the psycho-socio-cultural factors that contribute to the cases of suicide attempts:an investigation, *Forensic Science International* 2000; (113): 297-301.
3. Oral G.Adli Psikiyatri, İntihar,syf.:1525-1538., Cilt III Soysal, Çakalır
4. Ekici G, Psikiyatrik hastalığı olan ölümle sonuçlanmış olgularda sosyodemografik özellikler, Uzmanlık tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, 1999, S: 5.
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
6. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Istatistikleri-2018-30701>
7. Asirdizer M, Yavuz MS, Aydın SD, Dizdar MG. Suicides in Turkey between 1996 and 2005: general perspective. *Am J Forensic Med Pathol*. 2010;31(2):138-145.
8. <https://tuikweb.tuik.gov.tr/Start.do>
9. Koç S,Özaslan A.,Genel olarak asfiksiler, Ası, Boğma, Tıkama-Tıkanma, Kimyasal Asfiksiler, İst.Üni.Cer. Tıp Fak.,Adli Tıp, Cilt I, s:413.
10. Brent DA.Depression and Suicide in Children and Adolescents. *Pediatncs in Review*; 1993;14:380-388.

Presentation ID/Sunum No= 42

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Analog İnsülinlere Direnç Vakası; Olgu Sunumu

Case Of Resistance To Analogue Insulins; Case Report

Tekin YILDIRIM

*Dr. Öğretim Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi
E-mail: tekindoktor@gmail.com*

Giriş:

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve bunun, insülin sekresyonundaki defekt nedeniyle kompanse edilememesi sonucu oluşan hiperglisemi ve metabolik bozukluklarla seyreden bir sendromdur. Erişkinlerde sıklıkla, hastaların büyük bir kısmı 40 yaşın üzerinde ve obezdir. Son zamanlarda çocuk ve gençlerde de görülme sıklığı artmıştır. Diyabetli olguların nerdeyse % 90'ı bu tanımlamaya uygun bulunmaktadır (1-2).

Diyabet Tanı Kriterleri (1-2):

- HbA1c \geq % 6,5
- Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dL
- OGTT'nin 2. saatindeki glukoz düzeyi \geq 200mg/dL
- Hiperglisemi semptomlarıyla beraber rastgele ölçülen plazma glukozunun \geq 200 mg/dL

Diabetes Mellitus'ta (DM) insülin tedavisi, diyet ve oral antidiyabetik (OAD) kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda ve tüm Tip 1 DM'lu hastalarda uygulanır (1-2).

Vaka sunumu:

70 yaşında bayan tip 2 DM tanısı olan ve tedavide insulin aspart + insülin glargin ile birlikte metformin tedavisi alan hasta kan şekerlerinin yüksek seyretmesi nedeniyle polikliniğe başvurması üzerine yapılan tetkiklerinde HbA1c 11.8 gelmesi ve kan şekerlerinin yüksek seyretmesi nedeniyle hasta kan şekeri regülasyonu için servise yatırılıp yapıldı. Hasta tedavide insülin aspart 3x65 Ü, insülin glargin 1x100 Ü ve metforin 3x1000mg, Pioglitazon 1x30mg almasına rağmen kan şekeri regülasyonu sağlanamaması üzerine hasta da kullanılan analog insülinlere karşı bir direnç olabileceği düşünülerek insülin aspart ve insülin glargin kesildi ve hastaya insan regüler insülin 3x10 Ü ve insülin protamin 1x30 Ü başlandı. Takipte insülin protamin 1x40 Ü çıktı. Kan şekeri kontrolü (Tablo-1) sağlanan hasta 3 ay sonra HbA1c kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Tablo 1. Parmak ucunda kan glukoz takibi

	İnsülin aspart 3x65 Ü + İnsülin glargin 1x100 Ü tedavisi altında parmak ucundan kan glukoz takibi			İnsan regüler insülin 3x10 Ü + İnsülin protamin 1x40 Ü tedavisi altında parmak ucundan kan glukoz takibi		
	1.gün	2.gün	3.gün	1.gün	2.gün	3.gün
Sabah 06:00 (aç)	142	150	158	97	133	125
Sabah 08:00 (tok)	179	123	95	150	222	129
Öğlen 12:00 (aç)	226	100	150	116	154	96
Öğle 14:00 (tok)	142	138	253	77	90	84
Akşam 18:00 (aç)	121	220	280	168	91	109
Akşam 20:00 (tok)	165	219	240	241	114	130
Gece 23:00 (yatmadan)	230	198	140	189	142	111

Sonuç:

Sonuç olarak bu vakada yapılacak çıkarım; yüksek dozlarda analog insülin kullanan hastalarda, insülin direncini azaltmaya yönelik oral antidiyabetik ajanlar (metformin ± pioglitazon) verilmesine rağmen insülin dozlarında düşme olmuyorsa; analog insülinlere karşı gelişmiş antikorlar olabileceği düşünülerek insan insüline geçilebilir ve daha düşük insan insülin dozlarıyla kan şekeri regülasyonu sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, insüline direnç, analog insülinler, insan insülini

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1:S62-69.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1: S14-80.

Presentation ID/Sunum No= 65

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Benign ve Malign Tiroid Nodülü Ayırıcı Tanısında Elastografi ve Strain İndeksinin Önemi

Dr. Murat Çalapkulu¹ , Dr. Muhammed Erkam Sencar¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Nodüler tiroid hastalığına başta iyot eksikliği olan bölgelerde olmak üzere genel popülasyonda çok sık rastlanmaktadır (1). Tiroid bezindeki nodüllerin sadece %3-7'si palpablardır (1,2). Son zamanlarda ultrasonografinin (USG) klinik kullanımının yaygınlaşması sayesinde tiroid nodülleri %50'ye varan oranlarda tespit edilebilmektedir (3). USG incelemesinde saptanan nodüllerin büyük çoğunluğu asemptomatik ve benignidir. Nodüllerin ancak %5'i malign natürdedir (1,4). Nodül tespit edildikten sonraki süreç; tedavi planlaması için nodülün benign ya da malign ayırımının yapılmasıdır (5). USG günümüzde tiroid nodüllerinin tespitinde ve tanımlanmasında en iyi görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) benign ve malign nodüllerin ayırımında kullanılan altın standart yöntemdir (6). Nodül içi mikrokalsifikasyon, halo işaretinin bulunmaması, düzensiz kontur, ön-arka çap oranının 1' den büyük olması ve hipoekojenite gibi özellikler maligniteyi öngörmeye yararlı olmakla birlikte düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler (7,8). Son yıllarda geliştirilen ultrason elastografi tekniği noninvaziv oluşu ve kolay uygulanışı nedeniyle tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sıkça kullanılmaktadır (9). Konvansiyonel USG nodülün sertliği hakkında bilgi vermez. Ultrason elastografi dokunun sertliğini ve elastikiyetini ölçen bir yöntemdir. Elastografide yumuşak dokuların basınç uygulanması ile deforme olabilme özelliği, benign ve malign tümörlerin ayırıcı tanısında sıkça kullanılmaktadır (10,11). Malign nodüller benign nodüllere göre genellikle daha serttir. Histolojik tipler arasında özellikle papiller karsinomlarda bu özellik daha belirgindir (12,13). Bu çalışmanın amacı tiroid nodüllerinin benign ve malign ayırımında elastografi ve strain indeksinin (Sİ) katkısını araştırmaktır.

Materyal-Metod

Bu çalışmaya 2016-2020 yılları arasında merkezimize başvuran, fizik muayene ya da USG ile tiroid nodülü saptanan, USG ile aynı anda nodül elastografisi yapılan ve tiroidektomi operasyonu olan 394 hasta alındı. İncelemeler Hitachi EUB 7000 HV USG cihazı ile 13-mHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Gri skala USG yapıldıktan sonra aynı operatör tarafından serbest el tekniği ile kompresif elastografi incelemesi yapıldı. Elastografi incelemesinde kırmızı renk en çok elastikiyete sahip yumuşak dokuları; yeşil renk orta derece elastikiyet-orta sertlikteki dokuları; mavi renk ise en az elastikiyete sahip olan sert dokuları göstermektedir. USG'de saptanan tiroid nodüllerindeki elastisite skorlaması (ES) 1'den 5'e kadar olacak şekilde sınıflandırıldı.

Tablo-1: Elastisite skorlaması

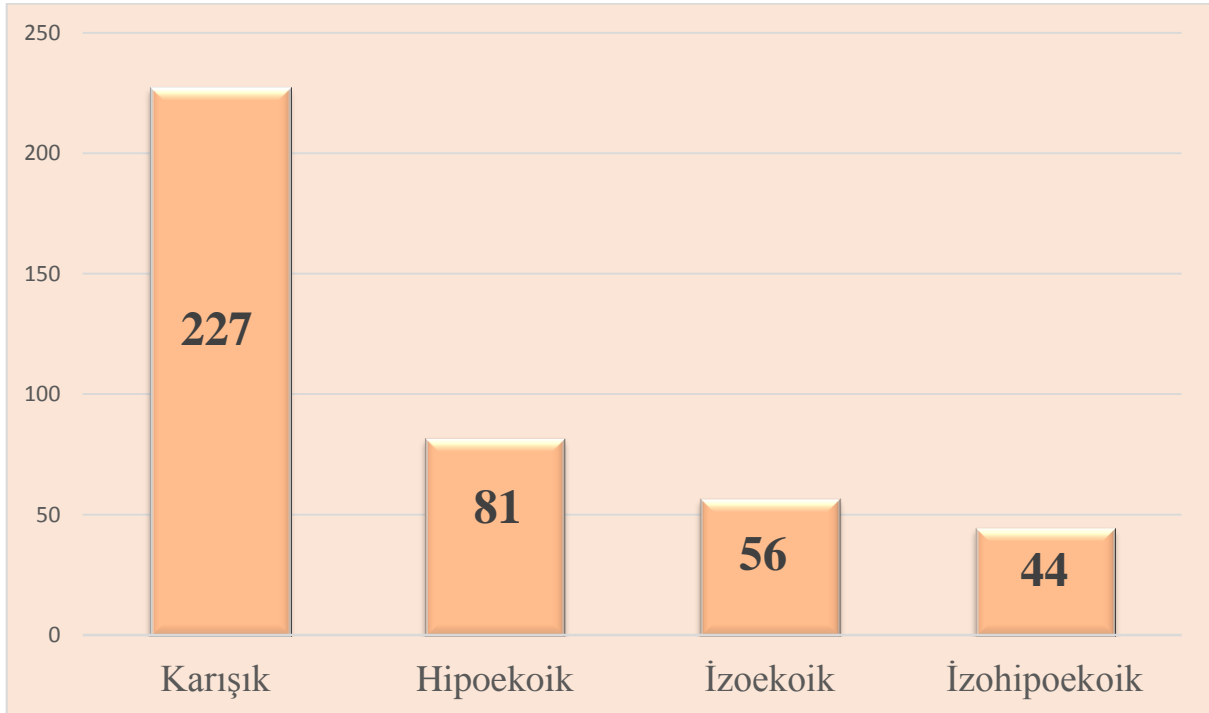
Skor-1	Nodülün tümünde elastisite var
Skor-2	Nodülün büyük kısmında elastisite var
Skor-3	Nodülün sadece periferal kısmında elastisite var
Skor-4	Nodülde elastisite yok
Skor-5	Nodülde ve posterior gölgelenmede elastisite yok

Nodülden (A alanı) ve komşu normal parankimden (B alanı) elde edilen ROI (region of interest) değerlerinin birbirine oranlanması (B alanı/A alanı) ile kullanılan cihaz tarafından otomatik olarak Sİ hesaplandı ve veriler kaydedildi. Postoperatif materyalin patoloji sonucu ile preoperatif değerlendirilen elastografi/Sİ sonuçları karşılaştırıldı.

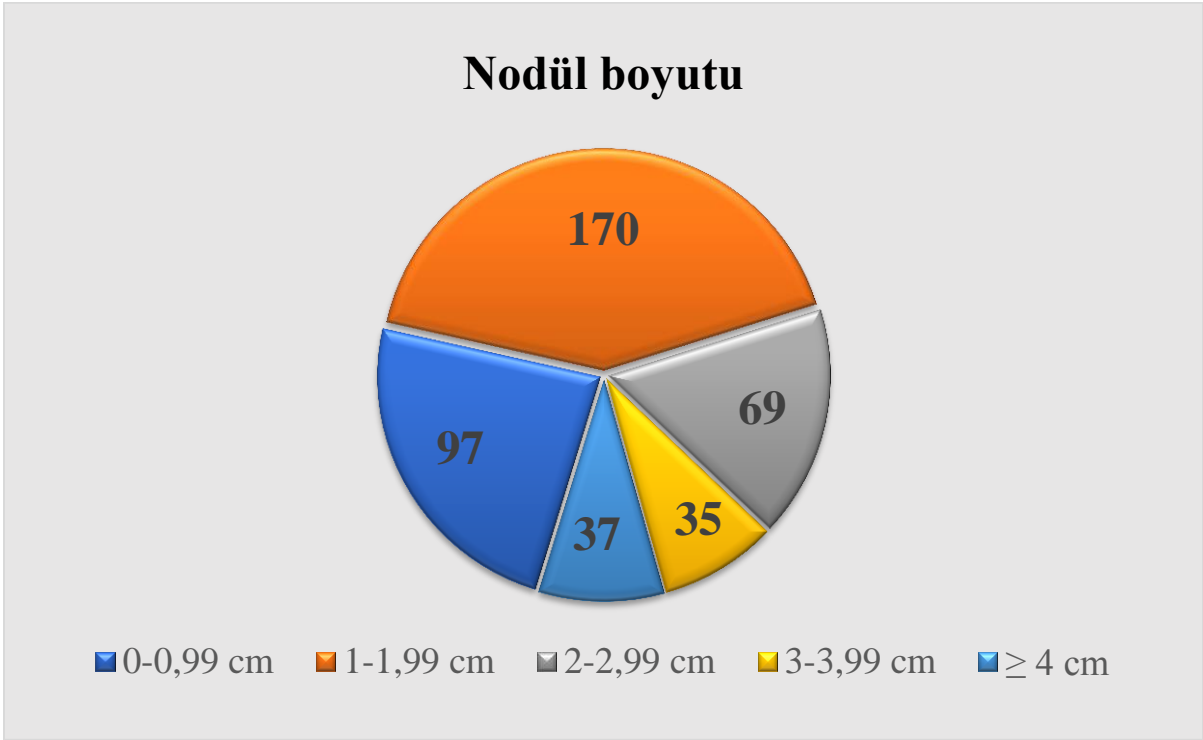
Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatistiksel analizler için SPSS for Windows, versiyon 21 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) uygulama istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde (%) ile özetlendi. Normal dağılıma sahip devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) değerler olarak, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler ise median (min-max) değerler olarak ifade edildi. Bağımsız gruplarda normal dağılım varsayımının sağlandığı durumda bağımsız örneklem T-testi kullanıldı. Bu ölçümlerde dağılım varyanslarının homojen olmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Duyarlılık ve özgüllük değerlendirilmesinde receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Sonuçlar

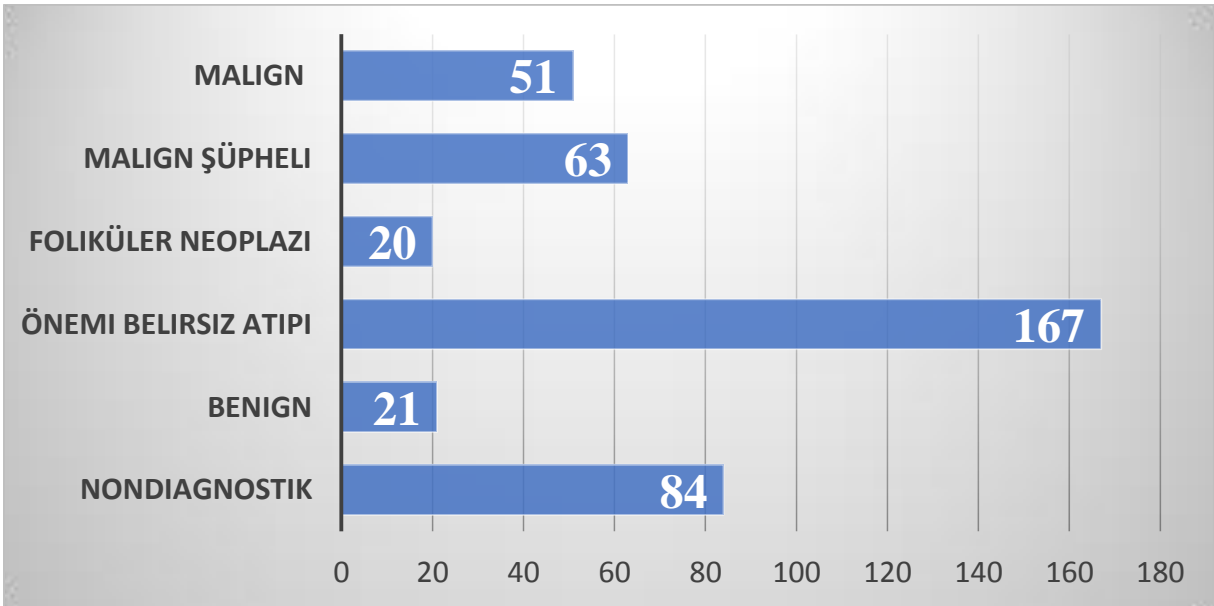
Hastaların %85.5'i (349) kadın ve %14.5'i (59) erkekti. Ortalama yaş 45.5 ± 12.5 yıl olarak saptandı. Hastaların %77'sinde (314) multinodüler guatr mevcut iken %23'ünde (94) soliter nodül mevcuttu. Ultrasonografik incelemede nodüllerin yapısı Şekil-1'de gösterildi.

**Şekil-1: Ultrason incelemesinde nodül görünümü**

Çalışmaya alınan hastaların nodül boyutları Şekil-2’de gösterilmiştir. Preoperatif olarak değerlendirilen İİAB sonuçları ise Şekil-3’de gösterilmiştir.

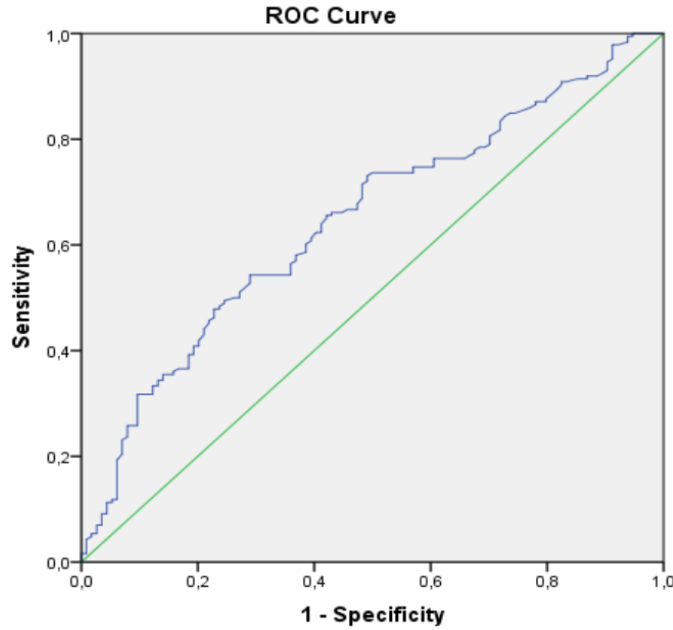


Şekil-2: Elastografi ile incelenen nodül boyutları



Şekil-3: Elastografi yapılan nodüllerin preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisi sonuçları

Nodüllerin %78.7’sinde ES 1-3 arasında, %21.3’ünde 4-5 arasında değerlendirildi. Medyan Sİ 2.1 (0.4-16) olarak saptandı. Postoperatif patolojik inceleme sonucunda 159 nodül benign, 235 nodül malign olarak raporlandı. Malign nodüllerin %28.9’unda ES 4-5 arasında iken, benign nodüllerin %10.1’inde ES 4-5 arasında saptandı (p<0.001). Malign nodüllerde medyan Sİ 2.4 iken, benign nodüllerde 1.6 olarak saptandı (p<0.001). Sİ’nin malignite tanısında kullanımı için ROC analizi yapıldı. Sİ için ‘cut-off’ değeri 1.69 olarak bulundu. (AUC:0.646, p<0.001, %50 duyarlılık, %72 özgüllük). ROC eğrisi Şekil-4’de gösterilmiştir.



Şekil-4: Sİ'nin malignite tanısında kullanımında 1.69 cut-off noktasındaki ROC eğrisi (Duyarlılık:%50, özgüllük: %72, AUC:0.646, p<0.001)

Tartışma

Literatürde elastografinin benign ve malign nodül ayırıcı tanısında faydalı bir parametre olarak kullanılabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (14-17). Günümüzde iki farklı elastografi tekniği kullanılmaktadır. Bunlardan ilki dışsal baskı kullanılarak yapılan strain (kompresif) elastografi iken ikincisi cihaz tarafından üretilen ve makaslama dalgasını kullanan shear elastografi yöntemidir (18). Elastografi skorlamasının USG yapan operatöre bağımlı olması nedeniyle elastografiye ek olarak nodül sertliğini değerlendirmede objektif ve semikantitatif bir yöntem olan Sİ de kullanılmaya başlanmıştır (19). Cantisani ve arkadaşları Sİ cut-off değerinin 2 olarak alındığında elastografinin, maligniteyi öngörmeye USG göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (11). Kagoya ve arkadaşlarının 44 hastayı inceledikleri bir çalışmada 1.5 Sİ değerini malignite için cut-off değeri olarak kabul ettiklerinde duyarlılığı %90, özgüllüğü %50 olarak bulmuşlardır. Bu nedenle elastografinin nodül ayırıcı tanısında gri skala USG'ye yardımcı yöntem olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (20). Ning ve arkadaşlarının 99 solid nodülü kapsayan çalışmalarında, benign ve malign nodül ayırımında Sİ'ni 4,2 aldıklarında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %81 ve %83 olarak saptamışlardır (21). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde malign nodüllerde elastografi skoru daha yüksek bulunmuştur. Sİ'nin duyarlılığı ve özgüllüğü literatüre göre daha düşük saptanmıştır. Bunun sebebinin çalışmamıza boyut gözetmeksizin tüm nodüllerin dahil edilmesi olabilir. Üç santimetreden büyük nodüllerde elastografinin güvenilirliği azalmaktadır. Ayrıca ultrason dalgalarının kalsifiye nodüllerde kalsifikasyonları geçemediği ve %20'den fazla kistik komponenti olan karışık nodüllerde doku elastisitesinin daha çok sıvı kısma ait olacağı düşünüldüğünde bu tip nodüllerde elastografide yanıltıcı sonuçlar alınabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bunlardan ilki elastografi sırasında uygulanan basıncı gösteren bir skala olmaması ve basıncın standardize edilememesidir. İkinci kısıtlama ise Hashimoto tiroiditi ya da diğer tiroid parankimal hastalıklarının skorlamaya etkisinin tam olarak değerlendirilememesidir.

Sonuç olarak ultrason elastografi, gri skala USG ile bir arada kullanıldığı zaman tiroid kanserlerinin ayırıcı tanısında umut veren yararlı bir tekniktir. Daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar ile bu tekniğin tanısal doğruluğu konusunda daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

Referanslar

- 1-) Hegedus L. The thyroid nodule. *N. Engl. J. Med.* 2004;**351**:1764–1771.

2-) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.

3-) Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225- 237.

4-) Lim DJ, Luo S, Kim MH, et al. Interobserver agreement and intraobserver reproducibility in thyroid ultrasound elastography. *Am J Roenthenol* 2012;198:896-901.

5-) Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-132.

6-) Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8:283-289.

7-) Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation–multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-770.

8-) Sipos, J. Advances in ultrasound for the diagnosis and management of thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1363-1372.

9-) Hegedüs L. Can elastography stretch our understanding of thyroid histomorphology? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5213-5215.

10-) Luo S, Kim EH, Dighe M, Kim Y. Thyroid nodule classification using ultrasound elastography via linear discriminant analysis. *Ultrasonics* 2011; 51: 425-31.

11-) Cantisani V, D’Andrea V, Biancari F, et al. Prospective evaluation of multiparametric ultrasound and quantitative elastosonography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: preliminary experience. *Eur J Radiol* 2012;81:2678- 2683.

12-) Carcangui ML, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu* 1985; 20:1–44.

13-) Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, et al. Sonography of thyroid nodules: a “classic pattern” diagnostic

14-) Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2917-2922.

15-) Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak JY. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012;262:1002-1013.

16-) Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, et al. USelastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008;18:523-531.

17-) Cantisani V, Grazhdani H, Ricci P, et al. Q-elastosonography of solid thyroid nodules: assessment of diagnostic efficacy and interobserver variability in a large patient cohort. *Eur Radiol* 2014;24:143-150.

18-) Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography* 2014;33:75-82.

19-) Ding J, Cheng HD, Huang J, Zhang Y, Liu J. An improved quantitative measurement for thyroid cancer detection based on elastography. *Eur J Radiol* 2012;81:800-805.

20-) Kagoya R, Monobe H, Tojima H. Utility of elastography for differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:230- 234.

21-) Ning CP, Jiang SQ, Zhang T, Sun LT, Liu YJ, Tian JW. The value of strain ratio in differential diagnosis of thyroid solid nodules. *Eur J Radiol* 2012;81:286-291.

Presentation ID/Sunum No= 69

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Beklenmedik Bir Özofagal Yabancı Cisim

Exp. Dr. Aydın Sarıhan¹

¹Manisa Şehir Hastanesi

*Corresponding author: AYDIN SARIHAN

Özet

Giriş: Özofagus yabancı cisimleri, özofagus perforasyonu, mediastinit, fistülizasyon, hava yolu tıkanıklığı gibi ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Yabancı cisimlerin büyük çoğunluğu müdahale gerektirmeden gastrointestinal sistemden geçer. Hikâye tanıya koyduran en önemli basamaktır. **Olgu sunumu:** 34 yaşında bayan hasta amoksisilin klavunat antibiyotik içerikli 1000 mg tablet ilaç aldıktan sonra boğazında yanma tıkanma ve şiddetli ağrı şikâyeti ile başvurdu. Ağız bakısında yabancı cisim saptanamayan hastaya Boyun Bilgisayarlı tomografisi tetkiki istendi. C6-7 vertebral disk aralığı ön bölümüne uyan lokalizasyonda özofagus lümeni içerisinde yaklaşık 13 mm çaplı düzgün kenarlı dansite saptandı. Hastaya su içmesi söylendi kısa sürede şikâyetinin geçtiğini belirtmesi üzerine taburcu edildi. **Tartışma:** Özofagus yabancı cisimlerinin hızlı değerlendirilmesi son derece önemlidir. Radyolojik değerlendirme yabancı tanıyı doğrulamak için ve komplikasyonlarının erken teşhisi için önemlidir. Özofagus yabancı cisimleri endoskopik yöntemlerle güvenli bir biçimde çıkarılmaktadır. Özofagusta saptanan yabancı cisimler; kemik, et, fındık ve tohum, bozuk para, iğne ve oyuncaklar gibi gıda ile ilgili yabancı cisimler vardı. Yapay protezlerin kazara yutulması en çok yaşlılarda görülür. Ancak ilaç yutulmasına bağlı yabancı cisim literatürde çok az yer almamaktadır. **Sonuç:** Yabancı cisim yutularında hastadan alınacak anamnez ve ilk değerlendirme çok önemlidir. Büyük boyutlu tablet ilaçların bile özofagusu tıkayabileceği göz önüne alınarak hastalar uyarılmalı büyük ilaçların bölünmesi ve beraberinde bol su içilmesi önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: tablet ilaç, özofagus yabancı cisimleri, yabancı cisim

Giriş

Özofagus yabancı cisimleri, özofagus perforasyonu, mediastinit, fistülizasyon, hava yolu tıkanıklığı gibi ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir.¹ Yabancı cisimlerin büyük çoğunluğu müdahale gerektirmeden gastrointestinal sistemden geçer. Endoskopik tedavi veya cerrahi müdahale, vakaların sırasıyla % 20 ve %1'inde gereklidir.^{2,3,4}

Tüm gastrointestinal yabancı cisimlerin %28-68'ini özofagus yabancı cisimleri oluşturur. Özofagus apendiks den sonra sindirim kanalının en dar yeridir ve anatomik darlıklarından dolayı yabancı cisimlerin sıklıkla takılabildiği bir organdır.⁴

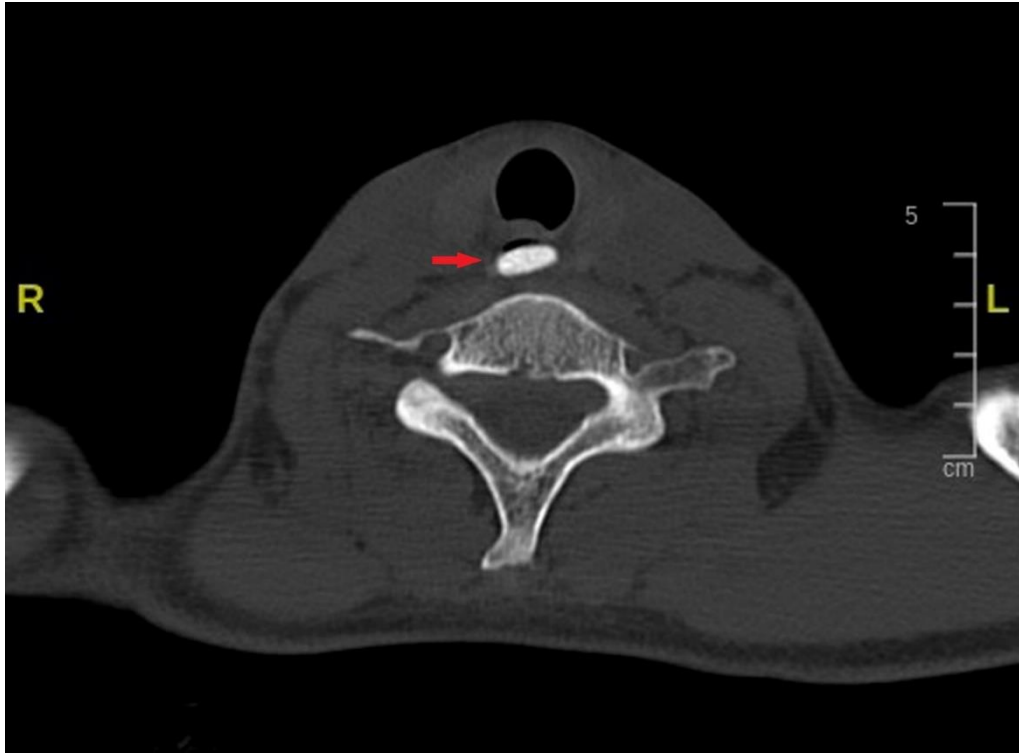
Hikâye tanıya koyduran en önemli basamaktır.⁵ Tanıda geç kalındığında tedavisi zorlaşmakta olup, komplikasyonları arttırmakta ve ciddi hayatı tehdit edici sonuçlar doğurur. Bu nedenle yabancı cisimlerin erken tanı ve tedavisi çok önemlidir.⁶ Bilgisayarlı tomografi yabancı cismin yerini erken dönemde tam

olarak saptamada ve endoskopiyle erkenden yabancı cismin çıkarılarak komplikasyon riskinin azaltılmasında faydalıdır.⁷

Olgu Sunumu

34 yaşında bayan hasta amoksisilin klavunat antibiyotik içerikli 1000 mg tablet ilaç aldıktan sonra boğazında yanma tıkanma ve şiddetli ağrı şikâyeti ile başvurdu. Muayenesinde, ağız ve boğaz bakısında herhangi bir yabancı cisim saptanmadı.

Hastanın özofagus yabancı cismin araştırılması ve özofagus perforasyonu ekartasyonu için boyun bilgisayarlı tomografisi tetkiki istendi. C6-7 disk aralığı ön bölümüne uyan lokalizasyonda özofagus lümeni içerisinde yaklaşık 13 mm çaplı düzgün kenarlı dansite saptandı. **(Resim 1)** Hasta su içmesi önerildi ve kendiliğinden ilacı yuttuğunu ve şikâyetin geçtiğini söylemesi üzerine hasta taburcu edildi.



Resim 1; Kırmızı ok yabancı cismi göstermektedir

Tartışma

Özofagus yabancı cisimlerinin hızlı değerlendirilmesi son derece önemlidir. Radyolojik değerlendirme yabancı tanıyı doğrulamak için ve komplikasyonlarının erken teşhisi için önemlidir. Özofagus yabancı cisimleri endoskopik yöntemlerle güvenli bir biçimde çıkarılmaktadır.⁴ Yabancı cisim yutulmasında mortalite oranı %1'in altındadır.⁶

Yabancı cisim yutulması özellikle 6 ay ile 3 yıl, yaş arası çocuklar, mahkumlar, alkolikler, dişsiz yetişkinler ve psikiyatrik hastalar gibi spesifik yetişkin risk gruplarında daha sık görülür⁸. Yemek borusunun yapısal veya fonksiyonel anormallikleri, önemli risk faktörlerini temsil eder.

Özofagusta saptanan yabancı cisimler; kemik, et, fındık ve tohum gibi gıda maddelerinin olabileceği gibi bozuk para, iğne ve bir çok küçük oyuncaklar saptanmaktadır⁷. Yapay protezlerin kazara yutulması en çok yaşlılarda görülür.⁹ Ancak tablet ilaç yutulmasına bağlı yabancı cisim literatürde çok az yer almamaktadır.¹⁰

Klinik olarak özofagus yabancı cisim yutulması disfaji, odinofaji, yaygın göğüs ağrısı, göğüs basıncı hissi, laringeal tahrişe neden olabilir. Yabancı cisim aspirasyonu vakalarında şiddetli öksürük, öğürme gibi hava yolu tıkanıklığı ve solunum bulguları görülebilir. Geç başvuran vakalarda genellikle perforasyon veya enfeksiyon saptanmaktadır.

Sonuç

Yabancı cisim yutmalarında hastadan alınacak anamnez ve ilk değerlendirme çok önemlidir. Özofagusta yabancı cisimlerde müdahale öncesi bilgisayarlı tomografi görüntüsü ile değerlendirme komplikasyonların önlenmesi, hızlı tanı ve tedavinin planlanması için faydalıdır. Büyük boyutlu tablet ilaçların bile özofagusu tıkayabileceği göz önüne alınarak hastalar uyarılmalı büyük ilaçların bölünmesi ve beraberinde bol su içilmesi önerilmelidir.

Kaynaklar

- 1) Vizcarrondo, F. J., Brady, P. G., & Nord, H. J. (1983). Foreign bodies of the upper gastrointestinal tract. *Gastrointestinal endoscopy*, 29(3), 208-210.
- 2) Temple, D. M., & McNeese, M. C. (1983). Hazards of battery ingestion. *Pediatrics*, 71(1), 100-103.
- 3) Athanassiadi, K., Gerazounis, M., Metaxas, E., & Kalantzi, N. (2002). Management of esophageal foreign bodies: a retrospective review of 400 cases. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 21(4), 653-656.
- 4) Çobanoğlu U, Yalçınkaya İ. Özofagus yabancı cisimleri: 175 olgunun analizi [Esophageal foreign bodies: analysis of 175 patients]. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;16:244-9.
- 5) Chiu, Y. H., How, C. K., Kao, W. F., Yen, D. H. T., Huang, M. S., Chen, S. C., ... & Hou, S. K. (2012). Diagnosis And Endoscopic Management Of Upper Gastrointestinal Foreign Bodies. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 343(3), 192-195.
- 6) İnci, İ., Özçelik, C., Ülkü, R., & Eren, N. (1999). Özofagus yabancı cisimleri: 682 olgunun incelenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 7(2), 148-152.
- 7) Liu, Y. C., Zhou, S. H., & Ling, L. (2013). Value of helical computed tomography in the early diagnosis of esophageal foreign bodies in adults. *The American journal of emergency medicine*, 31(9), 1328-1332.
- 8) Athanassiadi, K., Gerazounis, M., Metaxas, E., & Kalantzi, N. (2002). Management of esophageal foreign bodies: a retrospective review of 400 cases. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 21(4), 653-656.
- 9) Al-Qudah, A., Daradkeh, S., & Abu-Khalaf, M. (1998). Esophageal foreign bodies. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 13(5), 494-498.
- 10) Kaur, A., Singh, A., Singal, R., Singh, M., & Gupta, S. (2013). An unusual foreign body in the cricopharynx; first case report managed endoscopically. *Journal of medicine and life*, 6(1), 65.
- 11) Von Rahden, B. H. A., Feith, M., Dittler, H. J., & Stein, H. J. (2002). Cervical esophageal perforation with severe mediastinitis due to an impacted dental prosthesis. *Diseases of the Esophagus*, 15(4), 340-344.

Presentation ID/Sunum No= 72

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tümden Sahte Çeklerdeki İmza ve Yazıların Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Murat Serdar Gürses¹

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı

Özet

Giriş-Amaç: Çek, Türk Ticaret Kanununda belirtilen hükümlere göre düzenlenmiş, ödeme emri niteliğinde olan kıymetli bir evraktır. Ticari hayatta sıklıkla kullanılmakta olduğundan çeklerle ilgili çeşitli sahtecilik yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri olan “taklit etme” yönteminde; yasal çekler çoğaltılarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada tümden sahte üretilmiş çeklerdeki yazı ve imzaların kişi aidiyeti açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç-Yöntem:** Çalışmada, 2016-2020 yılları arasında mahkeme ve savcılıklara bilirkişi görüşü olarak sunulmuş raporlardan inceleme konusu tümden sahte çek olan 119 rapor retrospektif olarak incelenmiştir. Söz konusu raporların tamamında çekin tümden sahte olduğu önceden alınmış Kriminal Polis Laboratuvarı raporlarında tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki raporlardaki çeklerdeki keşideci imzası, çek ön yüzdeki harf/rakam yazıları ve arka kısımdaki ciro imzaları kişi aidiyeti açısından analiz edilmiştir. **Bulgular:** Keşideciye ait karşılaştırma imzalarının olduğu 55 dosyadan 37’sinde (% 67) imzanın taklit imza olduğu, 15’inde (%27) mukayese imzalar ile grafolojik bağlantı kurulamadığı, 3’ünde ise aidiyetin tespit edilemediği belirlenmiştir. Karşılaştırma yapılan dosyalardan 25’inde (%21) birinci ciro imzasının kişinin kendisine (birinci ciranta) ait olduğu, 74’ünde ise dosyadaki mukayese imzalar ile grafolojik bağlantı kurulamadı. 20 dosyada ise birinci ciro olarak görünen kişiye ait mukayese imzaların olmadığı tespit edildi. Dosyaların 16’sında çek ön yüzündeki yazılara ait kişiye aidiyeti verilmiş olup bunların 12’sinde birinci ciranta iken, 1’inde ikinci ciranta ve diğer 3’ünde ise keşideci ve cirantalardan farklı kişiye ait olduğu tespit edilmiştir. **Tartışma-Sonuç:** Çalışma verilerimizin, çek sahteciliğinin önlenmesi üzerine yapılabilecek olan çalışmalara yardımcı olacağını ve ayrıca adli belge inceleme uzmanlarına bu tür çeklere yaklaşımında fikir vereceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Tümden sahte çek, taklit imza, adli belge, grafoloji.

Evaluation of Signatures and Articles In Fake Checks

Abstract

Introduction-Purpose: The check is a valuable document that is a payment order issued in accordance with the provisions of the Turkish Commercial Code. Since it is frequently used in commercial life, various fraudulent methods related to checks have emerged. In one of these, "imitation" method; legal checks are used in duplicate. In this study, it was aimed to evaluate the writings and signatures on checks that were completely forged in terms of personal belonging. **Materials and Methods:** In the study, 119

reports, the subject of examination, of which were completely fake checks, were analyzed retrospectively among the reports submitted to courts and prosecutors as expert opinions between 2016-2020. It has been determined in the Criminal Police Laboratory reports that the check was completely fake in all of the said reports. The drawer's signature on the checks in the reports in our study, the letter / number writings on the front of the check and the endorsement signatures on the back were analyzed in terms of person belonging. Findings: It was determined that 37 (67%) of 55 files with comparative signatures belonging to the drawer had a counterfeit signature, 15 (27%) could not establish a graphological connection with comparative signatures, and belonging could not be determined in 3 of them. In 25 of the compared files (21%), the first turnover signature belongs to the person (first endorsement), and in 74 of them, the comparative signatures in the file could not be linked graphically. It was determined that there were no comparison signatures belonging to the person who appears as the first turnover in 20 files. In 16 of the files, belonging to the person belonging to the writings on the front of the checks was given, and it was determined that 12 of them belong to the first endorsement, 1 of them to the second endorsement and the other 3 belong to a different person than the drawer and endorser. Discussion-Conclusion: We think that our study data will help the studies that can be done on the prevention of check fraud and also give an idea to the forensic document examiners in their approach to such checks.

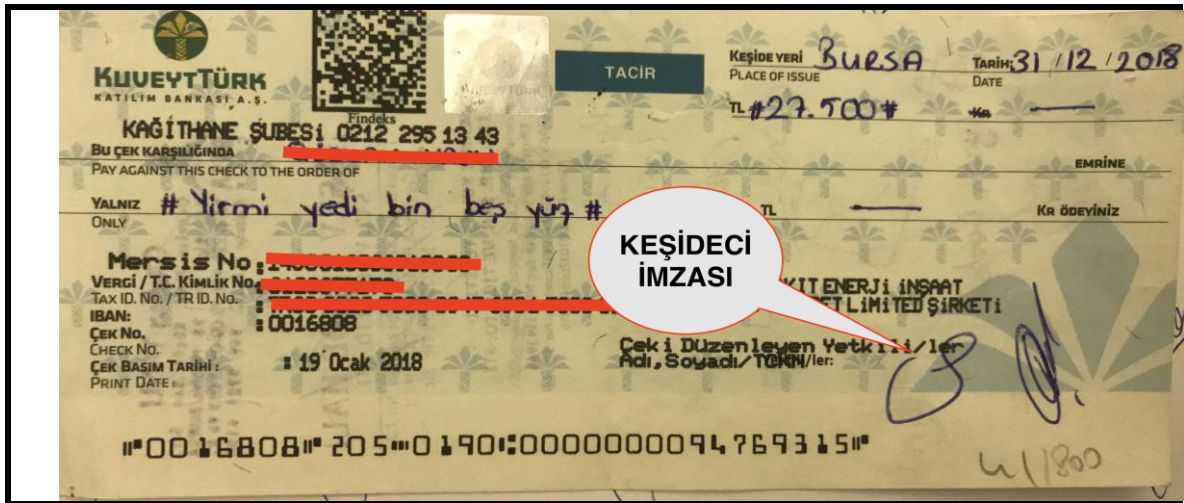
Keywords: Totally fake check, fake signature, forensic document, graphology.

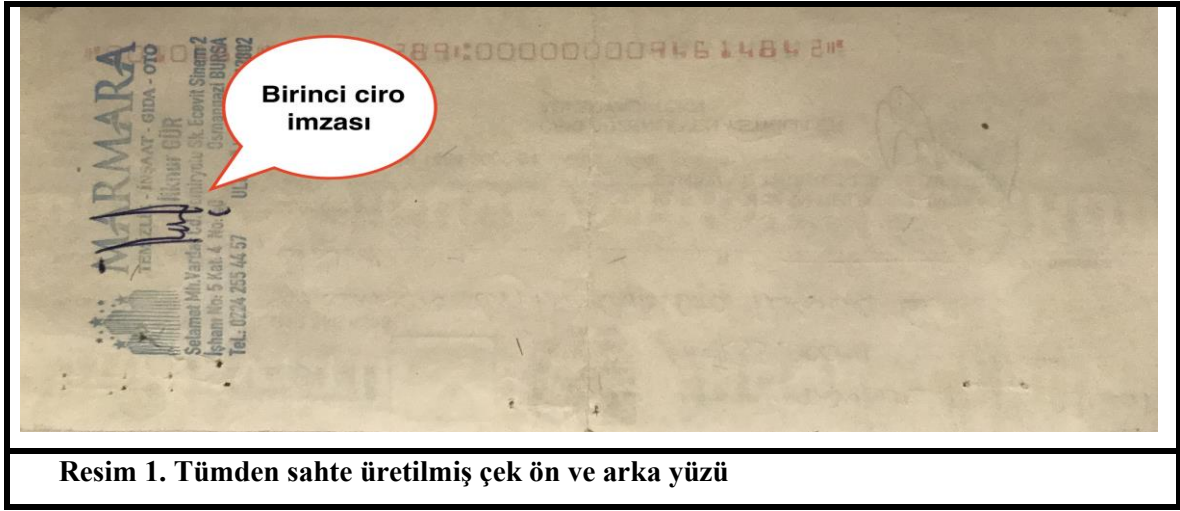
Giriş

Çek, Türk Ticaret Kanununda belirtilen hükümlere göre düzenlenmiş, ödeme emri niteliğinde olan kıymetli bir evraktır. Türk Ticaret Kanunu 780. maddesine göre çek; belli bir bedelin ödenmesi için havaleyi, ödeyecek kişinin, “muhatabın” ticaret unvanını, ödeme yerini, düzenlenme yeri ve tarihini, düzenleyenin imzasını, banka tarafından verilen seri numarasını ve karekodunu içerir (1).

İmza, bir kişinin herhangi bir belgeyi yazdığını veya onayladığını göstermek için her zaman aynı biçimde yazdığı işaretler, semboller veya ad-soyad olarak tanımlanır (2-4). Diğer bir ifadeyle imza, ad ve soyadın sembollerle yazımıdır (4). Ülkemizde en sık görülen sahtecilik türlerinden biri de imza sahteciliğidir ve sahte imza oluşturulmalarına göre birçok metot vardır (2).

Ticari hayatta sıklıkla kullanılmakta olduğundan çeklerle ilgili çeşitli sahtecilik yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bunların arasında orijinal çekin ele geçirilerek çek sahibinin imzasının taklidi şeklinde olabileceği gibi tamamen sahte üretilen çeklerde olabilmektedir (Resim 1). Bunlardan biri olan “taklit etme” yönteminde; yasal çekler çoğaltılarak kullanılmaktadır. Bu çeklerdeki bilgilerin tümü ya da bir kısmı orijinal çekle aynı olacak şekilde düzenlenmektedir. Banka adı, banka şubesi, çek seri numarası, çek sahibine ait vergi kimlik numarası, ticari unvanı gibi bilgiler aynı olacak şekilde basılmaktadır. Bu çalışmada tümenden sahte üretilmiş çeklerdeki yazı ve imzaların kişi aidiyeti açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.





Resim 1. Tümden sahte üretilmiş çek ön ve arka yüzü

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 2016-2020 yılları arasında mahkeme ve savcılıklara bilirkişi görüşü olarak sunulmuş raporlardan inceleme konusu tümden sahte çek olan 119 rapor retrospektif olarak incelenmiştir. Söz konusu raporların tamamında çekin tümden sahte olduğu önceden alınmış Kriminal Polis Laboratuvarı raporlarında tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki raporlardaki çeklerdeki keşideci imzası, çek ön yüzdeki harf/rakam yazıları ve arka kısımdaki ciro imzaları kişi aidiyeti açısından analiz edilmiştir.

Bulgular

119 dosyadan keşideciye ait karşılaştırma imzalarının alınmadığı 64 dosya tespit edildi. Keşideciye ait karşılaştırma imzalarının olduğu 55 dosyadan 37'sinde (% 67) imzanın taklit imza olduğu, 15'inde (%27) mukayese imzalar ile grafolojik bağlantı kurulamadığı, 3'ünde ise aidiyetin tespit edilemediği (basit tersimli imzalar) belirlenmiştir. Karşılaştırma yapılan dosyalardan 25'inde (%21) birinci ciro imzasının kişinin kendisine (birinci ciranta) ait olduğu, 74'ünde ise dosyadaki mukayese imzalar ile grafolojik bağlantı kurulamadı. 20 dosyada ise birinci ciro olarak görünen kişiye ait mukayese imzaların olmadığı tespit edildi. İkinci ciro için yapılan karşılaştırmalarda 97 adet dosyada imza örneği alındığı ve 57 tanesinde kişinin kendi imzası olduğu görüldü. Dosyaların 16'sında çek ön yüzündeki yazılara ait kişiye aidiyeti verilmiş olup bunların 12'sinde birinci ciranta iken, 1'inde ikinci ciranta ve diğer 3'ünde ise keşideci ve cirantalardan farklı kişiye ait olduğu tespit edilmiştir.

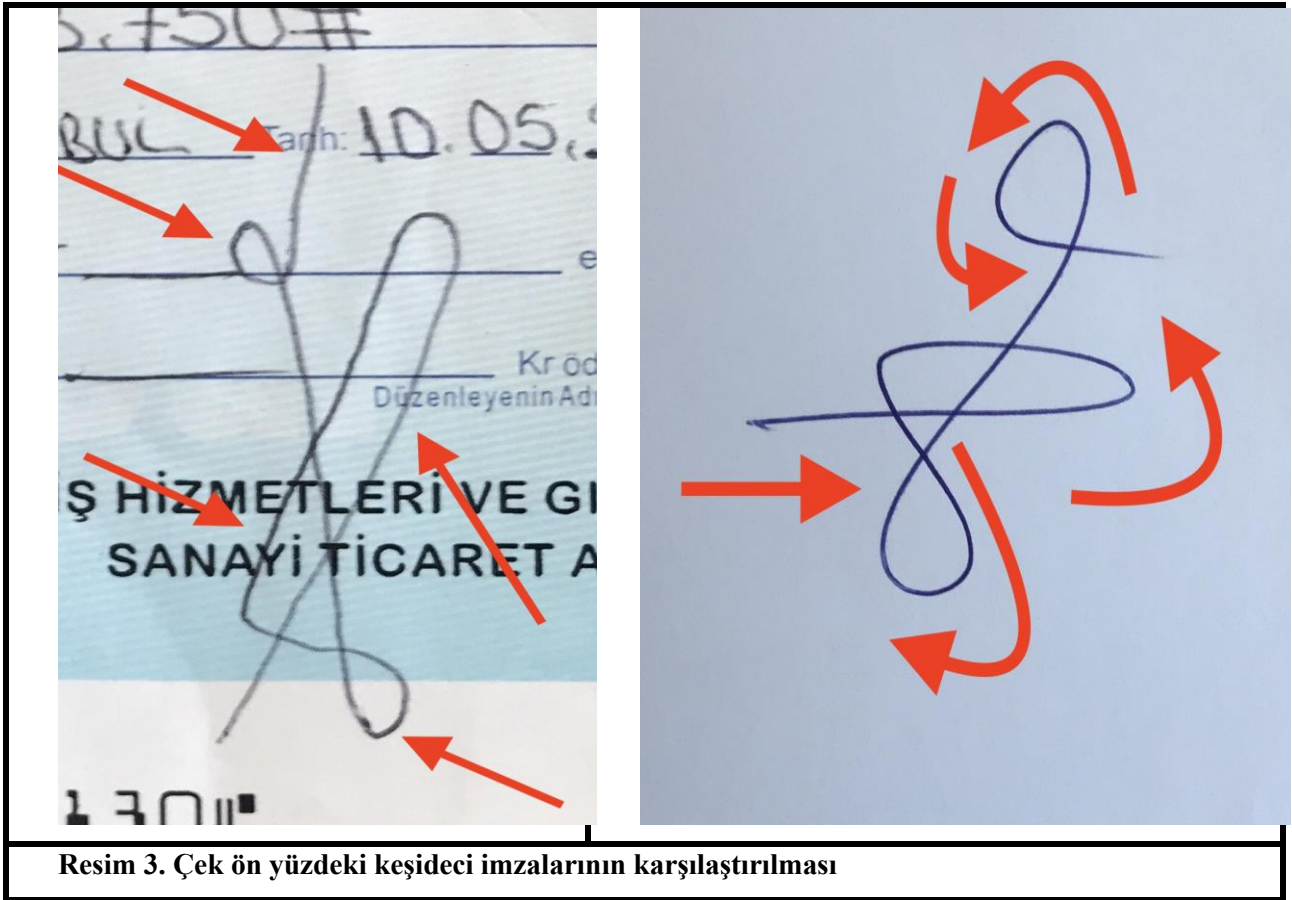
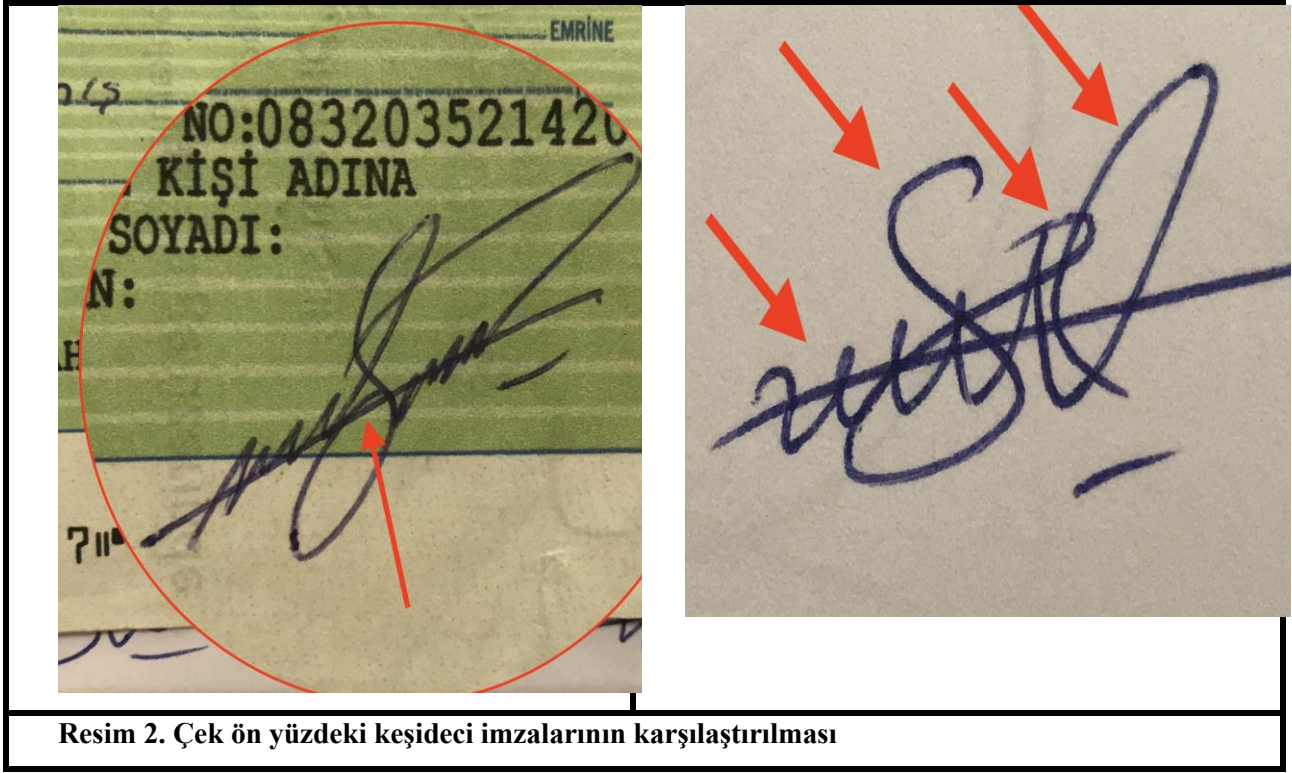
Tartışma

Genel ilke olarak sahtekarlar, çek düzenleme yöntemlerine bakıldığında, şirketlerin çekleri düzenleme aşamasındaki hatalarından faydalanmaktadır. Bu aşamada sahtekarların/işletme çalışanın orijinal çeki ele geçirmesi ya da şirket yetkisinin imzasını taklit edilmesi şeklinde olmaktadır (5). Orijinal çekler ele geçirildiği zaman "taklit etme" yöntemiyle yasal çekler çoğaltılarak kullanılmaktadır.

İmza sahteciliği ülkemizdeki en sık kullanılan yöntemlerdendir. Burada birden fazla metotlar uygulanmaktadır (2-4). Bu yöntemlere bakıldığında; ı) üstünden kopya usulü ile imza sahteciliği, ıı) bakarak kopya usulü ile imza sahteciliği, ııı) Pul nakli ile imza sahteciliği, ıv) Serbest taklit usulü ile imza sahteciliği, v) Camdan kopya usulü ve vı) bilgisayar ve ekipman ile imza nakli olduğu görülmektedir (2-4). Bu yöntemler arasında tanısı en zor olan yöntem serbest taklit yöntemidir (2). İmzayı taklit eden kişi uzun süre imza üzerinde çalışır ve kişinin kendi yeteneğine göre başarılı taklit imza oluşturabilir (2). Bu serbest taklit yöntemi ile oluşturulan imzalar deneyimli uzman kişilerce tespit edilebilir (2).

Çalışmamızda tümden sahte üretilmiş çeklerdeki keşideci imzası büyük çoğunlukla asıl keşideci imzasının taklidi niteliğinde olabilmektedir. Bu imzaların bakarak serbest taklit yöntemi ile atılmış olduğu görülmektedir. Resim 2 ve 3'te serbest taklit ile atılmış örnekler gösterilmiştir. Resim 2'deki örnekte genel ebat olarak benzerlikler görülse de, imzanın başlangıcı, eğimi, işlekliliği, hızı bakımından detaylı incelemede farklılıklar olduğu görülmektedir. Resim 3'deki örnekte ise sadece genel ebat olarak kısmi

benzerlikler olup, eğim, doğrultu, hız, işleklik ve baskı derecesi bakımında bariz farklılıklar tespit edildi. Ayrıca belirgin derece imzada duraksamalar ve titreklilikler tespit edildi.



Tümünden sahte çek ön kısımdaki yazı ve imzalar için aidiyeti verilen kişilerin %75'inin çek arka kısmındaki birinci ciro imzasını atan kişileri olduğu görülmektedir. Çek arka kısmındaki birinci ciro imzası açısından kişi aidiyeti verildiği durumlarda çek ön kısmını da doldurma ihtimali yüksektir.

Tümünden sahte üretilmiş çeklerdeki üçüncü ve sonraki ciro imzalarının değerlendirilmesinde iddia edilen kişinin imzası olma ihtimali çok yüksektir. Zaten dosya kapsamında üçüncü ve sonraki ciro imzasını atan kişiler mağdur konumunda olmaktadır. Çalışmamızın verilerimizin, adli belge inceleme uzmanlarına bu tür çeklere yaklaşımında fikir vereceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar:

1. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6102.pdf>
2. Osman C. Olgularla Adli Belge İncelemeleri. Celbiş O, editör. 1. Baskı, Ankara: Akademisyen kitabevi. 2018.
3. Mustafa D. Adli Belge İncelemeleri ve Sahtecilik. Dönmez M, Kaygısız M, Sever H, editör. 1. Baskı, Ankara: Adalet Yayınevi. 2011.
4. Aşıcıoğlu F (Editör), Adli Belge İncelemesi. 1st ed. İstanbul: Beta Basım A.Ş, 2005.
5. Aydın H, Ala T. İşletmelerde Yapılan Çek Hileleri: Ortaya Çıkarılması ve Önlenmesi, *Erzincan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2018;11(1):85-96.

Presentation ID/Sunum No= 76

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Elektriksel Kardiyoversiyon Uygulanan Atriyal Fibrilasyonlu Olgularda Sinüs Ritminin Sağlanması İçin Gereken Kardiyoversiyon Enerjisiyle Sol Atriyum ve Sol Atriyal Apendiks Doku Doppler Bulguları Arasındaki İlişki

Dr. Gülsüm Meral Yılmaz Öztekin¹, Prof.Dr. Cemil Gürgün²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

²Ege Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilimdalı

Özet

Amaç: Çalışmamızda kardiyoversiyon (KV) uygulanacak atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalarda KV başlangıç enerjisinin belirlenmesinde kullanılabilecek sol atriyum (SA) ve sol atriyal apendiks (SAA) doku Doppler görüntüleme (DDG) bulgularını saptamayı ve AF tekrarı ile ilişkili ekokardiyografik değişkenleri tanımlamayı amaçladık. Gereç ve yöntemler: Çalışmaya elektriksel KV yapılan 27 hasta dahil edildi. Hastaların transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile SA çapları, alanı ve hacim indeksi, sağ atriyum çapları, alanı ve hacmi ölçüldü. Doku Doppler görüntülemeye ise atriyal miyokart kasılma hızları değerlendirildi. Transözofajiyal ekokardiyografide ise SAA akım hızları, SAA alanı ve DDG ile SAA duvarının kasılma hızları değerlendirildi. Hastalara 50 J ile başlanarak sinüs ritmi (SR) sağlanana kadar 100 J, 150 J, 200 J bifazik doğru akım KV yapıldı. Kardiyoversiyon ile SR sağlanan hastalar 1. ayda AF tekrarı açısından elektrokardiyografi ile tekrar değerlendirildi. Bulgular: Kardiyoversiyon başarı oranları, 50 J ile %20, 100 J ile % 56,6, 150 J ile %73,3, 200 J ile %90 saptandı. Kardiyoversiyon enerjilerine göre hastalar ≤ 100 J ve >100 J enerjilerde başarılı olunanlar olarak 2 gruba ayrıldığında, yüksek enerji değerlerinde başarılı olunacağını gösteren bulgular olarak SAA septal duvar bazal D3 dalga hızı (p:0,005), SAA dolun hızı (p:0,008), SA anteryor bazal duvar E' hızı (p:0,009), SAA septal duvar orta D3 dalga hızı (p:0,025) saptandı. Takipte hastaların %40,7'sinde (n:11) 1. ayda AF tekrarı saptandı. Atriyal fibrilasyon tekrarını öngören bulgular ise sağ atriyum mediyo-lateral çapının 4,27 cm (p:0,019), apikal dört boşluk görüntülerden SA mediyo-lateral çapının 4,87 cm (p:0,032), SA hacim indeksinin 42,5 ml/m² (p:0,034), SA alanının 22,25 cm² (p:0,043), sağ atriyum hacminin 53 ml (p:0,043) üzerinde olması ve SAA septal duvar bazal D3 dalga hızının 11,95 cm/sn altında olması (p:0,046) olarak belirlendi. Sonuç: Atriyal fibrilasyonda KV uygulanacak hastalarda DDG bulgularının da kullanılması, daha yüksek enerji değerlerine ihtiyaç duyulan hastaların seçiminde yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, kardiyoversiyon, sol atriyum, sol atriyal apendiks, doku Doppler görüntüleme

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF), düzensiz atriyal aktivasyon ve bunun neden olduğu mekanik işlev bozukluğu ile seyreden en sık görülen aritmidir. Ritim bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur. Sıklığı % 0,4 ile %1 arasında değişmekle birlikte yaşla artarak 80 yaşın üzerinde %9'a çıkmaktadır (1,2).

Atriyal fibrilasyon atriyal dokuda miyofibrillerin bozulmuş organizasyonu, miyolizi ve fibrozisi ile karakterize yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içerir (3). Apoptoza bağlı gelişen intertisyel fibrozis, AF başlangıcını tetikleyebilir ve fibröz bantların normal atriyal liflerle yer değiştirmesi iletimdeki heterojeniteden sorumlu olabilir (4).

Doku Doppler görüntüleme (DDG) sayesinde atriyal miyokardın uzunlamasına hareketinin ölçülmesiyle, atriyal fonksiyonları değerlendirilmektedir. Atriyal DDG çalışmasında normal nüfusta septal duvar hızlarının ve atriyal ejeksiyon gücü ile ilişkili olduğu, aynı şekilde mitral anülüsten alınan DDG'de atriyal sistolik hızın sol atriyal fraksiyonel alan ve hacim değişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Sol atriyal duvar orta noktalarından alınan DDG'de miyokardiyal hızlar, "strain" ve "strain rate" ölçümleri AF'li hastalarda düşük olarak saptanmıştır (6).

Atriyal fibrilasyonda ritim kontrolünde sinüs ritminin sağlanması için farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon (KV) uygulanabilir. Ancak farmakolojik KV'nin başarı şansı daha düşüktür (7). Kardiyoversiyon planlanan AF hastalarında başlangıç enerji değerlerinin ne olması gerektiği ile ilgili net veriler yoktur. Kardiyoversiyon başlangıç enerjisinin monofazik 100 J ile başarı oranı %14, 200 J ile %39, 360 J ile %95 olarak saptanmıştır. Başlangıçta 360 J uygulandığında daha etkili sonuç alındığı, uygulanan şok sayısı ve toplam enerji miktarının azaldığı bildirilmiştir (8). Avrupa Kardiyoloji Derneği 2006 yılı AF tedavi kılavuzunda KV için monofazik 100 J uygulanmasının çok düşük düzeyde ve etkisiz kaldığı belirtilerek, bifazik dalga formları kullanılsa bile başlangıçta 200 J ya da daha yüksek bir enerji seçilmesi önerilmiştir (7).

Bu çalışmanın amacı, KV uygulanacak AF olgularında transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofajiyal ekokardiyografide (TÖE) DDG ile değerlendirilen sol atriyum (SA) ve sol atriyal apendiks (SAA) fonksiyonlarının KV'de uygulanacak olan başlangıç enerjisinin saptanmasında belirleyici olup olmadığını göstermek, aynı zamanda AF tekrarlamasında SA ve SAA DDG parametrelerinin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Atriyal fibrilasyon nedeniyle elektriksel KV yapılan ve sinüs ritmi sağlanan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. On iki derivasyonlu elektrokardiyografide (EKG) ile AF varlığı gösterilen, AF süresi 48 saat ile 1 yıl arasında olan ve ritim kontrolü için elektriksel KV planlanan, TÖE'de SA ya da SAA'da trombus saptanmayan hastalar çalışmaya alındı. Kardiyoversiyon öncesi uygun ve etkin antikoagülasyonun sağlanmış olmasına dikkat edildi. Atriyal fibrilasyon süresinin 48 saatten daha az ya da 1 yıldan daha uzun olanlar, 3 hafta içerisinde kardiyak cerrahi ya da akut koroner sendrom öyküsü olanlar, protez kapağı olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, ciddi böbrek ya da kalp yetersizliği olanlar, ciddi elektrolit bozukluğu olanlar, daha önce başarısız KV öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Standart ekokardiyografik değerlendirmeye ek olarak parasternal uzun eksen görüntülerde SA anterior-posterior çapı (D1a), mitral anülüsten geçen düzlemin orta noktasına dik olarak SA süperiyor-inferiyor çapı (D2a) ile parasternal kısa eksen görüntülerden anterior-posterior (D1b) ve süperiyor-inferiyor çapları da (D2b) ölçüldü. Apikal dört ve iki boşluk iki boyutlu görüntülerden süperiyor-inferiyor (sırasıyla, D2c ve D2d) ve mediyo-lateral (sırasıyla, D3a ve D3b) çapları değerlendirildi. Sol atriyum hacmi ve SA hacim indeksi hesaplandı. Apikal dört boşluk görüntülerden planimetrik yöntemle sağ atriyum alanı ve modifiye "Simpson" yöntemi ile hacmi belirlendi, ayrıca sağ atriyum süperiyor-inferiyor çapı ve mediyo-lateral çapları ölçüldü.

Atriyal DDG için apikal dört boşluk görüntülerden SA 5 bölgeye (1: septal duvar bazal, 2: septal duvar orta, 3: apikal 4 boşluk üst duvar, 4: lateral duvar orta, 5: lateral duvar bazal), sağ atriyum 3 bölgeye (6: serbest duvar bazal, 7: serbest duvar orta, 8: üst duvar), apikal iki boşluk görüntülerden ise SA 5 bölgeye (9: posterior duvar bazal, 10: posterior duvar orta, 11: apikal 2 boşluk üst duvar 12: anterior duvar orta, 13: anterior duvar bazal) ayrılarak S ve E' dalgalarının zirve hızları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara KV öncesi SAA ve SA'da trombus varlığını araştırmak için TÖE yapıldı. Sol atriyal apendiksin kasılma fonksiyonunun değerlendirilebilmesi için SAA maksimum ve minimum alanı planimetrik yöntemle ölçüldü. "[(SAA maksimum alanı- SAA minimum alanı)/ SAA maksimum alanı]x100" formülünden SAA alan değişimi (%) hesaplandı. SAA dolum ve boşalım

akımlarının zirve hızları değerlendirildi. Sol atriyal apendiks DDG ile septal duvar bazal-orta, lateral duvar bazal-orta ve tepe noktasından maksimum yukarı dalga D2, aşağı doğru olan dalga ise D3 olmak üzere kaydedildi.

Kardiyoversiyon 12 saatlik açlık sonrası anestezi eşliğinde bifazik defibrilatör ile yoğun bakım koşullarında uygulandı. 50 J ile başlanarak, eğer sinüs ritmi sağlanmadı ise 100 J, 150 J ve 200 J ile defibrilatör kaşıkları antero-lateral pozisyonda iken şok verildi. Eğer 4. şok başarısız ise son şok 200 J anteriyor-posteriyor yerleşimli "patch"ler aracılığı ile verildi. Beş şok ile sinüs ritmi sağlanamadı ise KV işlemi başarısız olarak kabul edilerek işlem sonlandırıldı. Hastalar, AF tekrarı açısından 1. ayda EKG ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde, süreksiz değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Çalışma verilerinin analizinde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, KV grupları değerlendirilirken ikiden fazla gruplar için önce "Kruskal Wallis" testi, daha sonra gruplar arasında farklılık saptanan değerler için ve diğer ikili gruplar için ise "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p<0.05$ düzeyinde anlamlı olarak değerlendirildi. Değişkenler için uygun bir "cut-off" değeri saptamak için "receiver operating" eğrileri (ROC) ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplamaları yapıldı. Korelasyon analizlerinde ise "Spearman (rho)" testi kullanıldı.

Bulgular

Ekokardiyografik Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışma grubuna dahil edilen 27 hastanın 8'i kadın, 19'u erkekti. Hastaların TTE bulguları değerlendirildiğinde; SA anteriyor-posteriyor çapı parasternal uzun eksen iki boyutlu görüntülerde ortalama $4,30\pm 0,49$ cm, süperiyor-inferiyor çapı apikal 4 boşluk görüntülerden $5,67\pm 0,59$ cm, 2 boşluk görüntülerden $5,48\pm 0,61$ cm, mediyo-lateral çapı apikal 4 boşluk görüntülerden $4,46\pm 0,56$ cm, apikal 2 boşluk görüntülerden $4,95\pm 0,59$ cm saptandı. Sol ventrikül (SV) ejeksiyon fraksiyonu ortalama $57,15\pm 8,61$, SA hacmi $84,31\pm 20,32$ ml, SA hacim indeksi $43,65\pm 12,33$ ml/m², sağ atriyum alanı $19,85\pm 4,79$ cm², sağ atriyum hacmi $62,87\pm 25,92$ ml olarak hesaplandı. Transözofajiyal ekokardiyografide SAA alan değişimi ortalama $32,30\pm 11,44$, SAA boşalım hızı $47,03\pm 16,14$ cm/sn ölçüldü.

Hastaların TTE ile atriyal DDG'de zirve sistolik (S) hızlarına bakıldığında SA için en yüksek hız lateral duvar bazalinde ($7,94\pm 2,09$ cm/sn), daha sonra anteriyor duvar bazalinde ($7,93\pm 2,77$ cm/sn) saptandı. Genel olarak SA bazal duvardan alınan DDG kayıtlarında hem sistolik hem de diyastolik (E') hızların daha yüksek olduğu ve bunları orta duvardan alınan kayıtların izlediği, en düşük hızların ise üst duvarda olduğu görüldü. Sol ve sağ atriyum sistolik ve diyastolik hızları karşılaştırıldığında sağ atriyum DDG hızları daha yüksek saptandı. Transözofajiyal ekokardiyografide SAA DDG'de pozitif dalga hızının (D2) septal duvar ortadan alınan kayıtlarda en yüksek ($11,18\pm 3,02$ cm/sn), lateral duvar bazalinde ise en düşük ($8,94\pm 2,95$ cm/sn) olduğu görüldü. Negatif dalga hızları (D3) ise en yüksek septal duvar bazalinde ($12,58\pm 3,53$ cm/sn), en düşük ise lateral duvar bazalinde ($9,75\pm 3,75$ cm/sn) saptandı.

Yapılan korelasyon analizlerinde; SA hacim indeksi, DDG bulgularından lateral duvar bazal E' dalga hızı ($p:0,004$), lateral duvar orta E' dalga hızı ($p:0,018$), septal duvar bazal E' dalga hızı ($p:0,013$), posteriyor duvar bazal E' dalga hızı ($p:0,002$), posteriyor duvar orta E' dalga hızı ($p:0,017$), anteriyor duvar orta E' dalga hızı ($p:0,025$), anteriyor duvar bazal E' dalga hızı ($p:0,017$), SAA alan değişimi ($p:0,039$), SAA boşalım hızı ($p:0,013$), SAA septal duvar bazal D3 dalga hızı ($p:0,045$) ile negatif ilişkili bulundu. Sol atriyum parasternal uzun eksen görüntülerden anteriyor-posteriyor çapı (D1a) ile SA septal duvar orta S dalga hızı ($p:0,032$), posteriyor duvar orta S dalga hızı ($p:0,004$), SV lateral duvar S dalga hızı ($p:0,005$) ve SAA lateral duvar bazal D2 dalga hızı ($p:0,007$) arasında negatif ilişki saptandı. Aynı zamanda D1a'nın SA M-mod çapı ($p:0,001$), D2a ($p:0,039$), D2b ($p:0,031$), D1b ($p:0,005$) ile pozitif ilişkili olduğu görüldü.

Kardiyoversiyon Enerjileri ile Ekokardiyografik Bulguların Karşılaştırılması

Kardiyoversiyon başarı oranları 50 J ile %20 (n:6), 100 J ile % 56,6 (n:17), 150 J ile %73,3 (n:22), 200 J ile %90 (n:27) saptandı. Sinüs ritminin sağlandığı KV enerjilerinin ortalaması 116,67 J (ortanca: 100 J),

kullanılan toplam enerjilerin ortalaması 237,78 J ve uygulanan şok sayısı ortalaması 2,41 (ortanca: 2 şok) olarak hesaplandı.

Hastaları, ≤ 100 J (50 J+100 J) ve >100 J (150 J+200 J) enerji değerlerinde KV sağlananlar olarak gruplara ayırarak analiz ettiğimizde SA çapları, her iki grupta benzerdi. Atriyal fibrilasyon süreleri ilk grupta $60,7 \pm 84,5$ gün, ikinci grupta $144,7 \pm 132,5$ gündü, ancak aradaki fark anlamlı değildi (p:0,073). Sol atriyum alanları (A1 ve A2), SA hacmi ve hacim indeksi, sağ atriyum alanı ve hacmi >100 J enerji gereken hastalarda daha yüksekti ancak aradaki fark anlamlı saptanmadı (Tablo 1).

Transözofajiyal ekokardiyografide, SAA maksimum alanının ve SAA uzunluğunun >100 J enerji gereken hastalarda daha yüksek olduğu görüldü, ancak aradaki fark anlamlı saptanmadı. Ayrıca SAA minimum alanının >100 J enerji gereken hastalarda artmış olduğu, bununla ilişkili olarak SAA alan değişiminin de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu grupta daha düşük olduğu saptandı. Sol atriyal apendiks dolmuş ve boşalım hızları azaldıkça gereken enerji değerinin arttığı görüldü ve SAA dolmuş hızı ile sinüs ritminin sağlandığı enerji değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p: 0,008) (Tablo 1).

Doku Doppler bulgularından SA anteriyör bazal duvar E' (p:0,009), SAA septal duvar bazal D3 (p:0,005) ve SAA septal duvar orta D3 (p:0,025) dalga hızları ile KV enerjileri arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 2).

Kardiyoversiyona başlangıç enerjisi olarak >100 J enerji değerlerinde başladığında başarıyı öngördürücü saptanan bulgular, "cut-off" değerleri, duyarlılık ve özgüllük değerleri şunlardır; SAA septal duvar bazal D3 dalga hızı "cut-off" değeri 11,95 cm/sn, %80 duyarlılık ve %83 özgüllük (ROC eğrisi altında kalan alan=0.82; SE:0,08; %95 CI:0,66-0,99), SAA dolmuş hızı "cut-off" değeri 48 cm/sn, %80 duyarlılık ve %71 özgüllük (ROC eğrisi altında kalan alan=0.81; SE:0,09; %95 CI:0,62-1,00), SA anteriyör duvar bazal E' dalga hızının "cut-off" değeri 11,9 cm/sn, %80 duyarlılık ve %77 özgüllük (ROC eğrisi altında kalan alan=0.80; SE:0,08; %95 CI:0,64-0,97), SAA septal duvar orta D3 dalga hızının "cut-off" değeri 12,4 cm/sn, %70 duyarlılık ve %71 özgüllük (ROC eğrisi altında kalan alan=0.76; SE:0,09; %95 CI:0,56-0,95).

Atriyal Fibrilasyon Tekrarı İle Ekokardiyografik Bulguların Karşılaştırılması

Bir aylık takipte ise hastaların %40,7'sinde (n:11) AF tekrarı saptandı. Atriyal fibrilasyon tekrarı olan hastalar ile 1. ay sonunda sinüs ritminde olan hastalar karşılaştırıldığında; sinüs ritminde kalan hastalarda AF süresi ortalama $45,06 \pm 37,48$ gün iken, AF tekrarı olan grupta ortalama $159,82 \pm 144,96$ gündü (p:0,05).

Atriyal fibrilasyon tekrarı olan hastalar ile sinüs ritminde kalanların ekokardiyografik bulguları karşılaştırıldığında D2a (p:0,046), D3a (p:0,032), sağ atriyum mediyo-lateral çapı (p:0,019), apikal 4 boşluk SA alanı (p:0,043), SA hacmi (p:0,038), SA hacim indeksi (p:0,034), sağ atriyum alanı (p:0,048), sağ atriyum hacmi (p:0,043) artmış saptandı (Tablo 3). Sol atriyum ve sağ atriyum DDG bulgularının AF tekrarı ile ilişkisi değerlendirildiğinde, AF tekrarı olan grup ile sinüs ritminde kalan grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4). SAA DDG de SAA septal duvar bazal D3 dalga hızının AF tekrarı olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p:0,046).

Atriyal fibrilasyon tekrarı öngörme açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan bu bulgular için "cut-off" değerleri hesaplandı. Sağ atriyum mediyo-lateral çapının "cut-off" değeri 4,27 cm, duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %69 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.770; SE:0,094; %95 CI:0,58-0,95), apikal dört boşluk görüntülerden mediyo-lateral çapının (D3a) "cut-off" değeri 4,87 cm, duyarlılığı %63 ve özgüllüğü %94 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.747; SE:0,101; %95 CI:0,54-0,94), SA hacim indeksinin "cut-off" değeri $42,5 \text{ ml/m}^2$, duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %69 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.744; SE:0,108; %95 CI:0,53-0,95), SA hacminin "cut-off" değeri 82,2 ml, duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %75 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.739; SE:0,110; %95 CI:0,52-0,95), apikal dört boşluk görüntülerden SA planimetrik alanının (A1) "cut-off" değeri $22,25 \text{ cm}^2$, duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %75 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.733; SE:0,111; %95 CI:0,51-0,95), sağ atriyum hacminin "cut-off" değeri 53 ml, duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %63 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.733; SE:0,100; %95 CI:0,53-0,92), sol atriyal apendiks septal duvar bazal D3 hızının "cut-off" değeri 11,95 cm/sn, duyarlılığı

%72 ve özgülülüğü %82 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.730; SE:0,106; %95 CI:0,52-0,93), parasternal uzun eksen görüntülerden SA süperiyor-inferiyor çapının (D2a) "cut-off" değeri 5.6 cm, duyarlılığı %72 ve özgülülüğü %69 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.730; SE:0,102; %95 CI:0,52-0,93), sağ atriyum alanının "cut-off" değeri 19,05 cm², duyarlılığı %72 ve özgülülüğü %69 (ROC eğrisi altında kalan alan=0.727; SE:0,100; %95 CI:0,53-0,92) saptandı.

Tartışma

Atriyal fibrilasyonda ritim kontrolü planlanan hastalara uygulanan elektriksel KV, başarı şansının daha yüksek olması ve antiaritmik ilaçların etki sürelerinin geç başlaması, toksisite riski gibi nedenlerle farmakolojik KV'ye tercih edilmektedir. Ancak elektriksel KV'de uygulanan başlangıç enerji değerleri ile ilgili bilgiler net değildir. Hasta özelliklerine göre KV başlangıç enerjisinin ne olacağı belirsizdir. Bu nedenle düşük enerji değerlerinde KV'ye başlamak uygulanan toplam enerjiyi, şok sayısını ve dolayısıyla uygulanan anestezi süresini arttırmaktadır. Çalışmamızdaki DDG bulguları sonuçlarına göre, SA anteriyor duvar bazalinden alınan kayıtlarda E' dalga hızı 11,9 cm/sn altında olan hastalarda ilk şok ile başarı sağlanabilmesi için daha yüksek enerji değerlerinde (>100 J) KV'ye başlanması gerektiği söyleyebiliriz. Aynı şekilde SAA ait DDG bulgularından ise septal duvar bazal D3 dalga hızı 11,95 cm/sn ve orta D3 dalga hızı 12,4 cm/sn altında ise yüksek enerji değerlerinde KV'de başarılı olduğunu gördük. Bu bulgulardan en duyarlı olanı ise SAA septal duvar bazal D3 dalga hızı olarak saptandı. Sonuç olarak KV'ye yüksek enerji değerlerinden başlanması gereken hastaların saptanmasında, DDG bulgularından SA için anteriyor duvar bazalinden alınan E' dalga hızı ve SAA için ise septal duvar bazal D3 dalga hızı kullanılabilir.

Doku Doppler görüntüleme ile atriyal kasılma hızlarına bakıldığında çalışmamızda bazal duvarlarda atriyal DDG hızları daha yüksek, atriyum üst duvarlarında daha düşük olduğu saptandı. Tüm noktalardan alınan DDG karşılaştırıldığında ise en yüksek hızların lateral duvar bazalinde, daha sonra anteriyor duvar bazalinde olduğu görüldü. Sağ atriyum duvarlarına ait DDG hızları ise SA hızlarından daha yüksekti. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde bazal duvarlarda daha yüksek, üst duvarlarda daha düşük değerler saptanmıştır (9). Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada sağ atriyum DDG hızlarının SA'dan daha yüksek olduğu ve SA'da ise en düşük interatriyal septumda olduğu bildirilmiştir (10).

Korelasyon analizlerinde SA parasternal uzun eksen anteriyor-posteriyor çapı arttıkça SA septal duvar orta ve posteriyor duvar orta S dalga hızının azaldığını gördük. Bu, AF'da SA çapı arttıkça atriyal miyokart hareketinin bölgesel olarak azaldığını göstermektedir. Atriyal fibrilasyonda yeniden biçimlenme ile SA çaplarında artış olduğu gibi atriyal miyokart hızında da azalma oluşmaktadır. Ancak bilindiği gibi atriyal yeniden biçimlenme yaygın değil odaklar şeklinde gelişmektedir, bu nedenle farklı duvarlardan kaydedilen DDG'de farklı sonuçlar alınabilmektedir. Ayrıca SA hacim indeksi arttıkça SA duvarlarından özellikle posteriyor ve lateral duvar bazalinden alınan DDG'de E' dalga hızlarının azaldığı saptandı. Bu, sol atriyum hacim indeksi arttıkça, erken diyastolik doluş hızlarının azaldığını yani diyastolik doluşun pasif fazının yani SA rezervuar fonksiyonunun sol atriyum hacminin dolayısıyla hacim indeksinin artması ile giderek bozulduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada mitral anülüsten DDG'de kaydedilen, geç diyastolde oluşan ve atriyal kasılmayı yansıtan A' dalga hızının genel atriyal fonksiyonların değerlendirilmesinde hızlı ve doğru bir parametre olduğu bildirilmiştir. Mitral E ve DDG'de mitral anülüs E' dalga hızının yaşla azaldığı gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda TÖE'de SAA DDG'de pozitif dalga hızının (D2) septal duvar orta kısmından alınan kayıtlarda en yüksek, lateral duvar bazalinde ise en düşük olduğu görüldü. Negatif dalga hızı (D3) ise en yüksek septal duvar bazalinde, en düşük ise lateral duvar bazalinde saptandı. Sol atriyal apendiks duvarlarının DDG ile değerlendirilmesi, dolum ve boşalım hızlarına ek olarak SAA fonksiyonunun değerlendirilmesinde kısmen de olsa kardiyak hemodinamiden etkilenmeyen, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir yeni bir teknik olarak bildirilmiştir (12).

Çalışmamızda KV başarı oranları, 50 J ile %20, 100 J ile % 56,6, 150 J ile %73,3, 200 J ile %90 olup daha önce bildirilen çalışmalardaki başarı oranları ile benzerdi (13,14). Atriyal fibrilasyon süresi 30 günden uzun ise <200 J ile başarı oranı %6,1 iken bu süre 180 günü geçtiğinde başarı oranı %2,2'ye düşmektedir (15). Bu nedenle özellikle uzun süreli AF'de başlangıç enerjisi olarak monofazik 360 J uygulanması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda AF süresi arttıkça KV için gereken enerjinin arttığı ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Elektriksel KV yapılan hastaların yaklaşık %40-60'ında ilk 3 ay içinde, %60-80'inde 1 yıl içinde AF tekrarı görülmektedir (16). Benzer şekilde %40,7'sinde ise 1. ayda AF tekrarı gördük. Atriyal fibrilasyonda KV'den sonra AF tekrarını öngören değişkenler olarak SA çapı, AF süresi, SAA boşalım hızı ve SV fonksiyonları bildirilmiştir (17-19). Bizim çalışmamızda da AF tekrarı olan hastalarda AF süresinin daha uzun olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Yapılan çalışmalarda SA anterior-posterior çapının 4,5 cm üzerinde olmasının AF tekrarını öngördüğü bildirilmiştir (20). Sol atriyum anterior-posterior çapı 6,5 cm üzerinde ise AF tekrarı ile ilişkilendirilirken, 6,5 cm'e kadar böyle bir ilişki saptanmamıştır (20). Bizim çalışmamızda da parasternal uzun ve kısa eksen ile apikal dört ve iki boşluk görüntülerden ölçülen SA çaplarının tümü AF tekrarı olan grupta daha yüksek saptandı. Sonuç olarak, SA çapları arttıkça AF tekrarlama olasılığı artmaktadır. Ancak çalışmamızda SA çaplarından sadece parasternal uzun eksen görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı ve apikal dört boşluk görüntülerden mediyo-lateral çapı ile AF tekrarı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Bu verilerin sonucunda diyebiliriz ki daha önceki çalışmalarda belirtildiği üzere SA'nın sadece anterior-posterior çap artışı değil, parasternal uzun eksen görüntülerden süperiyor-inferiyor ve apikal dört boşluk görüntülerden mediyo-lateral çaplarındaki artış da AF tekrarını öngörmektedir. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, SA apikal dört boşluk görüntülerden ölçülen mediyo-lateral çap kardiyoversiyon başarısını öngördürücü en güçlü parametre olarak gösterilmiş ve 4,2 cm'nin üzerinde olduğu hastalarda kardiyoversiyon başarısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda ise 4,87 cm üzerinde ise AF tekrarının arttığı saptandı. Bu veriler ışığında çalışmamızda SA ile ilgili değişkenlerden apikal dört boşluk görüntülerden ölçülen mediyo-lateral çap, AF tekrarını belirleyen en duyarlı bulgu olarak belirlendi. Bu nedenle SA'nın ön arka düzlemdeki genişlemesi vertebra ve sternum arasındaki yerleşimi nedeniyle kısıtlı olduğundan diğer düzlemlerdeki çap artışları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Atriyum boyutları ve hacmindeki hafif-orta derece artış olan AF'li olguların KV sonrası sinüs ritminde kaldığı bildirilmiştir (22,23). Atriyal fibrilasyon tekrarını öngördürücü olarak saptadığımız SA hacmi ve SA hacim indeksi için saptanan "cut-off" değerler (sırasıyla 82,2 ml ve 42,5 ml/m²) Amerikan Ekokardiyografi Derneği verilerine göre ciddi düzeyde artış olarak tanımlanmaktadır (24). Bu nedenle SA çapları ve hacminde hafif ve orta derecedeki artışlara göre ciddi düzeyde artış varsa KV sonrası AF tekrarlama riski daha yüksektir.

Sol atriyum ile ilgili bulgular yanında sağ atriyum mediyo-lateral çapı 4,27 cm üzerinde, sağ atriyum alanının 19,05 cm² ve sağ atriyum hacminin 53 ml üzerinde olduğu hastalarda AF tekrarlama olasılığının arttığı çalışmamızda görüldü. Bu veriler ışığında sol atriyal genişlemenin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesine ek olarak sağ atriyal fonksiyonlarında hesaba katılması AF tekrarlama riski yüksek hastaların saptanmasında yol gösterici olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda SAA akım hızlarının SA boyutları ve AF süresi ile ilişkili olduğu ve bunlarında sinüs ritminde kalmanın öngördürücüsü olduğu bildirilmiştir (25,26). Sol atriyal apendiks akım hızlarının KV başarısını öngörebildiği, yüksek SAA boşalım ve dolum hızları olanların takiplerinde sinüs ritminde kalış sürelerinin uzamış olduğu görülmüştür (21). Çok merkezli prospektif bir çalışmada SAA boşalım hızının 40 cm/sn altında olması 1 yıl içinde AF tekrarının en önemli belirleyicisi olarak bildirilmiştir (27). Ancak tersine Perez ve arkadaşları, SAA akım hızlarının sinüs ritminde kalmanın belirleyicisi olmadığını bildirmişlerdir (28). Bizim çalışmamızda SAA akımları 1. ayda AF tekrarı olan hastalarda daha düşüktü ve anlamlı farklılık saptanmadı, ancak bu sonuçlar 1. Ayda AF tekrarı bakılarak söylendiğinden uzun süreli takiplerde böyle bir ilişki olabilir. Yine de bu yönden çelişkili veriler olduğundan tek başına SAA akımlarının AF tekrarlama riskini göstermediği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda SAA DDG'de septal duvar bazalinden alınan D3 hızının 11,95 cm/sn altında ise AF tekrarlama olasılığının arttığını saptadık. Bu, AF'de SA gibi SAA'da da yeniden biçimlenmenin bir sonucu olarak bölgesel olarak kasılmanın azalması ile AF tekrarlama olasılığının artacağını gösterebilir.

Sonuç

Kardiyoversiyon planlanan AF'li hastalarda, kardiyoversiyon başlangıç enerjisinin ne olacağı ile ilgili olarak net veriler bulunmamaktadır. Son yıllarda kullanımı artan DDG yöntemlerinden elde edilen SA ve SAA DDG bulguları hastalar için uygun enerji seçiminde kullanılabilir. Çünkü DDG uygulaması kolay,

tekrarlanabilirliği yüksek, kolay erişilebilir, hemen hemen her cihazda bulunabilen, maliyeti artırmayan bir yöntemdir. Ayrıca AF tekrarını öngören ekokardiyografik bulguların tanımlanması, KV sonrası ek tedaviye ihtiyacı olan ya da AF tekrarlama riski çok yüksek ise tedavi planı olarak hız kontrolünün öncelikli tercih olması gereken hastaların saptanmasında yol gösterici olabilir.

Kaynaklar

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and Stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
3. Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-63.
4. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
5. Thomas L, Levett K, Boyd A, et al. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:92-100.
6. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 2005;112:387-95.
7. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.
8. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348-50.
9. Boyd AC, Schiller NB, Ross DL, et al. Segmental atrial contraction in patients restored to sinus rhythm after cardioversion for chronic atrial fibrillation: a colour Doppler tissue imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:12-7.
10. Zhang Q, Kum LC, Lee PW, et al. Effect of age and heart rate on atrial mechanical function assessed by Doppler tissue imaging in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:422-8.
11. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
12. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: Structure, function, and role in the thromboembolism. *Heart* 1999;82:547-54.
13. Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1956-63.
14. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282-7.
15. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, et al. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1498-504.

16. Lundström T, Rydén L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53-9.
- 17- Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, et al. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:193-7.
- 18- Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, et al. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:1065-8.
- 19- Dethy M, Chassat C, Roy C, et al. Doppler echocardiographic predictors of recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Am J Cardiol* 1988;62:723-6.
20. Theodorakis GN, Markionos M, Kouroubetsis CK, et al. Clinical, adrenergic, and heart endocrine measures in chronic atrial fibrillation as predictors of conversion and maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion. *Eur Heart J* 1996;17:550-6.
21. Wang T, Wang M, Fung JW, et al. Atrial strain rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transoesophageal imaging study. *Int J Cardiol* 2007;114:202-9.
22. Silverman DI, Manning WJ. Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:479-86
23. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018-33.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
25. Li YH, Lai LP, Shyu KG, et al. Clinical implications of left atrial appendage flow patterns in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest* 1994;105:748-52.
26. Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, et al. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:944-7.
27. Antonielli E, Pizzuti A, Palinkas A, et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1443-9.
28. Perez Y, Duval AM, Carville C, et al. Is left atrial appendage flow a predictor for outcome of cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation? A transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 1997;134:745-51.

Tablo 1. ≤100 J ve >100 J enerji değerlerinde sinüs ritmi sağlanan hasta gruplarının TTE ve TÖE bulgularının karşılaştırılması

	≤100 J (n:17)	>100 J (n:10)	P
TTE bulguları			
SA çapları (cm)			
M-mod	4,40 ± 0,63	4,41 ± 0,37	0,90
2 D			
D1a	4,32 ± 0,56	4,25 ± 0,36	0,58
D2a	5,64 ± 0,71	5,63 ± 0,68	0,86
D1b	4,45 ± 0,44	4,46 ± 0,30	0,76
D2b	5,55 ± 0,68	5,53 ± 0,83	0,49
D2c	5,57 ± 0,51	5,85 ± 0,70	0,37
D2d	5,37 ± 0,58	5,66 ± 0,64	0,22
D3a	4,40 ± 0,56	4,53 ± 0,57	0,42
D3b	4,84 ± 0,65	5,13 ± 0,46	0,40
Sağ atr. çapları (cm)			
S-İ	5,10 ± 0,51	5,28 ± 0,90	0,90
M-L	4,09 ± 0,54	4,58 ± 0,76	0,09
SV-EF (%)	57,92 ± 5,91	55,84 ± 12,22	0,68
SA alanı (A1) (cm ²)	21,58 ± 3,86	23,94 ± 4,90	0,32
SA alanı (A2) (cm ²)	23,08 ± 4,40	25,16 ± 2,50	0,11
SA hacmi (ml)	79,69 ± 19,87	92,15 ± 19,57	0,17
SA-Hİ (ml/m ²)	40,24 ± 9,48	49,44 ± 14,84	0,14
Sağ atrium alanı (cm ²)	18,75 ± 3,42	21,72 ± 6,27	0,22
Sağ atrium hacmi (ml)	56,40 ± 17,52	73,88 ± 34,36	0,16
TÖE bulguları			
SAA maksimum alanı(cm ²)	4,50 ± 1,88	4,24 ± 1,33	0,84
SAA minimum alanı(cm ²)	3,14 ± 1,82	2,95 ± 1,15	0,92
SAA uzunluk (cm)	4,07 ± 0,93	4,05 ± 0,65	0,88
SAA alan değişimi (%)	32,71 ± 12,47	31,60 ± 10,03	0,51
SAA hacmi(ml)	4,82 ± 3,48	4,12 ± 1,66	0,98
Dolum hızı (cm/sn)	63,54 ± 18,98	42,43 ± 22,31	0,008
Boşalım hızı (cm/sn)	50,89 ± 14,13	40,46 ± 17,93	0,08

TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofajiyal ekokardiyografi, SA: sol atriyum, D1a: parasternal uzun eksen görüntülerden anterior-posterior çapı, D2a: parasternal uzun eksen görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı, D1b: parasternal kısa eksen görüntülerden anterior-posterior çapı, D2b: parasternal kısa eksen görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı, D2c: apikal dört boşluk görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı, D2d: apikal iki boşluk görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı,

D3a: apikal dört boşluk görüntülerden mediyo-lateral çapı, D3b: apikal iki boşluk görüntülerden mediyo-lateral çapı, S-İ: sağ atriyum süperiyor-inferiyor çapı M-L: sağ atriyum mediyo-lateral çapı, SV-EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, A1: sol atriyum apikal dört boşluk planimetrik alanı, A2: sol atriyum apikal iki boşluk planimetrik alanı, SA-Hİ: sol atriyum hacim indeksi, SAA: sol atriyal apendiks

Tablo 2. ≤ 100 J ve >100 J enerji değerlerinde sinüs ritmi sağlanan hastaların TTE ile değerlendirilen SA ve sağ atriyum DDG, TÖE ile değerlendirilen SAA DDG bulgularının karşılaştırılması

Atriyal DDG (cm/sn)	≤ 100 J (n:17)	>100 J üstü (n:10)	P
Lateral			
Bazal S	7,87 ± 1,56	8,07 ± 2,88	0,66
E'	13,60 ± 3,46	12,31 ± 3,03	0,13
Orta S	5,87 ± 0,85	6,83 ± 2,19	0,29
E'	10,50 ± 2,86	9,45 ± 3,39	0,40
Üst (4 boşluk)			
S	4,32 ± 1,11	4,57 ± 2,08	1,00
E'	4,51 ± 1,77	4,32 ± 0,87	0,70
Septal			
Bazal S	6,15 ± 0,97	6,31 ± 1,28	0,72
E'	9,64 ± 2,28	9,26 ± 1,35	0,36
Orta S	6,06 ± 1,01	6,21 ± 1,30	0,94
E'	7,94 ± 2,19	7,93 ± 1,92	0,94
Posteriyor			
Bazal S	7,04 ± 1,65	8,05 ± 2,73	0,53
E'	11,69 ± 3,16	10,98 ± 2,00	0,66
Orta S	6,25 ± 1,37	6,42 ± 1,46	0,86
E'	7,73 ± 2,27	7,72 ± 1,78	1,00
Üst (2 boşluk)			
S	4,00 ± 1,29	4,85 ± 1,74	0,13
E'	3,81 ± 1,46	4,35 ± 0,83	0,10
Anteriyor			
Bazal S	7,42 ± 1,54	8,79 ± 4,07	0,45
E'	14,35 ± 3,70	10,66 ± 2,32	0,009
Orta S	6,30 ± 1,13	6,36 ± 1,59	0,92
E'	8,40 ± 3,58	7,83 ± 2,68	0,88
Sağ atriyum serbest			
Bazal S	9,18 ± 3,46	11,19 ± 2,98	0,08
E'	14,61 ± 3,83	15,08 ± 4,15	0,31

Orta S	7,98 ± 2,85	8,54 ± 2,54	0,37
E'	9,81 ± 4,21	11,05 ± 3,69	0,24
Sağ atriyum üst			
S	5,41 ± 1,86	6,06 ± 3,29	1,00
E'	5,91 ± 2,04	6,03 ± 2,97	0,74
<hr/>			
SAA DDG(cm/sn)			
<hr/>			
Septal			
Bazal D2	10,86 ± 2,45	10,32 ± 1,60	0,46
D3	13,89 ± 3,60	10,35 ± 2,06	0,005
Orta D2	11,86 ± 2,94	10,03 ± 2,94	0,16
D3	14,08 ± 3,81	10,01 ± 4,04	0,025
Lateral			
Bazal D2	9,07 ± 3,49	8,71 ± 1,86	0,92
D3	10,11 ± 3,88	9,14 ± 3,61	0,84
Orta D2	10,20 ± 3,28	11,66 ± 3,27	0,31
D3	12,90 ± 3,89	11,50 ± 3,98	0,39
Tepe			
D2	10,98 ± 3,67	11,16 ± 3,80	0,88
D3	12,98 ± 4,81	11,01 ± 5,79	0,20

SA: sol atriyum, SAA: sol atriyal apendiks, TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofajiyal ekokardiyografi, DDG: doku doppler görüntüleme.

Tablo 3. Birinci ay sonunda AF tekrarı olan ve sinüs ritminde kalan hastaların TTE bulgularının karşılaştırılması

	SR (n:16)			AF (n:11)			P
	Maks.	Min.	Ort.	Maks.	Min.	Ort.	
SA çapları (cm)							
M-mod	5,85	3,23	4,38	5,30	3,50	4,43	0,67
2 D							
D1a	5,60	3,02	4,28	5,00	3,60	4,32	0,82
D2a	6,52	4,23	5,38	7,00	5,09	6,00	0,046
D1b	5,46	3,53	4,45	4,83	3,90	4,47	0,69
D2b	6,73	3,69	5,41	7,30	4,40	5,73	0,36
D2c	6,39	4,61	5,54	7,46	4,82	5,86	0,23
D2d	6,70	4,70	5,37	6,83	4,86	5,64	0,15
D3a	5,35	3,60	4,25	5,36	4,00	4,76	0,032
D3b	6,45	4,09	4,82	5,95	3,67	5,14	0,09
Sağ atr. çapları (cm)							
S-İ	5,89	4,39	5,09	7,41	4,30	5,28	0,94
M-L	4,90	3,30	4,01	5,90	3,6	4,65	0,019
SV-SSÇ (cm)	3,80	2,50	3,19	3,90	2,45	3,15	0,86
SV-DSÇ (cm)	5,20	4,24	4,69	5,80	4,00	4,77	0,96
SV-DSH (ml)	92,60	30,70	67,21	134	43,4	70,61	0,65
SV-SSH (ml)	63,70	19,80	33,19	47	14,4	29,95	0,73
SV-EF (%)	69	28	56,11	76	50	58,66	0,76
E/E'	13,78	4,28	7,57	12,54	5,69	7,38	0,79
SA alanı (A1)(cm ²)	27,20	15,20	20,96	35,90	16,60	24,62	0,043
SA alanı (A2)(cm ²)	33,30	17,40	23,15	29,10	17,70	24,88	0,18
SA hacmi (ml)	108,80	52,10	77,41	131,50	51,20	94,34	0,038
SA-Hİ (ml/m ²)	51,50	26,90	39,25	81,17	29,30	50,05	0,034
Sağ atr. alanı(cm ²)	23,70	13,70	18,31	37,70	15	22,09	0,048
Sağ atr.hacmi (ml)	81,70	32,70	54,31	161	38,8	75,32	0,043

D1a: parasternal uzun eksen görüntülerden anterior-posterior çapı, D2a: parasternal uzun eksen görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı, D1b: parasternal kısa eksen görüntülerden anterior-posterior çapı, D2b: parasternal kısa eksen görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı, D2c: apikal dört boşluk görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı, D2d: apikal iki boşluk görüntülerden süperiyor-inferiyor çapı, D3a: apikal dört boşluk görüntülerden mediyo-lateral çapı, D3b: apikal iki boşluk görüntülerden mediyo-lateral çapı, S-İ: sağ atriyum süperiyor-inferiyor çapı M-L: sağ atriyum mediyo-lateral çapı, SV-SSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, SV-DSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SV-DSH: sol ventrikül diyastol sonu hacmi, SV-SSH: sol ventrikül sistol sonu hacmi, SV-EF:sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, A1: sol atriyum apikal dört boşluk planimetrik alanı, A2: sol atriyum apikal iki boşluk planimetrik alanı, SA-Hİ: sol atriyum hacim indeksi.

Tablo 4. Birinci ay sonunda AF tekrarı olan ve sinüs ritminde kalan hastaların SA, sağ atriyum ve SAA DDG bulgularının karşılaştırılması

Atriyal DDG (cm/sn)	S dalga hızı			E' dalga hızı		
	SR (n:16)	AF (n:11)	P	SR (n:16)	AF (n:11)	P
Lateral						
Bazal	8,02 ± 1,56	7,82 ± 2,77	0,2	13,76 ± 3,78	12,19 ± 2,32	0,18
Orta	6,32 ± 1,13	6,08 ± 2,02	8 0,2	10,60 ± 3,18	9,40 ± 2,84	0,36
Üst (4 boşluk)	4,17 ± 1,00	4,77 ± 2,04	3 4	4,45 ± 1,82	4,43 ± 0,89	0,38
Septal						
Bazal	6,06 ± 0,94	6,43 ± 1,26	0,3	9,78 ± 2,29	9,08 ± 1,37	0,26
Orta	5,93 ± 1,05	6,38 ± 1,17	0 0,2	8,18 ± 2,36	7,59 ± 1,57	0,65
Posteriyor						
Bazal	7,18 ± 2,08	7,76 ± 2,24	0,7	11,54 ± 2,86	11,25 ± 2,75	0,92
Orta	6,24 ± 1,04	6,42 ± 1,81	4 0,8	8,02 ± 2,38	7,30 ± 1,52	0,42
Üst (2 boşluk)	4,17 ± 1,16	4,53 ± 1,93	4 0,8	3,84 ± 1,44	4,27 ± 0,99	0,31
Anteriyor						
Bazal	7,27 ± 1,38	8,88 ± 3,92	0,3	14,29 ± 3,72	11,08 ± 2,80	0,057
Orta	6,29 ± 1,12	6,36 ± 1,57	1 0,8	9,03 ± 3,62	6,96 ± 2,17	0,09
Sağ atriyum serbest						
Bazal	9,59 ± 3,56	10,41 ± 3,20	0,5	14,33 ± 4,43	15,45 ± 2,98	0,28
Orta	8,21 ± 2,94	8,16 ± 2,46	2 0,9	9,98 ± 4,49	10,70 ± 3,33	0,30
Sağ atriyum üst	4,88 ± 1,40	6,76 ± 3,21	0,0	5,58 ± 1,99	6,51 ± 2,85	0,34
SAA DDG (cm/sn)						
	D2 dalga hızı			D3 dalga hızı		
	SR (n:16)	AF (n:11)	P	SR (n:16)	AF (n:11)	P
Septal						
Bazal	10,92 ± 2,19	10,28 ± 2,16	0,5	13,45 ± 3,38	11,33 ± 3,51	0,046
Orta	11,92 ± 3,02	10,11 ± 2,80	2 0,1	12,92 ± 3,74	12,07 ± 5,19	0,55
Lateral						
Bazal	8,80 ± 3,08	9,14 ± 2,90	0,9	10,12 ± 3,40	9,21 ± 4,32	0,505
Orta	10,49 ± 3,48	11,10 ± 3,11	2 0,8	12,45 ± 3,81	12,27 ± 4,22	0,84
Tepe	11,62 ± 4,18	10,22 ± 2,65	2 0,3	13,29 ± 5,39	10,74 ± 4,66	0,19

SA: sol atriyum, SAA: sol atriyal apendiks, TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofajiyal ekokardiyografi, DDG: doku doppler görüntüleme

Presentation ID/Sunum No= 89

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Non Steroidal Aromataz İnhibitörü Kullandıktan Sonra Hiperlipidemi Gelişen Bir Meme Kanseri Hasta Olgusu

Exp. Dr. Meral Sayın¹

¹S.B. Ankara Eğit. Ve Araş. Hastanesi

Giriş ve Genel Bilgiler:

SS, 43 Yaşında, kadın hasta, premenapoze, 2 çocuklu,

Haziran 2015 yılında sağ meme Modifiye Radikal Mastektomi+Aksiler Diseksiyon yapılan hasta ardından 6 kür TAC (taxotere+adriablastina+siklofosfamid) aldı. Aralık 2015-Ocak 2016 yılları arasında Radyoterapi aldı. Hasta premenapoze ve ER(+),PR(+) olduğu için hastaya şubat 2016 yılında Tamoksifen başlandı. Nisan 2017 yılında hastada endometrial kanamalar nedeniyle kadın doğum konsültasyonu istendi. Kadın doğum bölümü endometrial kalınlaşma tanısıyla hastaya TAH+BSO yapılma kararı alındı. Hastaya TAH+BSO sonrası tamoksifen ilacı değiştirilerek Letrazol başlandı.

(Mayıs 2017). Bulgular: Hastanın preop, Tmx kullanımı, Letrazol kullanımı başlangıcı,

Letrazol kullanımı 1,5 yıl sonuçları ve Antihiperlipidemik (fenofibrate) ilaç kullanımı sonrası kan lipit düzeyleri aşağıdadır.

- 1.preop Kan lipit düzeyleri Haziran 2015
- 2.Tamoksifen kullanımı sırasında kan lipit düzeyleri Haziran 2016
- 3.Letrazol kullanımı 1. ay kan lipit düzeyleri Haziran 2017
- 4.Letrazol kullanımı 13. ay kan lipit düzeyleri Haziran 2018
- 5.Letrazol kullanımı 17. ay kan lipit düzeyleri Ekim 2018
- 6.antihiperlipidemik (Fenofibrate) ilaç başlandıktan 1. ay sonu kan lipit düzeyleri Aralık 2018

TABLO 1.

	1	2	3	4	5	6
	Haziran 2015	Haziran 2016	Haziran 2017	Haziran 2018	Ekim2018	Aralık 2018
HDL	45	42	41	46	42	53
LDL	77	61	170	600	Hesaplanamadı	108
KOLESTEROL	94	83	275	307	380	201
TG	171	150	358	829	1004	203

Hastanın Kan lipit düzeylerinde artış saptanması nedeniyle önce dahiliye bölümü tarafından diyet önerildi. Ancak diyete rağmen hastanın kan lipit seviyeleri yükseldiği için hastaya anti lipit ve kolesterol ilaçları başlandı. Hasta bu ilaçları kullandığı süre boyunca lipit seviyelerinin normale indiği gözlenirken ilaçların kesilmesiyle tekrar seviyelerin arttığı gözlemlendi.

Tartışma:

Yapılan çalışmalarda Letrazol, açlık serum lipit düzeylerini yükseltmemiş, çalışmaya katılan hastaların hastalarda serum kolesterol düzeylerinde tamoksifenin ardından yükselmesine karşın letrazolle tedavi grubunda hiperkolesterolemi bakımından hiçbir fark gözlenmediği belirtilmiştir.(p:0,79)(1,4,5) Bir çalışmada da Letrazolün lipit düzeylerinden sadece LDL düzeylerinde anlamlı bir artış saptandığı bildirilmiştir.(3)

NCIC CTG MA.17 lipit alt çalışmasının yayımlanan sonuçlarına göre, en az 5 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisinden sonra 36 aya varan letrazol tedavisi uygulanan menapoz sonrası dönemdeki meme kanserli kadınlarda lipit profilinde önemli bir bozulmaya neden olmaz.(6)

Letrazolün toplam kolesterol veya düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri üzerinde hiçbir etkisi bulunmazken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerinde anlamlılık düzeyine (p:0,08) ulaşmayan hafif bir yükselme eğilimi gözlenmiştir.(7)

MA.17'nin lipit alt çalışmasında da, letrazolün, meme kanserli menapoz sonrası dönemdeki kadınlarda plasebo uygulamasıyla karşılaştırıldığında lipit düzeyleri üzerinde zararlı hiçbir etkisi üzerinde etkilerinin tam anlamıyla anlayabilmek için daha çok çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanıyor.(2)

Sonuç ve Özet:

Bu tip aromataz inhibitörü başlanması planlanan hastalarda kan lipit düzeylerinin yükseleceği hakkında hasta uyarılıp, sıkı bir diyetle başlanmalı. Diyete cevap vermeyen kolesterol ve TG yüksekliğinde ise antihiperlipoproteinemik ve antihiperkolestrolemik ilaçlarının başlanması uygun olabilir. Literatürde hiç hiperlipidemi yüzünden aromataz inhibitörlerinin kesildiğinden bahsedilmiyor ancak bu da bir seçenek olabilir. Hastanın aromataz inhibitörü kesilerek tamoksifen veya steroid bir aromataz inhibitörüne (örn.exemestan gibi) geçilebilir.

Referanslar:

1: Pritchard KI, Goss PE, Shepherd .L. The Extended adjuvant NCIC CTG MA.17 trials: initial and rerandomization studies. Breast. 2006 Feb;15 Suppl 1:S14-20.

2: Monnier A. The evolving role of letrazole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98. Breast. 2006 Feb;15 Suppl 1:S21-29

3. M.S. Elisaf, E.Th. Bairaktari, C. Nicolaidis, B. Kakaidi, et al. Effect of letrazole on the lipid profile in postmenopausal women with breast cancer. European Journal of cancer 37 (2001) 1510-1513.

4. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 Randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22

5. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17 *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271

6. Wason KM, Goss PE, Pritchard PH, et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17 L). *Ann Oncol* 2005;16:707-715

7. Harper-Wynne C, Ross G, Sacks N, et al. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on normal breast epithelial cell proliferation and metabolic indices in postmenopausal women: a pilot study for breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:614-21

8. Heshmati HM; Khosla S, Robins SP, O'Fallon WM, Melton III LJ, Riggs BL. Role of low levels of endogenous estrogens in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17:172-178

Presentation ID/Sunum No= 95

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Preterm Erken Membran Ruptürü Olan Anne Bebeklerinin Kısa Dönem Sonuçları

Fatma Çakmak Çelik

Dr. Öğr. Üyesi. Neonatoloji Uzmanı, Medistate Kavacık Hastanesi, Bahçeşehir Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD, İstanbul, Türkiye

Özet

Preterm erken membran ruptürü (EMR) gebeliklerin %3-4'ünde görülür. Preterm EMR neonatal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Erken gebelik haftalarında neonatal mortalite sebebi iken yaşayan infantlarda respiratuvar distress sendromu, intraventriküler kanama gibi morbiditelerle ilişkilidir. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlediğimiz preterm erken membran ruptürü olan anne bebeklerinin kısa dönem sonuçlarının analizinin yapılması amaçlandı. Ünitemizde 20/11/2016-20/11/2020 tarihleri arasında takip ettiğimiz 54 preterm EMR'li anne bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bebeklerin demografik özellikleri, solunum sorunları, metabolik sorunlar, maternal sorunlar gibi veriler hasta dosyalarından kaydedildi. İstatistiksel analiz SPSS 25 programı ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi. Bebeklerin 34(%63)'ü hastanemizde doğmuştu. 31(%57,4)'u erkekti. 7(%13) bebek spontan vajinal yol ile doğmuştu. Ortalama gebelik haftası $30,8\pm 3,9$ hafta olup ortalama doğum ağırlığı $1713,3\pm 734,3$ gr idi. Dört (%7,4) bebek prematürelite sorunları nedeniyle kaybedildi. Ortalama anne yaşı $30,4\pm 4,6$ yılı. 13(%24) bebek çoğul gebelik sonucu doğmuştu. IVF gebelik sıklığı 11(%20,4) idi. Plasenta previa 1(%1,9), ablasyo plasenta 1(%1,9), preeklampsi 2(%3,7), oligohidramniyoz 23(%42,6), gestasyonel diyabetes mellitus 4(%7,4) annede vardı. Respiratuvar distress sendromu en sık solunumsal sorun olup 27(%50) bebekte, yenidoğanın geçici takipnesi 24(%44,4), prematüre retinopatisi 13(%24,1), patent duktus arteriozus 17(%31,5), intrakranial kanama 11(%20,4), bronkopulmoner displazi 12(%22,2), polisitemi 3(%5,6), hipoglisemi 2(%3,7), fototerapi gerektiren indirekt hiperbilirubinemi 3(%5,6) bebekte görüldü. Hastanede yatış süresi ortalama $41,1\pm 50$ (Median:25) gün idi. Preterm EMR'li anne bebeklerinde prematüritelik sorunları sık görülür. İyi perinatal takip ile perinatal morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: infant, morbidite, mortalite, preterm erken membran ruptürü

Short Term Outcomes of Infants Born to Mothers with Preterm Premature Rupture of Membranes

Abstract

Preterm premature rupture of membranes (PROM) occurs in 3-4% of pregnancies. Preterm PROM is one of the important causes of neonatal morbidity and mortality. While it is a cause of neonatal mortality in the early weeks of gestation, it is associated with morbidities such as respiratory distress syndrome and intraventricular bleeding in living infants. We aimed to analyze short-term results of infants of mothers with preterm premature rupture of membranes followed in our neonatal intensive care unit. Files of 54 babies born to mothers with preterm PROM mothers who were followed in our unit between 20/11/2016-20/11/2020 were retrospectively analyzed. Demographic characteristics of the babies, respiratory problems, metabolic problems, maternal problems were recorded from the patient files. Statistical analysis was done with SPSS 25 program. Results were evaluated at the significance level of $p < 0.05$, within a 95% confidence interval. 34(63%) of babies were born in our hospital. 31(57.4%) were male. 7(13%) babies were born via spontaneous vaginal route. Mean gestational week, mean birth weight were 30.8 ± 3.9 weeks and 1713.3 ± 734.3 gr, respectively. Four (7.4%) babies were died because of prematurity problems. Mean maternal age was 30.4 ± 4.6 years. 13 (24%) babies were born as a result of multiple pregnancies. IVF pregnancy frequency was 11(20.4%). Rate of placenta previa was 1(1.9%), ablation placenta was 1(1.9%), preeclampsia was 2(3.7%), oligohydramnios was 23(42.6%), gestational diabetes mellitus was 4(7.4%). Respiratory distress syndrome is the most common respiratory problem with frequency of 27(50%). Rate of transient tachypnea of the newborn was 24(44.4%), retinopathy of premature was 13(24.1%), patent ductus arteriosus was 17(31.5%), intracranial hemorrhage was 11(20.4%), bronchopulmonary dysplasia in 12(22.2%), polycythemia 3(5.6%), hypoglycemia 2(3.7%), and indirect hyperbilirubinemia requiring phototherapy was 3(5.6%). The average length of stay in the hospital was 41.1 ± 50 (Median: 25) days. Prematurity problems are common in babies of mothers with preterm PROM. Perinatal morbidity and mortality can be reduced with good perinatal care.

Keywords: infant, morbidity, mortality, preterm premature rupture of membranes

Giriş

Preterm erken membran ruptürü (EMR), 37. Gebelik haftasından önce fetal membranların ruptürü olarak tanımlanır. Preterm erken membran ruptürü gebeliklerin %3-4'ünde görülür ve preterm doğumların %40-50'sinden sorumludur (1,2). Preterm EMR neonatal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Membran ruptüre olduğu zaman yenidoğan için enfeksiyon riski artar. Uzun süreli oligohidramniyoz da eşlik ederse akciğer gelişimi başta olmak üzere fetal gelişim kötü etkilenebilir (3). Erken gebelik haftalarında neonatal mortalite sebebi iken yaşayan infantlarda respiratuvar distress sendromu, intraventriküler kanama gibi morbiditelerle ilişkilidir (4,5).

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlediğimiz preterm erken membran ruptürü olan anne bebeklerinin kısa dönem sonuçlarının analizinin yapılması amaçlandı.

Method

Ünitemizde 20/11/2016-20/11/2020 tarihleri arasında takip ettiğimiz 54 preterm EMR'li anne bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bebeklerin demografik özellikleri, solunum sorunları, metabolik sorunlar, maternal sorunlar gibi veriler hasta dosyalarından kaydedildi. İstatistiksel analiz SPSS 25 programı ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

Bulgular

Bebeklerin 34(%63)'ü hastanemizde doğmuştu. 31(%57,4)'u erkekti. 7(%13) bebek spontan vajinal yol ile doğmuştu. Ortalama gebelik haftası $30,8 \pm 3,9$ hafta olup ortalama doğum ağırlığı $1713,3 \pm 734,3$ gr idi. Dört (%7,4) bebek prematürelilik sorunları nedeniyle kaybedildi. Ortalama anne yaşı $30,4 \pm 4,6$ yıldır. 13(%24) bebek çoğul gebelik sonucu doğmuştu. IVF gebelik sıklığı 11(%20,4) idi. Plasenta previa 1(%1,9), ablasyo plasenta 1(%1,9), preeklempsi 2(%3,7), oligohidramniyoz 23(%42,6), gestasyonel diyabetes mellitus 4(%7,4) annede vardı. Respiratuvar distress sendromu en sık solunumsal sorun olup

27(%50) bebekte, yenidoğanın geçici takipnesi 24(%44,4), prematüre retinopatisi 13(%24,1), patent duktus arteriozus 17(%31,5), intrakranial kanama 11(%20,4), bronkopulmoner displazi 12(%22,2), polisitemi 3(%5,6), hipoglisemi 2(%3,7), fototerapi gerektiren indirekt hiperbilirubinemi 3(%5,6) bebekte görüldü. Bir bebekte 1(%1,9) E.Coli'ye bağlı erken neonatal sepsis vardı. Hastanede yatış süresi ortalama 41,1±50 (Median:25) gün idi. Kaybedilen dört hasta <750 g doğum ağırlığında olup prematürelilik sorunlarından kaybedildi.

Tablo 1:Bebek ve annelerin demografik özellikleri

	Ortalama±standart sapma (min-maks)
Doğum ağırlığı (gr)(ort±std sapma)	1713,3±734,3(590-3170)
Boy (cm)(ort±std sapma)	41,6±5,9 (28,0-52,5)
Baş Çevresi (cm)(ort±std sapma)	28,7± 4,1 (21,0-36,0)
Gebelik Haftası (hafta)(ort±std sapma)	30,8 ±3,9(23-36)
Anne Yaşı (ort±std sapma)	30,4±4,6(20-43)
Anne VKI (ort±std sapma)	26,7±4,5(19,7-35,6)
Hastanede yatış günü (ort±std sapma)(median)	41,1±50(1-291)(25)
	n(sayı) (%)
İn-vitro fertilizasyon	11 (20,4)
Ovülasyon indüksiyonu	0 (0)
İntrauterin inseminasyon	2(53,7)
Antenatal steroid uygulanması	39(72,2)
Çoğul gebelik	13(24,1)
Hastanemizde doğan/Dış merkezde doğan	34/20(63/37)
AGA/LGA/SGA	53/1/0(98,1/1,9/0)
Doğum şekli SVY/SD	7/47(13/87)
Cinsiyet Kız/Erkek	23/31 (42,6/57,4)

Not: **AGA**:Gebelik haftasına uygun, **LGA**:Gebelik haftasından büyük, **SGA**:Gebelik haftasından küçük, **VKI**:Vücut Kitle İndeksi, **SVY**:Spontan Vajina Yol, **SD**:Sezaryen Doğum.

Tablo 2:Bebeklerin maternal Sorunları

	n(sayı)(%)
Gestasyonel diyabetes mellitus	4(7,4)
Ablasyo plasenta	1(1,9)
Plasenta Previa	1(1,9)
Preeklampsi	2(3,7)
Oligohidramniyoz	23(42,6)

Tablo 3:Tüm bebeklerin takip tanıları

	n(sayı) %
Doğumda resüsitasyon ihtiyacı	30(55,6)
Tüm izlem boyunca entübasyon ihtiyacı olması	31(57,4)
Yenidoğanın geçici takipnesi	24(44,5)
Respiratuvar distress sendromu	27(50)
Hipoglisemi	2(3,7)
Prematüre retinopatisi	13(24,1)
İntrakraniyal kanama	11(20,4)
Bronkopulmoner displazi	12(22,2)
polisitemi	3(5,6)
Fototerapi gerektiren sarılık	3(5,6)
Beslenme yetersizliği	1(1,9)
Kültür pozitif sepsis	12(22,2)
Vitamin D eksikliği	2(3,7)
Eksitus	4(7,4)

Sonuç

Preterm EMR'li anne bebeklerinde prematüritelik sorunları sık görülür. İyi perinatal takip ile perinatal morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. Lancet. 1980; 1(8161):192–194. [PubMed: 6101643]
2. Mercer BM, Crouse DT, Goldenberg RL, et al. The antibiotic treatment of PPROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012; 206(2)
3. Ladella S, Lee D, Abbasi F, Morgan B. The effects of oligohydramnios on perinatal outcomes after preterm premature rupture of membranes. Perinatal Journal. 2021;29(1):27-32.
4. Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, MacKendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(1):183–7.
5. Nourse CB, Steer PA. Perinatal outcome following conservative management of midtrimester pre-labour rupture of the membranes. J Paediatr Child Health. 1997;33(2):125–30.

Presentation ID/Sunum No= 101

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Akciğer Kanserinde Deri Bulguları

Exp.Dr. Reyhan Çetinkaya ¹, Prof. Dr. Ayşe Kavak ²

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği
² Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Akciğer kanserinde deri bulguları araştırıldı. **Giriş:** Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen kanser türüdür ve sıklığı giderek artmaktadır. Daha önce bu konuda yapılan çalışma sayısının oldukça az olması, deri bulgularının tespitinin kolay ve hastalık hakkında önemli ipuçları sağlayabilmesi nedeniyle tanı, tedavi, takip ve prognoz açısından yararlı olabilecek deri bulguları araştırıldı. **Gereç ve yöntem:** 45 hasta ve 45 kontrol grubunda yapılan karşılaştırmalı çalışmada, mevcut tüm deri bulguları tek bir araştırmacı tarafından, klinik ve gereğinde deri biyopsisi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Vaka grubunda çomak parmak bulgusu % 36.4, akantozis nigrikans % 6.8, anagen effluvium % 18.2, kutane metastaz % 2.2 oranında bulundu. Kontrol grubunda akantozis nigrikans, anagen effluvium, kutane metastaz olgusu olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Çomak parmak bulgusunun hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, çomak parmak olgularının, kanserli hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. Skin tag %57.8 ve hemanjiom % 79.9 bulguları kontrol grubunda artmış bulundu. Diğer deri bulguları açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı. **Sonuç:** Bu çalışmada, akciğer kanserine spesifik bir deri bulgusu saptanmamakla birlikte, başka hastalıklarla da birlikteliği iyi bilinen çomak parmak bulgusunun, hastalarımızda anlamlı artışı gözlemlendi. Bu nedenle, spesifik olmasa da, çomak parmak bulgusu varlığında akciğer kanserinin hatırlanması gerekliliği düşünüldü. Hasta muayenesi sırasında tespit edilen, fakat malignite ile ilişkisi gösterilememiş, androjenetik alopesi, seboreik dermatit, epidermoid kist, solar elastoz, solar lentigo, eritrazma, kserosis bulgularının vaka-kontrol grubunda yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Malignite deri, akciğer kanseri deri bulguları, paraneoplastik deri lezyonları, deri metastazı.

Skin Findings In Lung Cancer

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the skin findings of lung cancer. **Background:** Lung cancer is the most common cancer type in our country as it is in the world and it's incidence is increasing every other day. As skin findings can easily be detected and there are only a few study in lung

cancer about this topic, we searched skin findings which could provide some useful clues for early diagnosis, treatment options, follow up and prognosis in lung cancer. Material and methods: 45 lung cancer patients and 45 control subjects were included in this study. Skin findings were evaluated by the same dermatologist clinically. Biopsy was performed in any suspicion.. Results: 36.4 % of these patients had digital clubbing, 6.8 % acanthosis nigricans, 18.2 % anagen effluvium, 2.2 % cutaneous metastases. No acanthosis nigricans, anagen effluvium, cutaneous metastases patient was found in the control group, thus comparison could not be performed. The rate of digital clubbing in cancer patients were significantly higher compared to control group. Skin tag 57.8 % and hemangioma 79.9 % rates in control group were higher than the patients. There were no statistical significance for other skin findings between patient and control groups. Conclusion: No spesific cutaneous finding of lung cancer was found in our study. However, clubbing sign which is seen in other many diseases showed a significant increase in lung cancer patients. We thus suggest that one should not ignore a lung cancer possibility in the presence of clubbing even though it is not a spesific sign. There were no statistically significant difference between patient and control groups for other skin findings that are detected during dermatological examination but not related with malignancy like androgenetic alopecia, seborrheic dermatitis, epidermoid cyst, solar elastosis, solar lentigo, erythrasma, xerosis.

Keywords: Malignancy skin, lung cancer skin findings, paraneoplastic skin findings, cutaneous metastases.

Giriş

Akciğer kanseri (AK), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de görülme sıklığı en fazla olan kanser türüdür.¹ Son 50 yıl süresince tanı konan olguların sayısında belirgin artış saptanmıştır.^{2,3}

Malign hastalıklarda görülen deri bulguları, erken tanı ve tedavide oldukça büyük avantaj sağlayabileceğinden önemlidir. Literatürde AK için, patognomonik herhangi bir dermatolojik bulgu bildirilmemiş, fakat görüldüğünde AK'nin de hatırlaması gereken bazı bulgulara dikkat çekilmiştir.⁴ Bu çalışmada, böyle yüksek ve giderek artan bir sıklıkta görülen bir kanser türünde, erken tanı ve tedavide ve hatta tarama çalışmalarında yardımcı olabilecek dermatolojik bulgu ya da bulguları saptamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Mayıs-Haziran 2001, Mayıs-Temmuz 2002, Mart-Kasım 2004, Ocak 2005 tarihlerinde Düzce Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatarak tedavi gören, AK tanısı almış 35 hasta ve 2004 yılı Eylül ayında İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde aynı tanıyı alan 10 hasta olmak üzere, toplam 45 hasta çalışmaya alındı. Ekim 2004- Ocak 2005 tarihleri arasında Düzce Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran, tanı konmuş bir akciğer ya da dermatolojik hastalığı ve şikayeti olmayan uygun yaş grubunda 45 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Çalışmada, AK'li hastalarda deri bulguları değerlendirildi (tablo-1), spesifik, non-spesifik deri bulgularının AK ile olabilecek ilişkisi, kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunup bulunmadığı belirlendi.

İstatistiksel Analiz

AK'li hastalarda deri bulguları, ki-kare (χ^2) (continuity correction) ve normal dörtgözlü χ^2 anlamlılık testi uygulanarak yapıldı. Sonuç p değeri 0.05'in altındaki değerler anlamlı, 0.05'in üstündeki değerler ise anlamsız olarak kabul edildi. χ^2 niteliksel değişkenler için, student t test ise sürekli değişkenler için kullanıldı.

Tablo-1. Çalışmada değerlendirilen hastalık-bulgular

Akantozis nigrikans	Kserosis	Seboreik dermatit
Anagen effluvium	Kutane metastaz	Seboreik keratoz
Androgenetik alopesi	Leser-trelat	Skin tag
Coğrafik dil	Melanositik nevus	Skrotal dil
Çomak parmak	Onikomikoz	Solar elastoz
Epidermoid kist	Oral aft	Solar lentigo
Eritrazma	Palmo-plantar keratoderma	Telenjektazi
Hemanjiom	Paslı dil	Tinea pedis
	Plantar keratoderma	

Tablo- 2. Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı

Yaş	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
40-50	7	15.6		
50-60	11	24.4	29	64.4
60-70	18	40	14	31.2
70 üzeri	9	20	2	4.4
Toplam	45	100	45	100

Tablo 3. Kanser tiplerine göre dağılım

Tip	n	%
KHAK	10	22.2
KHDAK	31	68.9
Bilinmeyen	4	8.9

KHAK :Küçük hücreli akciğer kanseri KHDAK:Küçük hücre dışı akciğer kanseri

Tablo-4. Hastalarda evrelere göre dağılım

Tip	Evre	n	%
KHDAK	Evre 1	4	8.9
	Evre 2	1	2.2
	Evre 3	9	20
	Evre 4	8	17.8
KHAK	Sınırlı	4	8.9
	Yaygın	5	11.1
Bilinmiyor		14	31.1

Tablo-5. Deri bulgularının dağılımı

Deri bulguları	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	P x2
Çomak parmak	16 (36.4)	0	p=0.000 X2=17.8
Skin tag	11 (25.0)	26 (57.8)	p=0.005 X2=7.94
Hemanjiom yok	18 (40.9)	9 (20.0)	p=0.019 X2 =5.46
1-5	6 (13.6)	20 (44.4)	
5-10	9 (20.5)	5 (11.1)	
10↑	11 (20.5)	11 (24.4)	
Anagen effluvium	8 (18.2)	0	p=0.03 X2=4.45
Eritrazma	1 (2.3)	7 (15.6)	p=0.058 X2=3.43
Paslı dil	7(15.9)	13 (28.9)	p=0.20 X2 =1.61
Melanositik nevus	19 (43.2)	27 (60)	p=0.20 X2=1.64
Seboreik keratoz yok	24 (54.5)	19 (42.2)	p=0.20 X2=1.64
1-5	6 (13.6)	16 (35.6)	
5-10	5 (11.4)	3 (6.7)	
10↑	9 (20.5)	7 (15.6)	
Epidermoid kist	5 (11.4)	1 (2.2)	p=0.20 X2=1.61
Onikomikoz	28 (63.6)	23 (51.1)	p=0.28 X2=0.74
Tinea pedis	20 (45.5)	26 (57.8)	p=0.28 X2=1.13

Solar lentigo	yok	27(61.4)	23 (51.1)	p=0.28
	1-10	7 (15.9)	4 (8.9)	X2=1.15
	10↑	10 (22.7)	18 (40)	
Androjenetik alopesi		24 (54.5)	29 (64.4)	p=0.38 X2=0.75
Coğrafik dil		2 (4.5)	0	p=0.49 X2=0.51
Telenjektazi		11 (25.0)	13 (28.9)	p=0.81 X2=0.057
Solar elastoz		13 (29.5)	11 (24.4)	p=0.81 X2=0.05
Skrotal dil		1 (2.3)	0	p=1 X2=0.00
Oral aft		2 (4.5)	1 (2.2)	p=1 X2=0.00
Seboreik dermatit		8 (18.2)	7 (15.6)	p=1 X2 =0.00
Plantar keratoderma		4 (9.1)	5 (11.1)	p=1 X2=0.00
Kserosis		15 (34.1)	15 (34.9)	p=1.00 X2=0.00
Akantozis nigrikans		3 (6.8)	0	-
Leser-Trelat bulgusu		0	0	-
Palmoplantar keratoderma		0	0	-
Kutane metastaz		1 (2.2)	0	-
Toplam lezyon sayısı		262	288	

Bulgular

Çalışmaya alınan 45 AK'li hastanın 43'ü erkek (% 95.6), 2'si kadın (% 4.4) olup, kontrol grubunda 41 erkek (% 91.1) ve 4 kadın (%8.9) hasta değerlendirildi. Hastaların ve kontrol grubunun başvuru sırasındaki yaşları 40 ile 76 arasında değişmekteydi. (tablo-2) Alınan öykülere göre hastalık süresi 1 hafta ile 2 yıl arasında değişmekte idi (ortalama 167.71 gün). Kanser tipi ve evrelere göre dağılım tablo-3 ve tablo-4'de özetlenmiştir.

AK'li 45 hastada toplam 262, kontrol grubunda toplam 288 lezyon saptandı. Kutane metastaz düşünülen bir olgudan biyopsi alındı ve histopatolojik inceleme kutane metastaz ile uyumlu bulundu. Deri bulgularının hasta ve kontrol grubunda dağılımı tablo-5'de özetlenmiştir.

Sonuçlar toplu olarak gözden geçirildiğinde, 16 hastada (%36.4) çomak parmak, 8 hastada (%18.2) anagen effluvium, 3 hastada (%6.8) akantozis nigrikans, 1 hastada (%2.2) kutane metastaz tespit edildi. Bu bulguların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, çomak parmak olgularının, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi.

Anagen effluvium, akantozis nigrikans ve kutane metastaz bulunan olguların sayısının az olması ve kontrol grubunda hiç görülmemesi nedeniyle karşılaştırma yapılamadı. Skin tag ve hemanjiom bulguları kontrol grubunda daha yüksek oranda bulundu. Diğer deri bulguları için vaka ve kontrol grubunda anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Kemoterapi hikayesi olan 8 AK'li hastada anagen effluvium saptandı. Kanserli hastaların 7'si daha önce radyoterapi almıştı. Bu hastalarda akut komplikasyonlar açısından, tedavi sonrası erken evrede görülmedikleri için değerlendirilme yapılamadı. Radyoterapi geç komplikasyonlarına (telenjiektazi, atrofi, hipopigmentasyon, subkutan fibrozis gibi) bu hastalarda rastlanmadı.

Tartışma

Herhangi bir malignite, deride metastaz, non-spesifik metabolik etkiler (alopesi, kserosis), immunsupresyon nedeniyle enfeksiyonlar, etkilenen organ disfonksiyonu ve paraneoplastik sendromlar (PNS) olarak adlandırılan dermatolojik bulgular gösterebilir. Bazen deri bulgularından başka klinik gösterge bulunmayabilir.⁵

Primer olarak bronkopulmoner sistemi etkileyen hastalıklarda, deri bulgularının farkedilmesi ve doğru değerlendirilmesi, hekime tanı ve prognoz açısından yardımcı olur. Bazı deri bulguları, AK'nin uzun süre öncesinden tanınmasını sağlayabilir ve bazı tiplerle birlikteliği daha sıktır. Örneğin hipertrofik osteoartropati, altta yatan bir AK'nin tespitini sağlayabilir ve sıklıkla KHDAK ile birlikte dir.⁶ Bu çalışmada, AK'li hastalarda hipertrofik osteoartropati bulgusuna rastlanmadı.

Bazı bulgular ise relapsın işareti olabilir. Kutane metastatik hastalık, primer malignitenin ileri evresini gösterir⁷ ve tedavi sonrası relapsın ilk işareti olabilir.⁸ Bu çalışmada, kutane metastaz tespit edilen AK'li erkek hastada (%2.2), 3 aydır nefes darlığı şikayeti vardı ve birkaç gündür yassı hücreli AK tanısı ile takip ediliyordu. Muayenesinde, göğüs ön duvarında 1,5x1,5 cm boyutlarında, hareketli, orta sertlikte subkutan nodül tespit edildi. Anamnezde lezyon yaklaşık 1 aydır mevcuttu. Yapılan eksizyonel biyopsi histopatolojisinde, tümörle infiltre deri dokusu izlendi ve yassı hücreli karsinom metastazı tanısı kondu. Diğer metastaz bölgeleri açısından yapılan taramalarda, deri tutulumuna ek olarak, kemik,beyin,surrenal tutulumları saptandı. Hasta, deri metastazı tespitinden 3 hafta sonra kaybedildi.

KHDAK histolojik tiplerinden adenokanserlerin deriye en sık olarak yayılma eğiliminde olduğu ve büyük hücreli grubun ise nadiren deriye yayıldığı bildirilmiştir. Ancak hastalığın erken evrelerinde metastaz eğiliminde olan KHAK'lerinin de deriye relatif olarak daha sık yayıldığı belirtilmiştir.⁹ Buna rağmen büyük hücreli AK'nin (%10.3) yüksek deri metastazını, adenokanserlerin (%3.4) orta dereceli deri metastaz oranını, yassı hücreli (%1.4) ve KHAK (%1.7) ise en az deri yayılımını gösteren bildiriler de bulunmaktadır.¹⁰ Tüm kanser hastalarında deri metastazı % 0.7-9 oranında bulunur. Çalışmanın, kanserli hastalarda veya metastatik kanserli hastalarda yapılmasına göre oranlar değişebilmektedir.⁸

AKler deriye relatif olarak daha sık yayılır (%1-5). AK, erkeklerde deri metastazlarının çoğunun, kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. sırada sebebidir. AK'nin deri metastazları, diğer organ

tümörlerinin deri metastazlarından klinik olarak ayrılamaz. Nadir vakalarda, deri nodülünün belirmesi ile AK tanısı konur. Çalışmamızda saptanan %2.2'lik oran, daha önceki çalışmalarla uyumlu bulundu.¹¹

Akantozis palmaris ve eritema giratum repens gibi bazı bulgular, AK'ni de içeren malignitelerle daha yüksek oranda birliktelik gösterir. Bu nedenle kesinlikle geniş kanser taramaları yapmak gerekir. Eritema giratum repens bağ doku hastalıkları ve enfeksiyonlara (tüberküloz) eşlik edebilir ya da idiyopatik olarak ortaya çıkabilir ancak vakaların çoğu malignitelerle ilişkilidir. %80'inden fazla oranda malignitelerden birkaç ay veya yıl önce başlar. En sık akciğer kanseri olmak üzere meme ve özofagus kanserlerine eşlik eder.^{12,13,14} Bu çalışmada, akantozis palmaris ve eritema giratum repens vakasına rastlanmamıştır.

Bazı deri bulguları birlikte bulunabilir. Akantozis nigrikans ve akantozis palmaris birlikteliği her zaman altta yatan malignite göstergesidir.¹⁵ Akantozis nigrikans ile birlikte olan akantozis palmaris vakaları daha çok gastrik kanserle, yalnızca akantozis palmaris görülen vakalar ise daha çok AK ile ilişkilidir. Akantozis palmaris, akantozis nigrikans ile birlikte olmadığı zaman AK araştırması yapmak kesinlikle gereklidir.¹⁶ Bu çalışmada, 3 AK'li hastada akantozis nigrikans saptandı. Akantozis palmaris bulgusu görülmedi. Bu çalışmada, malignite açısından önemli bir ipucu olabilecek oral akantozis nigrikans saptanmadı. Malign akantozis nigrikans düşünüldüğünde ve altta yatan malignite tespit edilemediğinde tekrarlayan kanser taramaları zaman faktörü nedeniyle yapılmalıdır.¹⁷

Bu çalışmada, sık görülen, fakat daha önce kanser ile ilişkisi bildirilmemiş lezyonların da, AK ile birlikteliğini araştırdık. Çalışmada %37.8 hasta evre 3 ve 4 ve %11.1 hasta yaygın evrede idi. Oldukça ileri evrede olan bu hastalardan, AK için spesifik olmasa da, malignitelerle ilişkili PNS'ler açısından hemen hiç bulguya rastlanmaması nedeninin hasta sayısının azlığı olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, toplumda sık karşılaşılan seboreik keratoz, senil hemanjiom, oral aft gibi deri ve mukoza lezyonlarının AK' deki önemini araştırmayı amaçladık. Bu nedenle aynı yaş grubundan 45 kişiyi kontrol grubu olarak belirledik. Hasta ve kontrol grubunda seboreik keratozların klinik görünümü sayısal olarak değerlendirildi, seboreik keratoz açısından anlamlı fark bulunmadı. Leser- Trelat bulgusu kriterleri ile uyumlu, akut başlangıçlı seboreik keratoza hasta ve kontrol grubunda rastlanmadı.

Melanositik nevuslerle malignite birlikteliğine dair bir bildiriye rastlanmadı. Biz daha önce sadece malignitelerle değil, sistemik hastalıklarla da ilişkisi bildirilmemiş, izole lezyonlardan biri olan melanositik nevuslerin AK ile ilişkisini araştırmak istedik. Ancak bulunan değerler, hasta grubunda %43.2, kontrol grubunda %60 oranında idi ve gruplar arası anlamlı fark bulunamadı.

Skin tag hakkında literatürde ayrıntılı sayısal bilgi bulunmamaktadır. Skin tag oluşumu yaş ve obezite ile ilişkili olabilir, ileri yaşlarda görülme sıklığı artar. 750 hastada yapılan bir çalışmada, %46 oranında (%25 erkek, %21 kadın) skin tag tespit edilmiştir.¹⁸ Malignite ile skin tag arasında olabilecek ilişki açısından, literatürde daha önce yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, AK'li olgularda (%25), kontrol grubunda (%57.8) oranında skin tag tespit edildi. (p=0.005) Kontrol grubundaki anlamlı yükseklik, kanserli hastalarda skin taglerde azalma ile sonuçlanabilecek bir mekanizmadan çok, obezite ve endokrin anormalliklerden de etkilenebilen bu lezyonun, gruplar arası obezite ve insülin rezistansı açısından farklılıklar nedeniyle olabileceğini düşündürdü. Belki de hasta grubunda, birçok faktöre bağlı ortaya çıkan kaşeksinin, tersine bir etki ile skin tag oluşumunu engellediği düşünüldü.

Çalışmada, vaka ve kontrol grubunda hemanjiom sayılarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Malignite ve hemanjiom arası ilişkiyi gösteren bir bildiriye literatürde rastlanmadı.

Bu çalışmada, AK'li hastalarda % 25, kontrol grubunda %28.9 oranında telenjiektazi saptandı. Muayene sırasında saptanan telenjiektaziler unilaterale, dermatomal ya da multipl özellikte değildi. Bir vaka bildirisinde, AK'li bir hastada multipl telenjiektaziler bulunmuş ve bu lezyonların bir kanser göstergesi olabileceği düşünülmüştür.¹⁹ Öztürkcan ve ark , AK'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada göğüs ön duvarı ve yüzde %25 oranında telenjiektazi tespit etmiştir, ama bu çalışmada bulguların kontrol grubu ile karşılaştırması yapılmamıştır.⁴ Bu çalışmada saptanan telenjiektaziler, daha çok yüz ve boyun gibi güneş gören bölgelerde yerleşmişti. Ek olarak, solar elastoz ile benzer oranda telenjiektazi saptanmış olması ultraviyole ile ilişki düşündürdü.

Malignite ile coğrafik, skrotal ve paslı dil arasında ilişkiyi gösteren bir bildiriye rastlanmadı. Türkiye'deki oral lezyonların prevalans ve dağılımını araştıran bir yayında, coğrafik dil oranı %1, skrotal

dil oranı ise % 5.2 bulunmuştur.²⁰ Bu çalışmada, hasta grubunda coğrafik dil %4.5, skrotal dil %2.3, paslı dil %15.9 oranında bulundu, fakat vaka-kontrol grubunda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Oral aft, etiyolojisinde birçok faktörün suçlandığı, fakat vakaların çoğunda nedenin bulunamadığı bir tablodur. Bu çalışmada, bu çok sayıda faktörün yanında, AK'nin de olabilirliği araştırıldı fakat bu hastalarda kontrol grubuna göre oral aft açısından fark saptanmadı.

Malig nitelerde görülebilen deri eki lezyonlarından en önemlisi saçlarda ortaya çıkabilen bulgulardır. Özellikle kemoterapinin, hızlı büyüyen kanser hücreleri yanında, yine hızlı büyüyen saçlara yarattığı toksik etki ve anagen effluvium sık görülen bir tablodur. Anagen effluviumda, genellikle ilaç uygulamasından günler- haftalar sonra saçlarda dökülme meydana gelir.²⁰ Bu çalışmada, hasta grubunda, kombinasyon tedavileri şeklinde , sisplatin, dosetaksel, paklitaksel, etoposid, karboplatin kullanımı mevcuttu. Kombinasyon tedavilerinde, tekli ilaç kullanımına göre daha sık alopesi görülmektedir.²¹ Paklitaksel ve sisplatin kullanımı ile yapılan 36 hastalık bir çalışmada, en sık görülen non-hematolojik toksisiteler için alopesi (%67.6) ve halsizlik bulunmuş,²² dosetaksel kullanımı ile yapılan bir çalışmada yine en sık non-hematolojik yan etki asteni ve alopesi olarak bulunmuştur.²³ 44 hastalık bir çalışmada karboplatin ve dosetaksel % 84 oranında alopesiye yol açmıştır.²⁴ Bu çalışmada, 8 hastada anagen effluvium tespit edildi (%18.2). Kontrol grubunda anagen effluvium olgusuna rastlanmadı.

İmmünesupresif durumlarda daha sık görüldüğü iyi bilinen derin mantar enfeksiyonlarını hiçbir hastada saptamadık. Yüzeysel mantar enfeksiyonları ise sağlıklı bireylerde, dermatoloji pratiğinde sık rastlanan dermatozlardır. Bu çalışmada bulgularımız, AK'li hastalarda, onikomikoz ve tinea pedisin kontrol grubuna göre farklılık göstermediği şeklinde idi. Ancak, özellikle kemoterapi tedavisi alan hastalarda yapılacak daha geniş çalışmaların sonucu merak uyandırıcı olabilir.

Çalışmada, hasta muayenesi sırasında tespit edilen, fakat malignite ile ilişkisi gösterilememiş, androjenetik alopesi, seboreik dermatit, epidermoid kist, solar elastoz, solar lentigo, eritrazma, kserosis bulgularının vaka-kontrol grubunda yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Yapılan literatür taramasında bu bulguların, AK ya da malignite ile ilişkisi üzerine çalışmaya rastlanmadı.

AK deri bulguları ile ilgili olarak, geniş hasta gruplarında yapılan araştırmalara literatürde rastlanmamıştır.⁴⁴ hasta ile yapılan bir araştırmada AK'ne ait spesifik bir bulgu olmadığı sonucuna varılmıştır.⁴ Bu çalışmada saptadığımız benzer bulgular, AK'li çok sayıda hasta ile yapılacak geniş çalışmaların daha doğru yorumları sağlayabileceğini göstermektedir.

Sonuç

Bu çalışmada, özellikle çomak parmak bulgusu varlığında AK'nin de hatırlanması gerektiği görülmektedir. Dermatoloji pratiğinde sık görülen, fakat daha önce kanser ile ilişkisi bildirilmemiş, lezyonların da, AK ile ilişkisi araştırıldı, fakat istatistiksel anlamlı bir bulguya rastlanmadı.

Daha önce bu konuda yapılan çalışma sayısının oldukça az olması, deri bulgularının tespitinin kolay ve hastalık hakkında önemli ipuçları sağlayabilmesi nedeniyle, gittikçe artan sıklıkta görülen bu malignitede, daha geniş hasta gruplarında çalışma gerekliliği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1-Gönüllü O. Akciğer kanserinin epidemioloji ve etiolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med 1995;15(6):361-4.

2-İtil O. Akciğer kanserinin epidemioloji ve etiolojisi. In; Haydaroglu A, editör. Akciğer kanserleri tanı ve tedavi. İzmir: Bornova, 2000;18-9.

3-Loeb LA, Ernster VL, Warner KE. Smoking and lung cancer: an overview. Cancer Res 1984;44(12):5940-58.

4-Öztürkcan S, Özel F, Doğan S, Seyfikli Z, Hatipoğlu A. Akciğer kanserli hastalarda deri bulguları. Tüberküloz ve Toraks. 2003;51(1):23-6.

5- Lomholt H, Thestrup- Petersen K. Paraneoplastic skin manifestations of lung cancer. Acta Derm Venereol. 2000;80(3):200-2.

- 6-Thompson M.A, Warner NB, Hwu WJ. Hypertrophic osteoarthropathy associated with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2005 ;15(6):559-61.
- 7- Palleschi GM, Giomi B. Herpetiformis pemphigus and lung carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2002;82(4):304-5.
- 8- Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology.* 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag 2000;1485-6.
- 9- Dreizen S, Dhingra HM, Chiuten DF, Umsawasdi T, Valdivieso M. Cutaneous and subcutaneous metastases of lung cancer. *Postgrad Med* 1986;80 (8):111-6.
- 10- Chang SE, Choi JC, Moon KC. A papillary carcinoma: cutaneous metastases from lung cancer. *J Dermatol* 2001;28(2):110-1.
- 11- Trawis WD, Lubin J, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996;77(12):1464-70.
- 12- Sabir S, James WD, Schuchter LM. Cutaneous manifestations of cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11(2):139-44.
- 13- Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002; 20 (3): 523–32.
- 14- Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: An Overview. *Dermatol Clin* 2008;26(1): 1-15.
- 15- Cohen PR, Grossman ME, Almedia L, Kurzrock R. Tripe palms and malignancy. *J Clin Oncol* 1989;7(5)669-78.
- 16- Rigel DS, Jacops MI. Malignant acanthosis nigricans: a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1980;6(11)923-7.
- 17- Ravnborg L, Thomsen K. Acanthosis nigricans and bile duct malignancy. *Acta Derm Venereol* 1993;73(5):378-9.
- 18- Banik R, Lubach D. Skin tags: localization and frequencies according to sex and age. *Dermatologica* 1987;174(4):180-3.
- 19- Ochshorn M, Ilie B, Blum I. Multiple telangiectases preceding the appearance of undifferentiated bronchogenic carcinoma. *Dermatologica* 1982;165(6):620-3.
- 20- Tosi A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1994;10(4):310-7.
- 21- Pai GS, Vimala AM, Dinesh M. Occurrence and severity of alopecia in patients on combination chemotherapy. *Ind J Cancer* 2000;37(2-3):95-104.
- 22- Adomo V, Ferraro G, Perrgolizzi S, Sergi C, Laudoni A, Settineri N et al. Paclitaxel and cisplatin in patients with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004;40(5):525-34.
- 23- Ardizzona A, Acquita M, Fagnani D, Giordano M, Visini M, Scanni A et al. Second line therapy with weekly low dose docetaxel for pretreated non-small cell lung carcinoma patients: a multicenter Italian phase II study. *Lung* 2004;182(1):1-8.
- 24- Hurley J, Reis I, Silva O, Gomez C, Dezarraga F, Velez P et al. Weekly docetaxel/carboplatin as primary systemic therapy for HER2- negative locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005;5(6):447-54.

Presentation ID/Sunum No= 103

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Baş Ağrısında Kupa Tedavisinin Yeri

Asst. Prof. Dr. Serhat Koran¹

¹*İstanbul Medipol Üniversitesi*

*Corresponding author: Serhat Koran

Özet

Baş ağrısı tüm dünyada sık görülen bir sorundur.1 En sık görülen baş ağrısı türleri migren ve gerilim tipi baş ağrısıdır.1 Migren ve gerilim tipi baş ağrısı, her biri dünya nüfusunun % 10'undan fazlasını etkileyen ciddi bir halk sorunu haline gelmiştir.1, 2 Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yüzyıllardır baş ağrılarında denenmiş alternatif tıp yöntemleridir.3, 4 Kupa tedavisi de bu yöntemler içerisinde en sık uygulanan seçeneklerden biridir.5, 6 Hacamat tedavisi baş ağrısında; sırt, ense ve baş bölgesine uygulanmaktadır.7 Kupa tedavisi baş ağrısı nedenlerinden migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme baş ağrısı, trigeminal nevralji ve diğer patolojilere ikincil baş ağrısında denenmiştir.8, 9 Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kupa tedavisinin primer ve sekonder nedenli baş ağrısında etkili olabileceği ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.9, 10 Profesyonel kişilerce uygulanan kupa tedavisinde herhangi bir komplikasyon bildirilmemiş olup ehli olmayan kişilerce uygulanan kupa tedavisi sonrası apse, cilt enfeksiyonu, hematoma, serebral arter diseksiyonu gibi istenmeyen etkiler görülmüştür.9, 11, 12, 13, 14

Anahtar Kelimeler: Baş Ağrısı, Kupa Tedavisi, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp, Hacamat.

BAŞ AĞRISINDA KUPA TEDAVİSİNİN YERİ

Baş ağrısı tüm dünyada sık görülen bir sorundur.¹ En sık görülen baş ağrısı türleri migren ve gerilim tipi baş ağrısıdır.¹ Migren ve gerilim tipi baş ağrısı, her biri dünya nüfusunun % 10'undan fazlasını etkileyen ciddi bir halk sorunu haline gelmiştir.^{1,2}

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yüzyıllardır baş ağrılarında denenmiş alternatif tıp yöntemleridir.^{3,4}

Kupa tedavisi de bu yöntemler içerisinde en sık uygulanan seçeneklerden biridir.^{5,6} Kupa tedavisi cilt üzerine çeşitli ekipmanlar aracılığıyla vakum yapılmak suretiyle uygulanır.^{7,8} Eski zamanlarda vakum işlemi bambu, metal ve topraktan yapılmış bardaklar ile uygulanırdı, günümüzde özel üretilmiş steril cam ve plastik kupalarla uygulanmaktadır.^{7,8,9,10}

Kupa tedavisi uygulama yöntemine göre kuru kupa ve yaş kupa (hacamat) olmak üzere ikiye ayrılır.^{7,8} Kuru kupa, cilt üzerinde belli bölgelere kupa ile negatif basınç oluşturarak vakum uygulama işlemidir.^{7,9,10} Kuru kupada ciltte kesi oluşturma ya da sıvı çekme işlemi söz konusu değildir. Kuru kupa tedavisinde amaç, uygulanan bölgede masaj etkisi oluşturarak kan akımını artırmak, ağrı kesici etki

oluşturmak ve lenfatik sistemi çalıştırmaktır.^{8,10} Hacamatta temel amaç sanıldığı gibi vücuttan kan alma işlemi değildir. Kesi altındaki hücreler arası boşlukta birikmiş, hastalıklara sebep olabilecek kimyasal ve toksinlerin vakumlanarak dışarı atılması hedeflenir.^{10,11} Hacamat tedavisinde ciltten alınan sıvı damardaki kan olmayıp; cilt altındaki “interstisyel sıvı” diye adlandırılan hücreler arası sıvıdır. Yapılan araştırmalarda hacamat ile vakumlanan sıvıdaki alüminyum, kurşun, civa, gümüş gibi ağır metallerin damardan alınan kandaki miktarlarından daha yüksek olduğu; hacamat işlemi sırasında bu ağır metallerin vücuttan uzaklaştırıldığı gösterilmiştir.^{10,11,12,13}

Hacamat tedavisi; sırt, baş, omuz, bel, göğüs bölgesi, bacaklara ve şikayete bağlı olarak diğer vücut bölgelerine uygulanır.¹⁰ Yapılan çalışmalara baktığımızda hacamat tedavisi baş ağrısında; sırt, ense ve baş bölgesine uygulanmaktadır.¹⁴

Hacamat tedavisinde uygulanacak bölge dezenfekte edildikten sonra ilk önce kupalar yardımı ile bölgeye negatif basınç uygulanarak, bölgenin kan akımının artması sağlanır. Daha sonra kupalar kaldırılarak boyu 1cm’ yi, derinliği 1-2 mm’ yi geçmeyecek şekilde steril bistüri yardımı ile küçük çizikler uygulanır. Daha sonra bu bölgeye tekrar vakum uygulanır. Sıvı gelmesi duruncaya ve içindeki sıvı donana kadar beklenir. Daha sonra kupalar açılır, gelen sıvılar toplanır. Temizleme işlemi sonrasında pansuman ile kapatılır. İşlemden sonra en az 12 saat duş alınmaması önerilir.^{10,15,16,17}

Hacamat tedavisi uygulaması kolay pratik bir işlem gibi görünse de hekimlerce uygulanması gereken tıbbi bir müdahaledir.¹⁷ Dikkatli olunmadığı takdirde cilt yanıkları, cilt apseleri ve cilt enfeksiyonu gibi istenmeyen etkilerin oluşma riski söz konusudur.^{17,18,19} Ayrıca kupa tedavisi her hastada uygulanabilecek bir tedavi yöntemi de değildir. Derin ven trombozu, hipotansiyon, varis, kanser, ağır kansızlık, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanmamalıdır. Adet döneminde veya gebelik durumu olan bayanlarda da hacamat tedavisinden kaçınılmalıdır.^{18,20} Yine kan sulandırıcı ilaç kullanan hastaların da hacamat uygulamalarında çok dikkatli olunmalıdır.^{18,20}

Baş ağrısında kupa tedavisinin olası etki mekanizmaları ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Bu etkiler lokal etkiler, kapı kontrol teorisi, nöral sistem üzerine olan etkiler, hematolojik sistem üzerine olan etkiler, immün sistem üzerine olan etkiler, refleks mekanizmalar ve plasebo etki olarak sınıflanabilir.²¹

Kutiviserel refleks teorisi nöronal etki mekanizmalarından biridir. Bu teoriye göre spinal sinirlerin inerve ettiği segmentler boyunca ilgili cilt bölgelerinde iç organlarla ilişkiler vardır. Bu ilişkiler kutiviserel/ viserokuteneal refleks olarak tanımlanır. Organda meydana gelecek bir patolojik durumda, ilgili cilt alanına giden sinyalle bu bölgede cilt değişiklikleri ya da ağrı meydana getirebilir. Bu teoriye göre bu mekanizmadan yola çıkarak hastalıklı organ ile ilgili segmente yapılacak kupa terapisi ile organın tedavisine katkıda bulunmak mümkündür.²²

Bir diğer önemli mekanizma ise kapı kontrol teorisidir. Kapı kontrol teorisine göre, yaş kupa uygulamasında oluşturulan insizyon ve vakum ile kalın miyelinsiz A delta liflerini uyarak, substansiya gelatinosadaki C grubu ince miyelinli sinir lifleriyle spinal korda ulaşan ağrı sinyallerinin giriş kapılarının kapanmasını sağlar. Ayrıca mekanoreseptörlerin uyarılması ile nosiseptif afferent lifleri üzerinden diğer ağrı uyarısı inhibe edilerek uyarının yukarı taşınması engellenir.²³

Çin tıbbında ise 5 temel madde vardır ve bu maddelere has karakteristik özellikler mevcuttur. Vücutta organlara ait enerji kanalları mevcuttur.⁹ Bu teoriye göre bu kanalların akışındaki aksaklıklar o kanalın etki ettiği organda hastalıklara neden olur. Bu kanallarda oluşabilecek enerji ve kan tıkanıklıkları yaş kupa uygulamasıyla açılabilir.^{9,22}

Bir diğer mekanizma da hacamat uygulaması ile cilt altında birikmiş olan toksin ve ağır metallerin atılımının sağlanması ve bu maddelerin kas ve sinir hücreleri gibi hücrelerde birikerek hastalık meydana getirmesini engellemesidir.^{10,11,12,13}

Tüm bu mekanizmalar net olmamakla beraber kupa tedavisinin etkili olabileceğini gösteren RKÇ’ lere baktığımızda, etki kaynağı ne şekilde olursa olsun tedavideki ana mekanizma inflamasyon, oksidasyon ve kimyasal toksisite üzerine olan etkidir.²¹ Ağrının patojenitesine baktığımızda ana neden intestistal alandaki basınç artışı ve artan nörotransmitterlerdir (substans-P, kalsitonin reseptör geni ile ilişkili peptidi ve afferent sinirlerdeki diğer nörotransmitter). Özellikle Substance-P maddesinin artması; histamin, tümöz nekroz faktör-alfa ve lökotrien gibi inflamatuvar mediatör salınımını artırır.²⁴ Sinir uçları (nosiseptörler) inflamasyon esnasında daha duyarlı hale gelirler ve bu durum patolojik bölgede ağrı

duyusuna neden olur. ²⁴ Hacamat tedavi sırasında ilk vakum basıncı uygulandığında, kesi olmadığı için negatif emme basıncı sayesinde interstisyel sıvılar, bölgedeki nörotransmitterler ve diğer mediatörler kupa altında toplanır. Daha sonra bu bölgenin kesi atılarak tekrar vakumlanması burada toplanan inflamatuvar mediatörlerin kupa içine emilmesine neden olacaktır. ²⁴

Kupa tedavisi baş ağrısı nedenlerinden migren, gerilim tipi baş ağrısı, küme baş ağrısı, trigeminal nevralki ve diğer patolojilere ikincil baş ağrısında denenmiştir. ^{21,22}

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kupa tedavisinin primer ve sekonder nedenli baş ağrısında etkili olabileceği ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. ^{9, 10}

Profesyonel kişilerce uygulanan kupa tedavisinde herhangi bir komplikasyon bildirilmemiş olup ehli olmayan kişilerce uygulanan kupa tedavisi sonrası apse, cilt enfeksiyonu, hematoma, serebral arter diseksiyonu gibi istenmeyen etkiler görülmüştür. ^{25,27,28,29,30}

Kaynaklar

1. Nichols, V.P., Ellard, D.R., Griffiths, F.E., Kamal, A., Underwood M, Taylor, S.J.C. (2017). The lived experience of chronic headache: a systematic review and synthesis of the qualitative literature. CHES team. *BMJ Open*. 2017 Dec 15;7(12):e019929. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019929.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
3. Kligler B, Teets R, Quick M. (2016). Complementary/Integrative Therapies That Work: A Review of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2016 Sep 1;94(5):369-74. PMID: 27583423
4. Xia JF, Inagaki Y, Zhang JF, Wang L, Song PP.(2017). Chinese medicine as complementary therapy for female infertility. *Chin J Integr Med*. 2017 Apr;23(4):245-252. doi: 10.1007/s11655-016-2510-5. Epub 2016 Aug 2
5. Qureshi, N.A., Ali, G.I., Abushanab, T.S. et al.(2017). History of cupping (Hijama): a narrative review of literature. (J Integr Med. 2017 May;15(3):172-181.
6. Cui S, Cui J.Zhen Ci Yan Jiu. (2012). Progress of researches on the mechanism of cupping therapy. 2012 Dec;37(6):506-10.
7. Cui S, Cui J.Zhen Ci Yan Jiu. Progress of researches on the mechanism of cupping therapy. 2012 Dec;37(6):506-10.
8. Furhad S, Bokhari AA. Cupping Therapy StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2019 Feb 11.
9. Piyush Mehta^a and Vividha Dhaptab Cupping therapy: A prudent remedy for a plethora of medical ailments. *J Tradit Complement Med*. 2015 Jul; 5(3): 127–134. Published online 2015 Feb 10. doi: 10.1016/j.jtcme.2014.11.036.
10. Abdullah M.N. Al-Bedah,^a Ibrahim S. Elsubai^a et al. The medical perspective of cupping therapy: Effects and mechanisms of action.” *Tradit Complement Med*. 2019 Apr; 9(2):
11. Cao H, Li X, Liu J. An updated review of the efficacy of cupping therapy. 2012. *PLoS One*;7(2):e31793. doi: 10.1371/journal.pone.0031793. Epub 2012 Feb
12. Tagil SM, Celik HT, Ciftci S et al. Wet-cupping removes oxidants and decreases oxidative stress. *Complement Ther Med*. 2014 Dec;22(6):1032-6. doi: 10.1016/j.ctim.2014.10.008. Epub 2014 Oct 13.
13. Umar NK, Tursunbadalov S, Surgun S, Welcome MO, Dane S. The Effects of Wet Cupping Therapy on the Blood Levels of Some Heavy Metals: A Pilot Study. *J Acupunct Meridian Stud*. 2018 Dec;11(6):375-379. doi: 10.1016/j.jams.2018.06.005. Epub 2018 Jun 27.
14. Abdullah M.N. Al-Bedah, Ibrahim S. Elsubai et al. (2018). The medical perspective of cupping therapy: Effects and mechanisms of action.” *Tradit Complement Med*. 2019 Apr; 9(2): 90–97. Published online 2018 April 30. doi: 10.1016/j.jtcme.2018.03.003.
15. Umar NK, Tursunbadalov S, Surgun S, Welcome MO, Dane S. The Effects of Wet Cupping Therapy on the Blood Levels of Some Heavy Metals: A Pilot Study. *J Acupunct Meridian Stud*. 2018 Dec;11(6):375-379. doi: 10.1016/j.jams.2018.06.005. Epub 2018 Jun 27.

16. Seifman MA¹, Alexander KS², Lo CH³, Cleland H4. Cupping: the risk of burns. *The Medical Journey Of Avustralia* First published: 2017 19 June <https://doi.org/10.5694/mja17.00230>.
17. Cao H, Han M, Li X et al. Clinical research evidence of cupping therapy in China: a systematic literature review. *Liu J.BMC Complement Altern Med.* 2010 Nov 16;10: 70. doi: 10.1186/1472-6882-10-70.
18. Nimrouzi M¹, Mahbodi A, Jaladat AM, Sadeghfard A, Zarshenas MM. Hijamat in traditional Persian medicine: risks and benefits. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2014 Apr;19(2):128-36. doi: 10.1177/2156587214524578. Epub 2014 Feb 25.
19. Aboushanab TS, AlSanad S. Cupping Therapy: An Overview from a Modern Medicine Perspective. *J Acupunct Meridian Stud.* 2018 Jun;11(3):83-87. doi: 10.1016/j.jams.2018.02.001. Epub 2018 Feb 7. Review
20. Aboushanab TS, AlSanad S. Cupping Therapy: An Overview from a Modern Medicine Perspective. *J Acupunct Meridian Stud.* 2018 Jun;11(3):83-87. doi: 10.1016/j.jams.2018.02.001. Epub 2018 Feb 7. Review.
21. Ciftci MM. Cupping Therapy and Clinical Practices. *Journal of BSHR* 2019;22-28.
22. El Sayed SM, Mahmoud HS, Nabo MMH. Medical and Scientific Bases of Wet Cupping - erapy (Al-hijamah): in Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine. *Altern Integ Med* 2013;2: 122
23. Yıldız S, Eris S, Polat NY et al. – Mechanisms of action for cupping therapy: A review. *Integrative Medicine Journal.* 2013; 1 (1): 18-21
24. Imran Sajid M. Hijama therapy (wet cupping) – its potential use to complement British healthcare in practice, understanding, evidence and regulation. *Complementary Therapies in Clinical Practice* Volume 23, May 2016, Pages 9-13
25. Cupping Therapy. Furhad S, Bokhari AA.(2020). Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.PMID: 30855841
26. . Cao H, Li X, Liu J. (2012). An updated review of the efficacy of cupping therapy. *PLoS One.* 2012; 7 (2): e31793. doi: 10.1371 / journal. pone.0031793. Epub 2012 28 Feb.
27. Zuhorn F, Schäbitz WR, Oelschläger C, Klingebiel R, Rogalewski A. (2020). Cervical Artery Dissection Caused by Electrical Cupping Therapy with High-Negative Pressure - Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Nov;29(11):105207. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105207. Epub 2020 Aug 7.
28. Seifman MA¹, Alexander KS², Lo CH³, Cleland H4. (2017). Cupping: the risk of burns. *The Medical Journey Of Avustralia* First published: 2017 19 June <https://doi.org/10.5694/mja17.00230>.
29. Nimrouzi M¹, Mahbodi A, Jaladat AM, Sadeghfard A, Zarshenas MM. (2014).Hijamat in traditional Persian medicine: risks and benefits. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2014 Apr;19(2):128-36. doi: 10.1177/2156587214524578. Epub 2014 Feb 25.
30. Aboushanab TS, AlSanad S. (2018). Cupping Therapy: An Overview from a Modern Medicine Perspective. *J Acupunct Meridian Stud.* 2018 Jun;11(3):83-87. doi: 10.1016/j.jams.2018.02.001. Epub 2018 Feb 7.

Presentation ID/Sunum No= 104

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Covid-19 PCR Testinin Yanlış Pozitif Sonuç Verebilmesi Olasılığının Test Sayısı ve Vaka Sayılarıyla Oluşturulan Modellemelerle Desteklenmesi

Exp. Dr. Mehmet Emin Özdemir¹

¹Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü

Özet

Amaç: Toplam vaka sayılarında ilk 10 sıradaki ülkelerin bu parametrelerinde toplam test sayıları, nüfus sayıları, milyon başına test sayıları, vaka sayıları, ciddi vaka sayıları arasında regresyon ve korelasyon modellemeleri oluşturularak PCR testi yanlış pozitifliği olabileceğini desteklemek amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Web sitelerinden elde edilen toplam vaka sayılarına göre dünyadaki ilk 10 ülkenin toplam vaka, test, ciddi vaka, milyon başına test, vaka verileri SPSS programına girildikten sonra, doğrusal regresyon, korelasyon testleri uygulandı. Sağlık Bakanlığı'ndan çalışma izni alındı. **Bulgular:** Nüfus, test sayısı ve vaka sayısı arasındaki modellemede regresyon modeli anlamlıdır. Milyon nüfusa düşen test sayısı ile milyon nüfusa düşen vaka sayısı arasında anlamlı bir regresyon modeli vardır. Toplam vaka ve toplam nüfus arasında, toplam vaka ve ciddi vaka arasında, milyon nüfus başına düşen test sayısı ile milyon nüfus başına düşen vaka sayısı arasında orta seviye bir pozitif korelasyon olduğu, milyon nüfus başına düşen vaka sayısı ile ciddi vaka sayısı arasında, ciddi vaka ve milyon nüfus başına düşen test sayısı arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. **Sonuç:** Her ne kadar tanısı PCR testleriyle konulsa da testlerin yüksek yanlış pozitiflik oranları göz önünde bulundurularak klinik, görüntüleme, laboratuvar testleri birlikte değerlendirilerek covid-19 tanısı konulmalıdır. Tam bir tedavisi olmasa da diğer viral hastalıklarda işe yaradığı bilinen faripiravir, plaquanil, remdesivir, kolşisin gibi ilaçlar kullanıldığı ve de algoritmalarda yer aldığı için yan etkileri olan bu ilaçları kullanmaya başlamak için daha emin olarak vaka tanımı oluşturmalıyız.

Anahtar Kelimeler: PCR, test, vaka, nüfus, yanlış pozitiflik

Supporting the Probability of Covid-19 PCR Testing with a False Positive Result with Modeling Created with the Number of Tests and Number of Cases

Abstract

Objective: It was aimed to support the possibility of PCR test false positivity by creating regression and correlation modeling between the total number of tests, population numbers, number of tests per million, number of cases, serious cases in these parameters of the countries ranked in the top 10 in the total number of cases. **Materials and Methods:** According to the total number of cases obtained from websites, the total number of cases, tests, serious cases, tests per million, case data of the top 10 countries

in the world were entered into the SPSS program, and linear regression and correlation tests were applied. Work permit obtained from the Ministry of Health Results: The modeling between population, number of tests and number of cases, the regression model is significant. There is a meaningful regression model between the number of tests per million population and the number of cases per million population. It has been determined that there is a moderate positive correlation between total cases and total population, total cases and severe cases, the number of tests per million population and the number of cases per million population, there is no significant correlation between the number of cases per million population and the number of serious cases, serious cases and the number of tests per million population. Conclusion: Although the diagnosis is made by PCR tests, the diagnosis of covid-19 should be made by evaluating clinical, imaging and laboratory tests together, considering the high false positivity rates of the tests. Since drugs such as faripiravir, plaquanil, remdesivir, colchicine, which are known to work in other viral diseases, although they do not have a complete cure, are used and are included in the algorithms, we should create a case definition more confidently to start using these drugs with side effects.

Keywords: PCR, test, case, population, false positivity

GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Coronavirinae ve Torovirinae alt ailelerinden oluşmakta, memeli ve kuşları infekte ederek solunumsal, enterik, nörolojikve hepatik çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir.¹ 31 Aralık 2019 tarihinde Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından yeni bir salgının varlığı dünyaya duyurulmuştur. 8 Ocak 2020 tarihinde bu yeni salgının sorumlusu olarak yeni bir koronavirüsün varlığı Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından resmi olarak ilan edilmiştir.² SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen virüs zamanla covid-19 ismiyle tanınmıştır. Çin'de ortaya çıkan virüs önce komşularına ve hızlı bir şekilde de ulaşım olanakları vasıtasıyla tüm dünyaya yayılmıştır. Virüsün ortaya çıkmasından itibaren bir yılını doldurmuştur. Tüm dünyada milyonlarca vaka ve ölüm görülmüştür. Hızlı bir şekilde aşı geliştirme çalışmalarının tamamlanıp ülkelerde aşılama başlanmış olsa bile günlük vaka artışları hızlı bir şekilde devam etmektedir. Virüs hala yüksek aşılama oranlarına ulaşan ülkeler hariç kontrol altına alınabilmiş değildir. İngiltere, Brezilya, Güney Afrika mutant suşlarının ortaya çıkmasıyla da vaka hızları artmış ve uygulanan aşılama etkinliği tartışılmaya başlanmıştır. Hala ülkelerde günlük binlerce vaka ve yüzlerce/binlerce ölümler görülmektedir. 17 Mart 2021 tarihi itibarıyla dünyada toplam 121.386.456 vaka, 2.684.410 toplam ölüm vardır. 17 Mart 2021 tarihi itibarıyla en fazla vaka görülen ilk 10 ülke ABD, Brezilya, Hindistan, Rusya, İngiltere, Fransa, İtalya, İspanya, Türkiye, Almanya'dır.³

Vakaların tespit edilmesi PCR testleri aracılığıyla olmaktadır. SARS-CoV-2'nin doğrudan tespiti için gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak nükleik asit amplifikasyonu yoluyla viral RNA tanımlanmaktadır. PCR testlerinden pozitif sonuç elde etmek, toplanan örnekteki viral RNA'ya bağlıdır. SARS-CoV-2 için RT-PCR'nin duyarlılığının %60 ile %70 arasında olduğu bildirilmiştir.⁴ COVID-19 hastalığı için alınan numune türleri burun, nazofarenks, orofarenks, balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleridir. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük, üst solunum yolu örneklerinden daha yüksek olup özellikle BAL sıvısı ve balgam örneklerinde yüksek pozitiflik (sırasıyla %93, %72) tespit edilmektedir. Pratikte nazal sürüntü almak daha kolay olmasından dolayı pozitiflik oranı %63'lerde olan nazal örnekleme yöntemiyle, daha düşük olan orofarengeal örnekleme birlikte yapılmaktadır.⁵ PCR test sonuçlarında yanlış pozitiflik oranları yüksektir. Bunu etkileyen birçok faktör vardır; yetersiz veya doğru şekilde sürüntü alınmaması, kontaminasyon, antiviral tedavi alımı, testin tanı penceresi döneminin dışında yapılması, olabilir. PCR, yanlış pozitiflik oranı yüksek bir teknik olabildiği için tanıda tek başına yeterli kabul edilmemelidir. Klinik ve epidemiyolojik kanıt, BT sonuçları ve PCR birlikte değerlendirilmelidir.⁶

Günlük vaka sayıları, ciddi vaka diyeceğimiz yoğun bakım ve ventilatör ihtiyacı olan hasta sayıları, toplam vaka sayıları her geçen gün artmaktadır. Bu çalışmada toplam vaka sayılarında ilk 10 sıradaki ülkelerin bu parametrelerinde toplam test sayıları, toplam nüfus sayıları, milyon başına test sayıları, milyon başına vaka sayıları, ciddi vaka sayıları arasında regresyon ve korelasyon modelleri oluşturularak PCR testi yanlış pozitifliği değerlendirme amaçlandı.

MATERYAL METOT

Güvenilir web sitelerinden elde edilen toplam vaka sayılarına göre dünyadaki ilk 10 ülkenin toplam vaka, toplam test, ciddi vaka, milyon başına test, milyon başına vaka verileri SPSS programına girildikten sonra bu veriler arasında doğrusal regresyon, korelasyon testleri uygulandı. Tanımlayıcı istatistiklere yer verildi. Sağlık Bakanlığı'ndan çalışma izni alındı. Çalışma herkese açık verilerden yapıldığından dolayı etik kurul izni alınmadı.

BULGULAR

PCR test sonuçlarında yanlış pozitiflik oranları yüksektir. Eğer ki sadece PCR sonucuyla Covid-19 teşhisi koyulursa bu hatalı olacaktır. Mutlaka klinik, bilgisayarlı tomografi ve laboratuvar testleriyle birlikte karar verilmelidir.⁶ Web sitelerinden test, vaka sayıları, nüfuslar, ciddi vaka sayıları değerlendirildiğinde ülkelerin sadece PCR ile karar verip vermediklerini aralarındaki regresyon ve korelasyonlardan tahmin edilerek kontrol edilebileceği düşünüldü.

Tablo 1 incelendiğinde Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nin hem nüfusu kalabalık hem yaptıkları test sayısı fazla hem de milyon başına düşen vaka sayıları fazladır. Brezilya'nın nüfusu fazla, test sayısı az ama vaka sayısı fazladır. Hindistan'ın nüfusu fazla test sayısı az ve vaka sayısı fazladır. Rusya'nın nüfusu fazla, test sayısı ABD kadar olmasa da fazla ve vaka sayısı da fazladır. Listedeki diğer Avrupa ülkelerinden İspanya'nın nüfusu en az, test sayısı fazla ve vaka sayısı da fazladır. Türkiye ve Almanya'nın nüfusları diğer Avrupa ülkelerine göre fazla test sayıları daha az ama vaka sayıları da diğer Avrupa ülkelerine göre daha azdır. Toplam vaka sayılarına göre sıralama, milyon vaka sayılarına göre sıralama, ciddi vaka sayılarına göre sıralama farklıdır. Toplam vaka sayılarına göre ilk 10 ülke ABD, Brezilya, Hindistan, Rusya, İngiltere, Fransa, İtalya, İspanya, Türkiye, Almanya şeklindedir. Milyon başına vaka sayılarına göre listedeki sıralama ABD, İspanya, Fransa, İngiltere, Brezilya, İtalya, Almanya, Türkiye, Rusya, Hindistan şeklindedir. Ciddi vaka sayılarına göre listedeki sıralama ABD, Hindistan, Brezilya, Fransa, İtalya, Almanya, Rusya, İspanya, Türkiye, İngiltere şeklindedir. Bu sıralamalardan hangi ülkelerin salgında daha iyi durumda olduklarını tespit etmek için mutlaka yorumlanarak ele alınmalıdır.

Nüfus, test sayısı ve vaka sayısı arasındaki modelleme tablo 2 'de verilmiştir. Model p değeri incelendiğinde anlamlıdır. Nüfus ve test sayılarının değişimi toplam vaka sayılarını %79,3 ölçüsünde açıklamaktadır. Nüfusu ve test sayısı fazla olan ülkelerin toplam vaka sayılarını %79,3 ölçüsünde tahmin edebilecek bir modellemedir. Katsayılar incelendiğinde test sayısının vaka sayısında anlamlı etkisi olduğu görülecektir. Tablo 7 incelendiğinde milyon nüfusu düşen test sayısı ile milyon nüfusa düşen vaka sayısı arasında anlamlı bir regresyon modeli vardır. Milyon nüfus başına düşen test sayısı sabitinden milyon başına düşen vaka sayısını %41,3 oranında tahmin edebilen bir modellemedir. Tablo 4 incelendiğinde toplam vaka ve toplam nüfus arasında %67,3 oranında olan bir pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. Tablo 5 incelendiğinde toplam vaka ve ciddi vaka arasında %63,6 oranında olan bir pozitif korelasyon görülmektedir. Tablo 6 incelendiğinde milyon nüfus başına düşen test sayısı ile milyon nüfus başına düşen vaka sayısı arasında %64,8 oranında bir pozitif korelasyon görüldüğü, milyon nüfus başına düşen vaka sayısıyla ciddi vaka sayısı arasında bir korelasyon olmadığı yine ciddi vaka ve milyon nüfus başına düşen test sayısı arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmektedir.

TARTIŞMA

Toplam vaka sayına göre ilk 10 ülkenin verileri incelendiğinde sıralamanın milyon başına vaka sayısına, milyon başına test sayısına, toplam test sayısına, ciddi vaka sayısına göre çok değiştiği görülmüştür. Bu ülkelerin salgın yönetim stratejilerine göre değişmektedir. Kimi ülkeler geniş toplum kesimlerine test yapıp, çok vaka tespit ederek izolasyon ve karantina uygulamaları ile vakaları kontrol altında tutmak isterken,(Güney Kore,Singapur),⁷ kimi ülkeler bunu çok katı karantina uygulamaları ile sağlamışlardır.(Çin)⁸ Bazı ülkeler hem test hem izolasyonu orta derecede uygulayarak karma modeller denemektedir.(ABD, Almanya, Türkiye, İtalya, Fransa, Rusya, İngiltere, İspanya v.s)³ Kimi ülkeler kalabalık nüfuslarının dezavantajını yaşamaktadır.(ABD, Hindistan, Brezilya v.s) Bu dezavantajı teknoloji ve ekonomik güçle tolere etmeye çalışan ülkeler olduğu gibi(ABD,İngiltere)³, ekonomik ve

sosyal sebeplerden dezavantajını tolere edemeyen ülkeler de vardır.(Brezilya, Hindistan)³ Ülkelerin ekonomileri, salgını ciddiye alış biçimleri, nüfus yapıları, nüfus yoğunlukları, aldıkları önlemler, alınan önlemlere toplumların uyumu vaka sayılarını, ciddi vaka sayılarını ve bunlara göre oluşturulan sıralamaları etkilemektedir. Ciddi vaka sayıları ve ölümleri ülkelerin sağlık alt yapıları da etkilemektedir. Sağlık alt yapısı güçlü ülkeler salgınla çok daha başarılı bir şekilde mücadele edebilmektedirler. Sağlık alt yapısı güçlü olarak bilinen Almanya'da vaka sayıları fazla olsa da ölüm sayıları ve ciddi vaka sayıları düşüktür.⁹ Aynı şekilde Türkiye'de vaka sayıları artsa bile son dönemde özellikle Şehir Hastanelerine büyük yatırımlar yapıldığı için ve de sağlık personeli sayısı son dönemde desteklendiği için ciddi vaka sayıları ve de ölüm sayıları düşüktür. Ekonomik olarak iyi durumda olan ABD ve Avrupa devletlerinin birçoğu güçlü kurgulanmış sağlık alt yapıları olmadığı için vaka sayıları, ciddi vaka sayıları ve de ölüm sayıları yüksektir.^{9,3}

PCR testlerinin yanlış pozitifliği yüksek olması bilgisi göz önüne alındığında yapılan toplam test ,milyon başına vaka, milyon başına test, nüfus ile ciddi vaka ve toplam vaka sayıları aralarında regresyon ve korelasyonlar incelenmiştir. Toplam nüfus ve toplam test sayısının toplam vaka sayısını modellemede %79,3 oranından açıkladığı bulunmuştur. Normalde de nüfusu fazla olan ülkelerde temasın fazla olduğu düşünüldüğünde toplam vaka sayısının fazla olması, test sayısı arttıkça da vaka sayısının fazla artması beklenir. Tablo incelendiğinde modellemedeki test sayısının tek başına anlamlı etkisi olduğu görülmektedir. Yanlış pozitiflik oranı yüksek olan bir testte bu kadar yüksek yüzde de bir tahmin modellemesi kurulması yanlış pozitifliği desteklemektedir. Nüfus tek başına anlamlı bir katkı sunmamıştır modellemeye. Nüfusun etken olmasında yüzölçümü, sosyo- ekonomik yapı gibi faktörler de olduğu için beklenen bir sonuçtur. Milyon nüfus başına test ile milyon nüfus başına vaka sayısı arasındaki modellemede %41, 3 oranında bir oran bulunmuştur. İşin içine nüfuslar da dahil edildiğinde test sayısının vaka sayısını %41,3 oranında etkilediği görülmektedir. Yanlış pozitifliği bilinen bir testte, vaka olarak tanımlanırken test yanında klinik, görüntüleme ve laboratuvar testleriyle desteklenmelidir. Testlerde pozitiflik oranları çok daha düşükken %41,3'lük bir doğrulukta modelleme PCR testlerine gerekenden daha mı fazla güvenilir sorusunu akla getirmektedir. Modellememiz doğrusal ,az fakörlü ve düşük örneklemde yapıldığı için daha geniş örneklem ve etkileyen birçok faktör de bu durumu test etmek için kullanılmalıdır. Toplam vaka, toplam nüfus arasındaki korelasyon incelendiğinde aralarında pozitif bir korelasyon olduğu görülmektedir. Bu beklenen bir sonuçtur. Daha yüksek katsayıda bir korelasyon çıkmaması nüfusun tek başına bir etken olmadığını desteklemektedir. Toplam vaka ciddi vaka arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttur. Yüksek katsayıda çıkmaması hastalığın asemptomatik geçirme oranının yüksek olması, yoğun bakım ve ölüm oranlarının nispeten yüksek olmaması bilgilerini desteklemektedir. Milyon nüfusa düşen test ve milyon nüfusa düşen vaka sayıları arasında yine orta düzeyde bir korelasyon çıkmıştır. Vaka tanımı sadece test ile yapılmadığı için katsayının çok daha düşük çıkması beklenirdi. Bu da PCR testlerine gerekenden fazla mı önem veriliyor sorusunu akla getirmektedir.Milyon nüfusa düşen vaka sayısı ile ciddi vaka sayısı ve milyon nüfusa düşen test sayısı ile ciddi vaka sayısı arasında korelasyon bulunamamıştır. Nüfus işin içine katıldığında vakaların ciddileşme oranının yüksek olmadığı, fazla test yapılarak vaka sayısı artsa bile vakaların ciddileşme oranlarının anlamlı olmadığı sonuçları enfeksiyonun klinik tablosuyla örtüşen bilgilerdir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Covid-19 epidemiyolojik olarak hızlı yayılan, çok sayıda vakaya sebep olan ama risk grupları harici ciddi vakalara sebep olmayan bir hastalıktır. Hızlı yayılma özelliğinden dolayı ve solunum yoluyla bulaşması sebebiyle pandemi seviyesine gelmiştir. Her ne kadar tanısı PCR testleriyle konulsa da testlerin yüksek yanlış pozitiflik oranları göz önünde bulundurularak klinik, görüntüleme, laboratuvar testleri birlikte değerlendirilerek covid-19 tanısı konulmalı ve vaka olarak kabul edilmelidir.⁶ Tam bir tedavisi olmasa da diğer viral hastalıklarda işe yaradığı bilinen faripiravir, plaquanil, remdesivir, kolşisin gibi ilaçlar tedavisinde kullanıldığı ve de algoritmalarda yer aldığı için yan etkileri olan bu ilaçları kullanmaya başlamak için daha emin olarak vaka tanımı oluşturmalıyız.¹⁰ Bu sebeple sadece PCR testlerine güvenmemeliyiz. Bu çalışmada da ülkelerin sadece testlere güvenerek tanı koymadığını desteklenmiş oldu.

KAYNAKLAR

1. Bennett J, Dolin R BM. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. (Elsevier/Saunders, ed.); 2014.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
3. www.worldometers.info/coronavirüs/.
4. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40. doi:10.1148/radiol.2020200642
5. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
6. Lippi G, Simundic A-M, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1070-1076. doi:10.1515/cclm-2020-0285
7. Reis RF, de Melo Quintela B, de Oliveira Campos J, et al. Characterization of the COVID-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in South Korea, Italy, and Brazil. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020;136:109888. doi:10.1016/j.chaos.2020.109888
8. Cohen J, Normile D. New SARS-like virus in China triggers alarm. *Science* (80-). 2020;367(6475):234-235. doi:10.1126/science.367.6475.234
9. BUDAK F, KORKMAZ Ş. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNE YÖNELİK GENEL BİR DEĞERLENDİRME: TÜRKİYE ÖRNEĞİ. *Sos Araştırmalar ve Yönetim Derg*. 2020;(1):62-79. doi:10.35375/sayod.738657
10. Atalay S, Ersan G. Treatment of COVID-19. *J Tepecik Educ Res Hosp*. Published online 2020. doi:10.5222/terh.2020.48030

Tablo 1 Ülkelerin Vaka, Nüfus, Test Sayıları

ÜLKE	TOPLAM VAKA SAYISI	CİDDİ VAKA SAYISI	TOPLAM TEST SAYISI	TOPLAM ÜLKE NÜFUSU	1milyon nüfus başına test sayısı	1 Milyon nüfus başına vaka sayısı
Amerika Birleşik Devletleri	30.231.550	9.285	382.570.784	332.373.250	1.581.028	90.957
Brezilya	11.609.601	8.318	28.600.000	213.625.776	133.879	54.346
Hindistan	11.438.734	8944	229.249.784	1.389.567.944	164.282	8232
Rusya	4.418.436	2.300	116.000.000	145.978.750	792.581	30.206
İngiltere	4.268.821	1.016	107.731.965	68.137.890	1.581.087	62.650
Fransa	4.108.108	4.219	57.940.302	65.375.661	886.267	62.838
İtalya	3.258.770	3.256	45.171.694	60.398.854	747.890	53.954
İspanya	3.200.024	2.037	41.114.319	46.767.595	879.120	68.424
Türkiye	2.911.642	1.474	35.435.502	84.978.492	416.994	34.263
Almanya	2.594.675	2.848	46.319.641	83.973.334	551.599	30.899

Tablo 2 Nüfus ve Test Sayısı ile Toplam Vaka Sayısı Arasındaki Doğrusal Regresyon Model Özeti

Model Özeti				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Hata
1	,890 ^a	,793	,734	4424707,123
Tahmin etkenleri(sabit): Nüfus, Test Sayısı				
P=0,004				

Tablo 3 Nüfus ve Test Sayısı ile Toplam Vaka Sayısı Arasındaki Doğrusal Regresyon Katsayılar

Katsayılar						
Model		Standardize Edilmemiş Katsayılar		Standardize Katsayılar	t	Sig.
		B	Std. Hata	Beta		
1	Sabitler	712901,086	1997283,859		,357	,732
	Testsayısı	,072	,015	,962	4,765	,002
	Nüfus	-,003	,004	-,156	-,773	,465
a. Bağımlı Değişken : Toplamvaka						

Korelasyonlar				
			Toplam Vaka	Nüfus
Spearman's rho	Toplamvaka	Korelasyon Katsayı	1,000	,673*
		Sig. (2-tailed)	.	,033
		N	10	10
	Nüfus	Korelasyon Katsayı	,673*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,033	.
		N	10	10

*. Korelasyon 0.05 de anlamlıdır.(2-tailed).

Tablo 4 Toplam Nüfus ve Ciddi Vakalar Arası Korelasyon Tablosu

Tablo 5 Toplam Vaka Ciddi Vaka Arası Korelasyon Tablosu

Korelasyonlar				
			Toplamvaka	Ciddivaka
Spearman' s rho	Toplam vaka	Korelasyon Katsayı	1,000	,636*
		Sig. (2-tailed)	.	,048
		N	10	10
	Ciddi vaka	Korelasyon Katsayı	,636*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,048	.
		N	10	10

*. Korelasyon 0.05 de anlamlıdır.(2-tailed).

Tablo 6 Milyon Nüfus Başına Test, Milyon Nüfus Başına Vaka ve Ciddi Vaka Arasındaki Korelasyon Tablosu

Korelasyonlar					
			Milyontest	Milyonvaka	Ciddivaka
Spearman' s rho	Milyontest	Korelasyon Katsayı	1,000	,648*	-,236
		Sig. (2-tailed)	.	,043	,511
		N	10	10	10
	Milyonvaka	Korelasyon Katsayı	,648*	1,000	,067
		Sig. (2-tailed)	,043	.	,855
		N	10	10	10
	Ciddivaka	Korelasyon Katsayı	-,236	,067	1,000
		Sig. (2-tailed)	,511	,855	.
		N	10	10	10

*. Korelasyon 0.05 de anlamlıdır.(2-tailed).

Tablo 7 Milyon Nüfus Başına Test Sayısıyla Milyon Nüfus Başına Vaka Sayısı Doğrusal Regresyon Model Tablosu

Model Özeti				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Hata
1	,642 ^a	,413	,339	19394,871
a. Tahmin etkenleri(sabit): Milyontest				
p=0,045				

Tablo 8 Milyon Nüfus Başına Test Sayısıyla Milyon Nüfus Başına Vaka Sayısı Doğrusal Regresyon Katsayılar

Katsayılar						
Model		Standardize Edilmemiş Katsayılar		Standardize Katsayılar	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	Sabit	24339,165	12321,055		1,975	,084
	Milyontest	,035	,015	,642	2,371	,045
a. Bağımlı Değişken: Milyonvaka						

Presentation ID/Sunum No= 129

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Konjestif Kalp Yetmezliği, Kronik Böbrek Yetmezliği ve Anemi: Zincir Teoremi

Dr. Çağdaş Can

Acil Tıp Uzmanı, Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği

Özet:

Bu olgu sunumunda, kronik böbrek yetmezliği ve anemisi olan hastada intravenöz hidrasyon sonucu gelişen dekompanse konjestif kalp yetmezliği bildirildi.

Anahtar kelimeler: konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, anemi, plevral efüzyon

Giriş: Koroner arter hastalıkları sonucu konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Bu tip hastalarda düşük ejeksiyon fraksiyonu prerenal böbrek yetmezliği ve anemi ile sonuçlanabilir ⁽¹⁾. Bu olgu sunumunda dış merkeze halsizlik ve yaygın vücut ağrısı nedeniyle başvurup tedavide intravenöz hidrasyon verilen ve acil servise nefes darlığı yakınmasıyla başvuran dekompanse konjestif kalp yetmezliği tanısı alan hasta bildirildi.

Olgu: Bilinen koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve anemisi olan yetmiş dört yaşındaki bayan hasta halsizlik ve yaygın vücut ağrısı yakınmasıyla dış merkeze başvurdu. İntravenöz hidrasyon sonrası nefes darlığı gelişen hasta ambulansla acil servise getirildi. Hastanın oksijensiz satürasyonu %74 idi. Nitrat, antiagregan ve diüretik tedavi kullanan hastanın fizik muayenesinde akciğerlerinde bilateral kaba raller mevcuttu. Diğer sistem bulguları olağan olan hastanın elektrokardiyografisinde düşük voltaj saptandı (Şekil-1). Laboratuvar değerleri glukoz 264 mg/dL, üre 105.5 mg/dL, kreatinin 2.26 mg/dL, ALT 80 U/L, Na 127 mmol/L, potasyum 6 mmol/L, CRP 107.52 mg/L, HGB 8.4g/dL, HCT %27, MCV 87 fL, RDW 17%, arteriyel kan gazı pH 7.28, pCO₂ 41.6 mmHg, PO₂ 62 mmHg, Lac 4.4 mmol/L ve HCO₃ 18.2 mmol/L olarak raporlandı. Yatak başı yapılan ekokardiyografisinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 idi, sağ ventrikül komşuluğunda 0,5 cm ve sol ventrikül lateral duvar komşuluğunda 0,4 cm loküle bası bulgusu yapmayan perikardiyal mayi görüldü. Batın ultrasonografide post-renal akut böbrek yetmezliği dışlanan hastanın bilateral böbrek ekojeniteleri grade 2 artmıştı. Hastanın çekilen kontrastsız toraks tomografisinde belirgin perikardiyal efüzyon (23 mm), kardiyomegali ve bilateral plevral efüzyon görüldü (Şekil-2). İntravenöz nitrat, diüretik ve non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon tedavileri başlanan hasta koroner yoğun bakıma yatırıldı.

Tartışma:

Kalp yetmezliği sistolik/diyastolik veya sol/sağ taraf diye ikiye ayrılır. Sistolik disfonksiyona diyastolik disfonksiyon, sol kalp yetmezliğine ise sağ kalp yetmezliği eşlik edebilir.

Sistolik yetmezlik ventrikülün kasılma kusuru iken diyastolik patolojiler gevşeme sorunları ile karakterizedir. Diyastolik yetmezlikten ventrikül hipertrofisi sorumludur (hipertansiyon). Hepatomegali sağ yetmezlikte, pulmoner ödem ise sol kalp yetmezliğinde görülür ⁽²⁾.

Ayırıcı Tanılar

KAOH akut alevlenme: Hastanın bilinen öyküsü yok, plevral efüzyon (+).

Akut böbrek yetmezliği: Düşük klirens hastası, bir ay önceki değerleri ile anlamlı farklılık yok.

Bakteriyel pnömoni: Parankim tutulumu görülmedi, atipik ajanlar olabilir.

Non Q Miyokard Enfarktüsü: Serum troponin normal, tipik göğüs ağrısı yok, EKG değişikliği yok.

Kardiyak tamponad: Yatak başı EKO'da tamponad bulgusu yok, hipotansiyon (-).

Hipotiroidizm: Bir ay önceki değerler normal aralıkta.

Viral (Covid-19, İnfluenza) pnömoni: Klinik uyumsuz, infiltrasyon (-).

Pulmoner emboli: Düşük olasılıklı, PERC kriterleri (-).

Anemi: Kronik hastalık/demir eksikliği anemisi olabilir, ferritin/transferin değerleri yok.

Kongestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, anemi patofizyolojisi:

Birbiri üzerine inşa edilme: İlk patolojinin diğerlerini hazırlaması/KKY.

Peş peşe dizilme: Birbiriyle ilişkisi olmadan kendiliğinden gelişen süreçler/KKY, KBY ve anemi bağımsız değişken.

Paralel: İki patogenezin son organ hasarı ile üçüncü patogenezi oluşturması/KKY sonrası KBY ve kronik hastalık anemisi.

Demet: Tek bir patoloji ile zincir tamamlanır/KBY sonrası anemi ve KKY

Eşzamanlı: Başlatıcı ile tüm patogenezi aktiflenir/KKY, KBY veya anemi sonrası kaskat tetiklenir⁽³⁾.

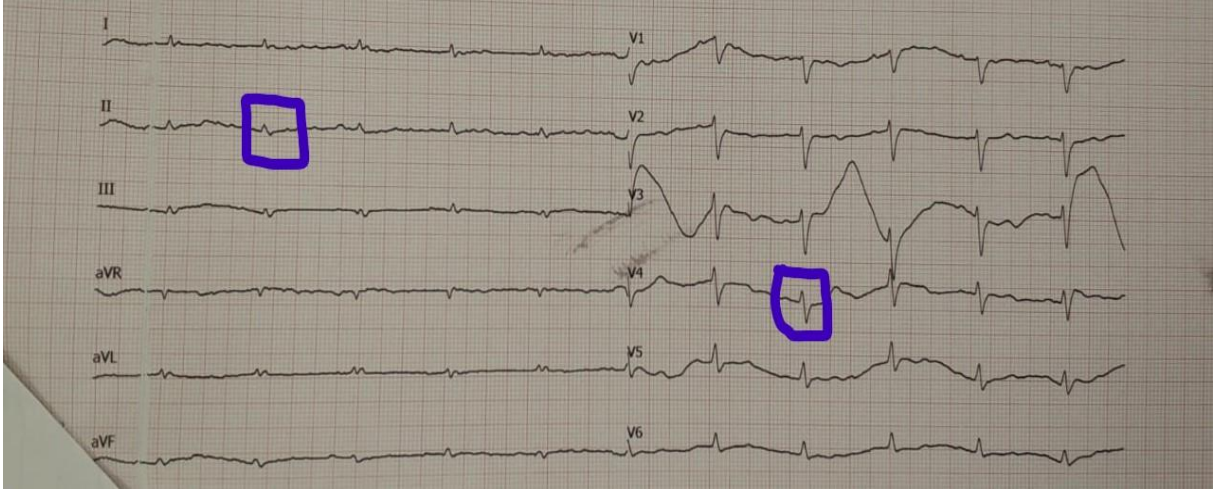
Kalp yetmezliği olan hastalar prerenal perfüzyon sorunları sebebiyle böbrek yetmezliğine girebilirler. Altta yatan hastalığa cevap olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve retikuloendotelial sistem aktivasyonu, azalan hemoglobün değerinden sorumlu tutulmaktadır⁽⁴⁾. Kardiyo-renal-anemi patoloji üçgenindeki bu hasta dış merkezde verilen intravenöz sıvı nedeniyle dekompanse kongestif kalp yetmezliğine girmiş ve perikardiyal/plevral boşluklarda sıvı toplanmasıyla klinik olarak ağırlaşarak yoğun bakıma yatırılmıştır.

Sonuç: Kardiyo-renal-anemi sendromu bulunan hastalara sıvı tedavisi verilirken son derece dikkatli olunmalıdır.

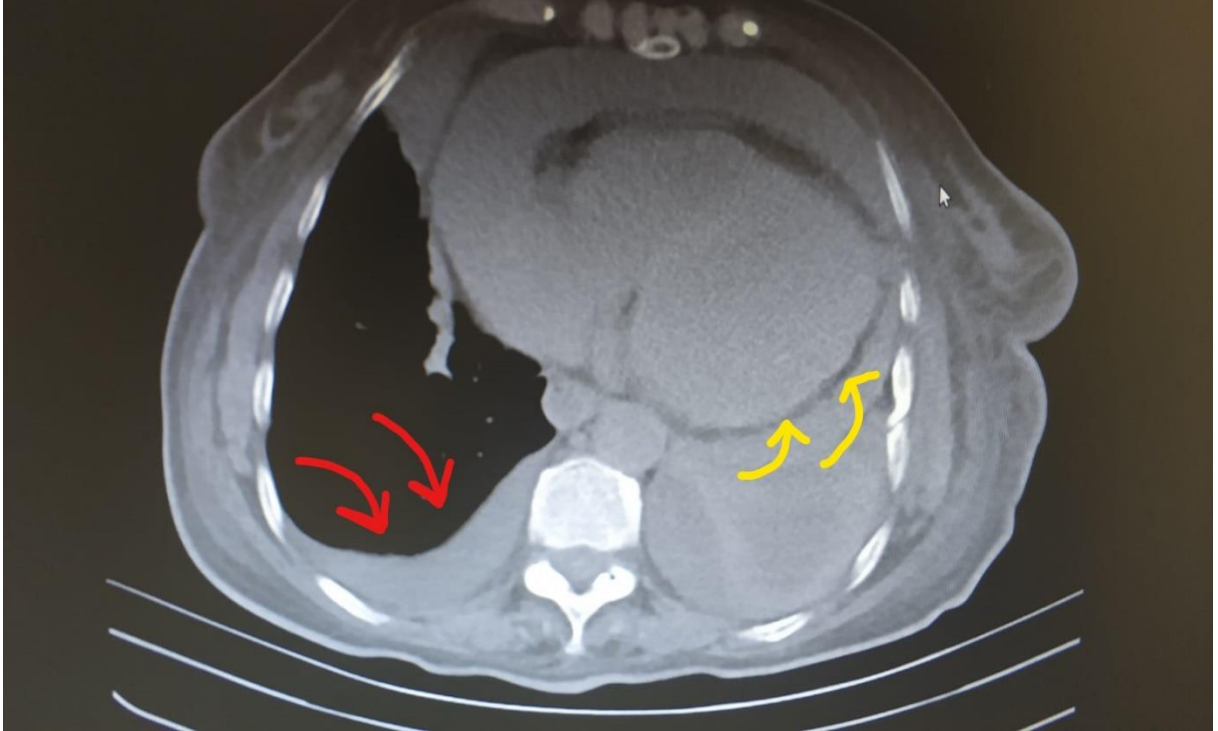
Referanslar:

1. Saklayan M, Anne VV, Lapuz M. Pericardial effusion leading to acute renal failure: two case reports and discussion of pathophysiology. Am J Kidney Dis 2002;40:837-41.
2. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2009;53:589-96.
3. Dupont M, Mullens W, Finucan M, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Determinants of dynamic changes in serum creatinine in acute decompensated heart failure: The importance of blood pressure reduction during treatment. Eur J Heart Fail 2013;15:433-40.
4. Kai, Uwe E. Cardiovascular consequences of renal anemia and erythropoietin therapy. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1317-23.

Şekil-1: Hastanın elektrokardiyografisinde düşük voltaj görülmekte.



Şekil-2: Toraks tomografisinde belirgin perikardiyal mai ve bilateral plevral efüzyon izlenmekte.



Presentation ID/Sunum No= 137

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Metastatik Gep-Net (Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör) Tanılı Hastalarımızda Prrt (Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavisi) Deneyimimiz

Asst. Prof. Dr. Özlem Nuray Sever¹

Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç:

Bronşiyal ve gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (NET), hücre zarlarında sıklıkla somatostatin reseptörleri eksprese eden yavaş büyüyen tümörlerdir. Bu reseptörler, Lutesyum-177 etiketli somatostatin analogları ile tedavi için hedeflerdir. Çalışmamızın amacı merkezimizde metastatik GEP-NET tanısı ile peptit reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT) ([¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3] oktreotat (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)) uygulanan hastaların etkinlik, sağkalım ve toksisite sonuçlarını bildirmektir.

Materyal ve Metot:

Aralık 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında merkezimizde takip ve tedavisi düzenlenen, metastatik GEP-NET tanısı ile PRRT uygulanan 30 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Gastrointestinal sistem dışı NET tanısı olan ve nöroendokrin karsinom tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların NET orijin, metastaz bölgeleri, metastatik tanı tarihi, grade ve ki 67 değerleri, PRRT başlama ve bitiş tarihleri, tedavi yanıt durumları, son durumları ve tedavi ilişkili toksisiteler hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular:

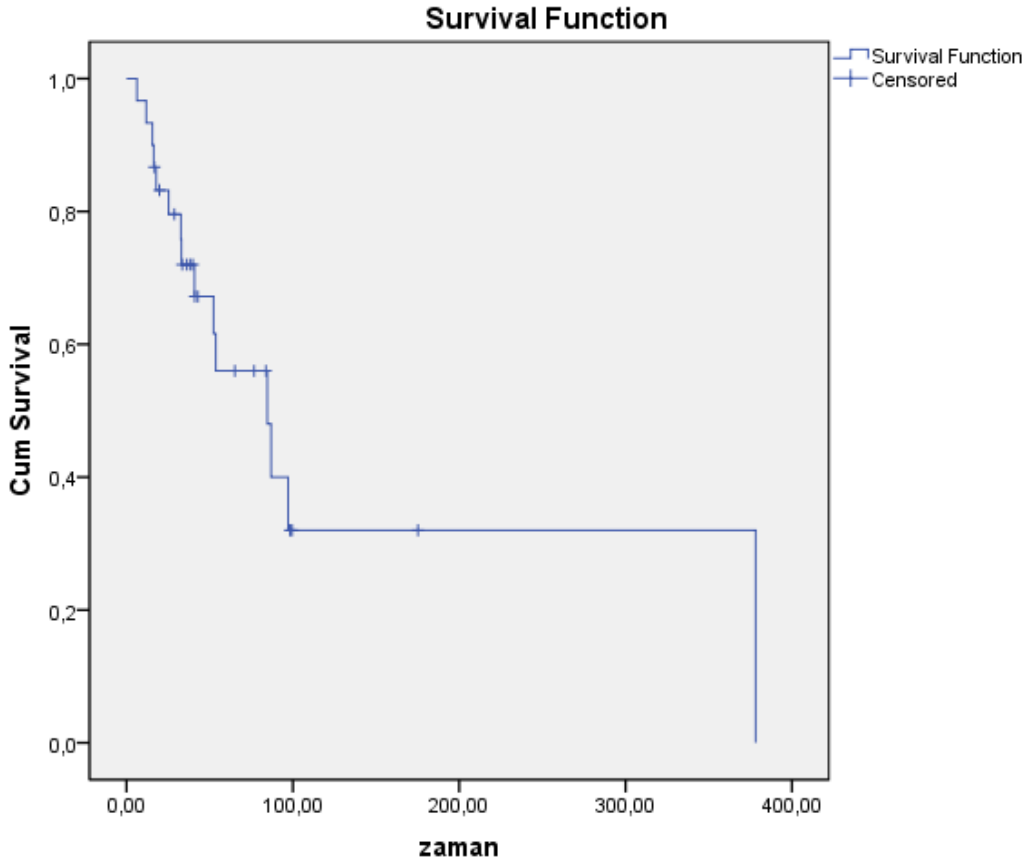
Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 19'u (%63) kadın, 11'i (%37) erkek idi. Ortalama tanı yaşı 59,0 (25-81) idi. Grade açısından değerlendirildiğinde 14 (%47) hasta grade 1, 12 (%40) hasta grade 2 idi, 4 (%13) hastada ise grade değerlendirilememişti. Ki 67 değeri 1-5 arası 12 (%40) hasta, 5-15 arası 6 (%20) hasta, 15-20 arası 6 (%20) hasta mevcuttu, 6 (%20) hastanın ise ki 67 değeri belirsizdi. Primer tümör orijini 9 (%30) hastada karaciğer, 11 (%37) hastada pankreas, 6 (%20) hastada mide, 2(%7) hastada rektum, 1 (%3) hastada periton, 1 (%3) hastada ince barsak olarak saptandı. 8 (%26,6) hastada karaciğer metastazı, 8 (%26,6) hastada karaciğer ve kemik metastazı, 8 (%26,6) hastada karaciğer ve lenf nodu metastazı, 3 (%10) hastada karaciğer, kemik ve lenf nodu metastazı mevcuttu, 3 (%10) hasta ise unrezektabl, lokal ileri hastalığa sahipti. Tüm hastalar tedavi olarak somatostatin analogu almıştı. Ayrıca 3 (%10) hasta sunitinib, 4 (%12) hasta everolimus, 3 (%10) hasta capesitabine+temozolamide, 3 (%10) hasta ise cisplatin+etoposid tedavisi almıştı. Toplam 186 kür, ortalama 6 (1-14) kür PRRT uygulanmıştı. PRRT tedavisi ile elde olunan en iyi tedavi yanıtı açısından hastalar değerlendirildiğinde 12 (%40) hastada stabil hastalık, 13 (%43) hastada parsiyel yanıt, 4 (%13) hastada progresyon saptandı, 1 (%3) hastada ise değerlendirme yapılamamıştı. PRRT tedavisi sonunda ise 13 (%43) hastada stabil hastalık, 13 (%43) hastada progresyon, 4 (%13) hastada ise parsiyel yanıt elde edilmişti. Son kontrolde 15 (%50)

hasta hayatta iken 15 (%50) hasta kaybedilmiştir. PRRT tedavisine bağlı yanetki olarak 1 hastada grade 4 nötropeni, 1 hastada ise grade 3 trombositopeni gözlemlendi. Genel sağkalım süresi 84.6 (%95 CI: 37.12-132.20) ay saptandı (Şekil 1).

Tartışma ve Sonuç:

Metastatik GEP-NET'te tedavi seçenekleri sınırlıdır. NET hücre membranında somatostatin reseptör subtip 2 (SSTR2) aşırı ekspresyonu varlığı somatostatin radyo etiketli peptid reseptör radyonüklid tedaviler için hedef molekül oluşturmaktadır. Bu amaçla ilk olarak 1990'lı yıllarda In-111 octreotide kullanılarak PRRT uygulanmaya başlanmış ilerleyen dönemlerde SSTR2 afinitesi daha yüksek somatostatin analogları ve daha stabil bağlanan radyonüklidler kullanıma girmiştir (1,2). Günümüzde yanetki açısından 90Y (yttrium-90) ile karşılaştırıldığında daha az yanetki nedeniyle 177Lu (lutesyum-177) tercih edilmeye başlanmıştır. Faz II prospektif randomize NETTER-1 çalışmasında metastatik iyi diferansiye (Grade 1/2) GEP-NET tedavisinde 177Lu-DOTATATE ile octreotide LAR karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yüksek doz (60 mg) octreotide ile karşılaştırıldığında 177Lu-DOTATATE tedavisi ile PFS 8,5 aya karşılık 28,4 ay (HR:0.214; 95% CI 0.139-0.331) olarak bulunmuştur. 4 kür PRRT sonrası ORR daha yüksek (%3'e karşılık %18) saptanmıştır. OS verisi henüz immatür olmakla birlikte PRRT lehinedir (3). Bizim çalışmamızda da OS 84.6 (%95 CI: 37.12-132.20) ay ve yanıt oranı %56 bulunmuştur. 177Lu-DOTATATE uygulaması genel olarak güvenli olmakla birlikte %3-4 olguda irreversible kemik iliği toksisitesi ve %30 olguda hafif renal toksisite gözlemlendiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada renal toksisite gözlenmezken 2 hastada reversible hematolojik toksisite saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda 177Lu-DOTATATE uygulaması literatür ile uyumlu olarak metastatik iyi diferansiye GEP-NET tedavisinde güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu saptanmıştır.



Şekil 1: Metastatik iyi diferansiye GEP-NET tanısı ile PRRT uygulanan hastaların genel sağkalım eğrisi

Kaynaklar:

1. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al. ENETS Consensus recommendations for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2017;105:310e319. 92.
2. van Adrichem RC, Kamp K, van Deurzen CH, et al. Is there an additional value of using somatostatin receptor subtype 2a immunohistochemistry compared to somatostatin receptor scintigraphy uptake in predicting gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor response? *Neuroendocrinology*. 2016;103:560e566. 93.
3. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of (177)LuDotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376: 125e135.

Presentation ID/Sunum No= 138

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Implante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatörlü Hastalarda Farklı Ejeksiyon Fraksiyonu Seviyelerinin Ventriküler Aritmi Yükü Üzerine Etkileri

Dr. Zehra Erkal¹ , Prof.Dr. Cengiz Ermiş²

¹*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

²*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Corresponding author: Zehra erkal*

Özet

Giriş İmlante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD), ani kardiyak ölümü (AKÖ) önlemek amacıyla geliştirilmiş cihazlardır. Genellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) $< \%35$ olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Biz kliniğimizde genellikle sekonder koruma amacıyla ICD implante ettiğimiz EF açısından birbirinden farklı fakat diğer yönlerden birbirine benzer iki hasta grubunda ventriküler aritmi analizleri yaparak EF değerinin ventriküler aritmi yükü üzerine etkisini göstermek amacıyla bu çalışmayı planladık. Metod Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2004 Aralık ile 2008 Ağustos arasında ICD implante edilmiş, hala yaşayan, aritmi analiz takipleri merkezimizde yapılan 42 hasta alınmıştır. A grubunda (EF $< \%35$) toplam ventriküler epizod sayısı 71(21 VF, 50 VT), NSVT sayısı 692, B(EF $> \%35$) grubunda toplam ventriküler epizod sayısı 148 (66 VF, 82 VT), NSVT sayısı 1578 tespit edildi. A grubunda gelişen ventriküler aritmilerin spontan sonlanım sayısı 33, ATP ile sonlanma sayısı 21, defibrilasyon ya da kardiyoversiyon ile sonlanım sayısı 17 idi. B grubunda gelişen ventriküler aritmilerin spontan sonlanım sayısı 39, ATP ile sonlanım sayısı 67, kardiyoversiyon ve defibrilasyon ile sonlanım sayısı 61 tespit edildi. Kardiyoversiyon defibrilasyon şeklinde sonlanım sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlendi (p=0.039). Tartışma Birçok klinik çalışmada ICD'nin özellikle düşük EF grubunda mortalite üzerine belirgin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Genel olarak incelendiğinde hem primer hem de sekonder korunma çalışmalarında özellikle EF değeri düşük hastalar, ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli kabul edilip çalışmaya dahil edildiği için bu grupta ICD etkinliği tartışılmaz. Bizim çalışmamızda sol ventrikül EF değeri $\%15-65$ arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar EF değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. Amacımız EF $> \%35$ olan grupta da uygun endikasyonlar sağlanmışsa özellikle sekonder koruma amacıyla ICD implante etmenin yararlı olabileceğini göstermekti. Çalışmamızın sonuçları da bizim hipotezimizi destekledi. Sonuç Hem primer hem de sekonder korunma da ICD terapisinden yarar görecekten hastaların seçiminde sadece EF değil diğer risk faktörleride göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyoversiyon, Defibrilasyon, Ejeksiyon Fraksiyonu

Giriş

İmlante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD) ani kardiyak ölümü önlemek amacıyla geliştirilmiş özellikle son 20 yılda kullanımları çok yaygınlaşmış cihazlardır. Bu tedavi yöntemi genellikle Ejeksiyon fraksiyonu (EF) $< \%35$ olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Birçok primer ve sekonder koruma çalışmasında da EF değeri genellikle bu sınırlarda olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Biz kendi kliniğimizde genellikle sekonder koruma amacıyla ICD implante ettiğimiz hastalarda EF açısından birbirinden farklı fakat diğer yönlerden birbirine benzer iki hasta grubunda ventriküler aritmi analizleri yaparak EF değerinin ventriküler aritmi yükü üzerine etkisini göstermek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Metod

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2004 Aralık ile 2008 Ağustos arasında implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) implante edilmiş, hala yaşayan, aritmi analiz takipleri merkezimizde yapılan 42 hasta alınmıştır. Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Lokal etik kuruldan onay alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar implantasyon döneminde yapılan ekokardiyografik çalışmalardan modifiye simpson yöntemiyle hesaplanan ya da anjiyografi filmlerindeki ventrikülografleri izlenerek elde edilen verilere göre ejeksiyon fraksiyonları (EF) %35'in altında ve %35'in üzerinde olanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Sırasıyla A ve B grubu olarak adlandırıldı.

Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, demografik özellikleri, altta yatan kalp hastalıkları, hastaneye ilk gelişte tespit edilen aritmi ve semptomları, ICD implantasyonu sonrası hastaneden taburcu olurken reçete edilen ilaçları, aritmi analizinin yapıldığı sırada almakta olduğu ilaçları tespit edildi.

Aritmi analizleri incelenerek dokümente edilen ventriküler aritmilerin (ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF) ya da nonsustained VT(NSVT)) siklus süresi ve siklus uzunluğu, ICD cihazının çalışmakta olduğu modu belirlendi. Gelişen ventriküler aritmilerin tarihi, cihazın buna tedavi edici nitelikte yanıt verip vermediği, yanıt verdiyse bu yanıtın ATP mi yoksa defibrilasyon şok şeklinde mi olduğu belirlendi. ICD tedavisi alan hastalarda implantasyon tarihi ile ilk tedavinin gerçekleştiği tarih arasındaki süre belirlendi. Birinci ve ikinci ICD tedavisi arasındaki sürelerde tespit edildi.

Her hasta için ventriküler aritmi frekansı (her hasta için ay başına düşen ventriküler aritmi sayısı), ventriküler aritmi epizod sayısı, ICD implantasyonu ile ilk terapi arasında geçen süre, aritmilerin spontan sonlanım sayısı, ATP, kardiyoversiyon, defibrilasyon sayısı, aritmi sürelerinin ve siklus uzunluklarının arasındaki fark, her hasta başına her ay olan toplam ventriküler aritmi süresi gibi parametreler hesaplandı ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Siklus uzunluğu 318-430 msn olan ventriküler aritmiler VT, < 318 msn olan ventriküler aritmiler VF olarak belirlendi. Ventriküler aritmi ICD tarafından herhangi bir tedavi almayacak derecede kısaysa da NSVT olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 13.0 Windows programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygun olan parametrik değerler için T-testi; normal dağılıma uymayan parametrik değerler için ManWhitney U testi; nonparametrik değerler için Chi-square testi kullanıldı. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya toplam 42 hasta alındı. Hastaların yaşları 25-80 arasında idi (58.9+-14). Sol ventrikül EF değerleri %15-65 arasında idi (36.9+-12.1). 9 hasta (%21.4) kadın, 33 hasta (%78.6) erkekti. 23 hasta (%54.8) iskemik kardiyomiyopati, 19 hasta (%45.2) non iskemik kardiyomiyopati (dilate kardiyomiyopati, brugada sendromu, valvüler kapak hastalığı) idi. 6 hasta (%14.3) VF, 23 hasta (%54.8) VT ile, 9 hasta (%21.4) NSVT ile prezente oldu. 4 hastada ise (%9.5) prezente olduklarında hiç aritmi tespit edilemedi. Bu hastalarda senkop etyolojisi araştırılırken ventriküler aritmiler izlendi (Tablo 1)

Sol ventrikül EF değeri <%35 olan grup A grubu olarak, sol ventrikül EF değeri >%35 olan grup B grubu olarak isimlendirildi. A grubunda hasta sayısı 20 (%47.6), B grubundaki hasta sayısı 22 (%52.4), A grubunda yaş ortalaması 31-80 (60+-12), B grubunda yaş ortalaması 25-80 (58+-15) arasındaydı (Tablo 1)

A grubunda 20 hasta erkek (%100), B grubunda 13 hasta (%59.1) erkekti. A grubunda İKMP sayısı 11 (%55), iskemik olmayan kardiyomiyopati sayısı 9 (%45), B grubunda İKMP sayısı 12 (%54.5), iskemik olmayan kardiyomiyopati sayısı 10 (%45.5) idi (Tablo 1)

A grubunda 3 hasta (%15) VF ile, 9 hasta (%45) VT ile, 4 hasta (%20) NSVT ile prezente oldu.4 hastada (%20) hiçbir aritmi tespit edilmedi. B grubunda 3 hasta (%13.6) VF ile, 14 hasta (%63.6) VT ile, 5 hasta (%22.7) NSVT ile prezente oldu (Tablo 1)

Hastaların ortalama takip süresi A grubunda 12.6+- 7.9 ay (min6, max 33 ay) B grubunda ortalama takip süresi 26.2+- 7.8 ay (min 16 ay, max 38 ay). Her bir hasta için ay başına düşen ventriküler aritmi sayısı (ventriküler aritmi frekansı) tüm popülasyon dahil edilirse A grubunda 0.2+-0.3 (min 0, max 1.15), B grubunda 0.5+-0.69(min 0, max 1.92) (p=0.777), sadece aritmi gelişen hastalar dahil edilirse A grubunda 0.3+-0.3 (min 0.08,max 1.15), B grubunda 0.8+-0.7 (min 0.08, max 1.92) (p=0.247) (Tablo 1)

VF ya da VT nedeniyle cihazın tedavisine gereksinim duyan hasta sayısı A grubunda 14(%70), B grubunda 14 (%63.7) olarak belirlendi.

A grubunda toplan ventriküler epizod sayısı 71(21 VF, 50 VT), NSVT sayısı 692, B grubunda toplam ventriküler epizod sayısı 148 (66 VF, 82 VT), NSVT sayısı 1578, (VF için p=0.575, VT için p=0.873, VF+VT için p=0.777, NSVT için p= 0.245) (Tablo 1)

ICD implantasyon tarihi ile ilk aritmi gelişme tarihi arasında geçen süre A grubunda 122.8+-26.02 gün (min 1, max 293, ortanca 104 gün), B grubunda 138.5+-79.3 gün (min 1, max 781, ortanca 30 gün) (p=0.166). Birinci ve ikinci epizod arasında geçen süre A grubunda 65+-22.1 gün (min 1, max 246, ortanca 40 gün), B grubunda ise 111+-56.7 gün (min 1, max 545, ortanca 19.5 gün) (p:0.654) tespit edildi.

A grubunda gelişen ventriküler aritmilerin spontan sonlanım sayısı 33, ATP ile sonlanma sayısı 21, defibrilasyon ya da kardiyoversiyon ile sonlanım sayısı 17 idi. B grubunda gelişen ventriküler aritmilerin spontan sonlanım sayısı 39, ATP ile sonlanım sayısı 67, kardiyoversiyon ve defibrilasyon ile sonlanım sayısı 61 di. İki grup arasında spontan sonlanım ve ATP ile sonlanım sayısı arasında anlamlı fark yoktur (p=0.868 ve p=0.143). Fakat kardiyoversiyon defibrilasyon şeklinde sonlanım sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlendi (p=0.039) (Tablo 1)

A grubunda gelişen ventriküler aritmilerin siklus uzunlukları ortalaması 331.0+-12.07 msn (min 237, max 411.7 msn). B grubunda gelişen ventriküler aritmilerin siklus uzunluklarının ortalaması 329+-14.4 (min 232, max 434.5 msn) (p=0.937) tespit edildi (Tablo 1)

A grubunda gelişen ventriküler aritmilerin siklus sürelerinin ortalaması 16.1+-3.4 msn (min 1.1, max 32.2 msn). B grubunda gelişen ventriküler aritmilerin siklus sürelerinin ortalaması 31.7+-8.4 msn (min 9, max 93 msn) (p=0.171) (Tablo 1)

Hasta başına düşen aylık toplam ventriküler aritmi süresi tüm popülasyon dahil edildiğinde A grubunda 2.8+- 1.2 msn (min 0, max 19 msn), B grubunda ise 5.3 +- 1.9 msn (min 0, max 38 msn) (p=0.5). Sadece aritmi gelişen hastalar dahil edilirse hasta başına düşen aylık ventriküler aritmi süresi A grubunda 6.2+-2.2 msn (min 0.5, max 19 msn), B grubunda ise 10.6+-3.2 msn (min0.35, max 38 msn)(p=0.305).

Tartışma

İmlante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD) ani kardiyak ölümü önlemek amacıyla geliştirilmiş özellikle son 20 yılda kullanımları çok yaygınlaşmış cihazlardır. Bazal riske aldırılmaksızın ani kardiyak ölüm (AKÖ) riskinde relatif olarak %50 oranında azalmaya neden olurlar (1).

Büyük çaplı randomize klinik çalışmalarda uzun süreli takiplerde etkinliği kanıtlanmıştır. ICD'ler kardiyak arrest sonrası sağ kalanlarda ya da henüz arrest olmamış fakat yüksek riskli hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi yaklaşık %33 oranında azaltırlar. Düşük riskli hastalarda ise AKÖ riskini ve total mortaliteyi belirgin olarak etkilemezler. ICD kullanımı hem primer hem de sekonder kardiyak korunmada etkilidir (2). Bu tedavi yöntemi genellikle EF<%35 olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Birçok primer ve sekonder koruma çalışmasında da EF değeri genellikle bu sınırlarda olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Biz kendi kliniğimizde genellikle sekonder koruma amacıyla ICD implante ettiğimiz hastalarda EF açısından birbirinden farklı fakat diğer yönlerden birbirine benzer iki hasta grubunda ventriküler aritmi analizleri yaparak EF değerinin ventriküler aritmi yükü üzerine etkisini göstermek istedik. ICD implante edilmesi planlanan hastalarda ilk olarak değerlendirilen EF değerinin "gerçekten bu kadar önemli mi?" sorusuna fikir vermek amacıyla bu çalışmayı düzenledik. Yüksek riskli hastalarda

sadece EF değerini gözönünde bulundurmadan diğer risk faktörlerine de hakettiği değeri vererek uygun hastaları tespit etmenin önemini vurgulamak istedik.

Birçok klinik çalışmada ICD'nin özellikle düşük EF grubunda mortalite üzerine belirgin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin MADIT çalışmasında EF değeri $< \%35$ olan 196 hastaya primer korunma amacıyla ICD implante edilmiş ve aritmik mortalite $\%75$, total mortalitede $\%54$ azalma izlenmiştir (3). MUSTT çalışmasında ICD'nin primer korunmada aritmik mortaliteyi $\%76$, total mortaliteyi $\%55$ azalttığı gösterilmiştir (3). MADIT 2 çalışmasında MI sonrası EF $< \%30$ olan hastalarda ICD tedavisinin aritmik mortaliteyi $\%61$, total mortaliteyi $\%31$ azalttığı belirtilmiştir (4). SCD-HeFT çalışmasında EF $< \%35$ olan hastalarda ICD tedavisinin total mortaliteyi 523 oranında azalttığı gösterilmiştir (5). DINAMIT çalışmasında EF $< \%35$ olan grupta ICD primer korunma amacıyla implante edilmiş ve aritmik mortalitede $\%58$ azalma izlenmiştir (6). DEFINITE çalışmasında hastalarda ölüm riskinde ortalama $\%80$ azalma tespit edilmiştir (7). Primer korunma çalışmalarında EF değeri genellikle $\%35$ altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. ICD grubunda tüm nedenlere bağlı mortalitede ve aritmik mortalitede belirgin azalma tespit edilmiştir (8). Sekonder koruma çalışmalarında benzer hasta gruplarında planlanmış ve benzer sonuçlar alınmıştır. AVID çalışmasında ortalama EF değeri $\%32$ olan hastalar çalışmaya alınmış ve ICD grubunda tüm nedenlere bağlı mortalitede belirgin azalma izlendiği için çalışma erken sonlandırılmıştır (9). CASH çalışmasında ortalama EF değeri $\%32$ olan hastalar çalışmaya alınmış ve ICD takılan hastaların 3 yıllık takibinde total mortalitede $\%28$, aritmik mortalitede $\%59$ azalma tespit edilmiştir (9). CIDS çalışmasında EF değeri $\%33$ olan hastalar arasında ICD implante edilen grupta ölüm riskinde $\%28$ anlamlı azalma izlenmiştir (9). Genel olarak incelendiğinde hem primer hem de sekonder korunma çalışmalarında özellikle EF değeri düşük hastalar, ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskli kabul edilip çalışmaya dahil edildiği için bu grupta ICD etkinliği tartışılmaz.

Bizim çalışmamızda sol ventrikül EF değeri $\%15-65$ arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar EF değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında altta yatan primer hastalık oranları birbirine benzerdi. Her iki grupta da hastalara önemli ölçüde sekonder nedenler nedeniyle ICD implante edilmişti. Amacımız EF $> \%35$ olan grupta da uygun endikasyonlar sağlanmışsa özellikle sekonder koruma amacıyla ICD implante etmenin yararlı olabileceğini göstermekti. EF değeri $< \%35$ olan grupta hastalar ortalama 12 ay, en fazla 36 ay takip edildi. Ventriküler aritmi frekansı, ICD implantasyonu sonrası ilk aritmi gelişinceye kadar olan süre, 1. ve 2. Epizodlar arasında geçen süre, ventriküler epizodların spontan ya da ATP ile sonlanma sayıları, ventriküler aritmi siklus ve sürelerinin ortalamaları, hasta başına düşen aylık toplam ventriküler aritmi süreleri arasında her 2 grupta benzer sonuçlar izlendi. 2 grup arasında fark izlenmedi. Sadece ventriküler aritmilerin kardiyoversiyon ve defibrilasyon şeklinde sonlanım sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlendi. EF $> \%35$ olan grupta ventriküler aritmilerin defibrilasyon ile sonlanma oranının daha fazla olduğu tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları bize EF $> \%35$ olan grubunda en az düşük EF grubu kadar ICD tedavisine ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Hastaların cihaz ile tedavi ihtiyacına karar verirken sadece EF değil diğer risk faktörlerini de değerlendirmek ve ona göre karar vermek çok önemlidir. EF $> \%35$ olan yüksek riskli hastalarda da sekonder koruma amacıyla ICD implante etmek çok önemli ve gereklidir.

SONUÇ

ICD tedavisinin EF değeri düşük olan yüksek riskli hastalarda olduğu kadar ventrikül fonksiyonları daha iyi fakat kardiyak riski yüksek hastalarda da etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünüyoruz. Hem primer hem de sekonder korunma da ICD tedavisinden yarar görecektir hastaların seçiminde sadece EF değil diğer risk faktörleride göz önüne alınmalıdır.

Referanslar

1. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of lang duration abolished by electric shock. J Am Med Assoc 1947; 135: 985.
2. Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the ACA/AHA Task force on Practice guidelines: developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons, Circulation 2008; 117: e 350-408.

3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Dauhert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Eng J Med* 1996; 335: 1933-40.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilher DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Eng J Med* 2002; 346: 877-83.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med* 2005; 352: 225-37.
6. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter defibrillator after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2004; 351:2481-8
7. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Jam Med Assoc* 2004; 292: 2874-9.
8. Passman R, Kadish A. Sudden death prevention with implantable devices. *Circulation* 2007; 116: 561-71.
9. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter defibrillator trials: Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 26-30.

	Grup A (EF<%35) N;20	Grup B (EF>%35) N;22
Yaş	60+- 12 (31-80)	58+-15 (25-80)
Cinsiyet	20 erkek	19 erkek
İskemik KMP hasta sayısı(n)	11 (%55)	12 (%54.5)
Non iskemik KMP Hasta sayısı(n)	9 (%45)	10 (%45.5)
Prezentasyon şekli VF VT NSVT	3 (%15) 9 (%45) 4(%20)	3(%13.6) 14(%63.6) 5(%22.7)
Epizod sayısı VF VT NSVT	21 50 692	66 82 1578
VA frekansı	0.2 +- 0.3 (0-1.15)	0.5 +- 0.69 (0-1.92)
Aritmi sonlanım şekli Spontan ATP CV-VF	33 21 17	39 (p;0.868) 67 (p;0.143) 61 (p;0.039)
VA siklus uzunluğu msn	331.0 +-12.07 (237-411.7 msn)	329+-14.4 (232-434.5)
VA siklus süre ortalaması msn	16.1+-3.4 msn (1.1-32.2)	31.7+-8.4msn (9-93)

Tablo1: EF<%35 olan EF>%35 olan grupların demografik özellikleri, ventriküler aritmi analiz sonuçlarının karşılaştırılması

ATP; Antitaşikardi pacing, CV; Kardiyoversiyon, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KMP; Kardiyomiyopati, VA; Ventriküler Aritmi, VF; Ventriküler Fibrilasyon, VT; Ventriküler Taşikardi,

Presentation ID/Sunum No= 147

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acil Serviste Nadir Bir Olgu: Septik Emboli

Dr. Ejder Saylav Bora¹

¹*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi*

Özet

Amaç: Septik pulmoner emboli, konjenital kalp hastalığı, IV ilaç kullanımı, uzun süreli katater kullanımı gibi predispozan durumlarda, mikroorganizmaları içeren koagüle kanın sağ kalpten hematojen yolla akciğerlere yayılımı ile infarkt ve abse formasyonları oluşturmasıyla karakterizedir. Morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan septik pulmoner embolinin prognozunu belirleyen en önemli faktör, erken tanı ve geniş spektrumlu antibiyoterapidir. Bu açıdan septik pulmoner emboli tanısı koyduğumuz bir olguyu sunuyoruz. **Vaka:** Kronik böbrek yetmezliği tanısı ile nefroloji kliniği tarafından hemodiyaliz tedavisi devam eden 52 yaşında kadın hasta 1 Hafta önce dış merkeze kaşınıt şikayetiyle başvuru sonrası, Son 1 haftadır olan halsizlik yaygın vücut ağrısı şikayetlerinin artması üzerine acil servise gelmiş. rutin hemodiyaliz (HD), diyabetis mellitus (DM), kalp yetmezliği (KKY) tanılı halen santral katateri bulunan hastanın yapılan fizik muaynesinde, Gd Orta-İyi, Bilinç Açık Koopere Oryante Ateş: 38,5, SS: 18 SO2: 94, TA130/75, Laboratuvarında : WBC:35540, CRP: 298. Çekilen toraks bt' sinde; Dağınık yerlesimli noduler tarzda bazıları buzlu cam vafında bazıları ise kavitelmiş Noduler görüntü.Kardiyotorasik indieks artmış. Minimal plevral mayi. görüntü öncelikle Septik Emboli'yi düşündürmektedir şeklinde çıktı. Yapılan transtorasik eko' sunda sağ atrium (RA) İçinde Katater Mevcut. RA İçinde katater ilişkili olduğu düşünülen, ön planda enfeksiyon ilişkili olarak değerlendirilen, triküspit kapağa girip çıkan dev Hiperekojen görünümde, 27*29 Mm boyutlarında, 5,32 Cm2 alanında kitle görünümü trombus? izlendi. Hasta takip tedavi amaçlı anestezi yoğun bakıma yatırıldı. **Sonuç :** SPE erken tanı ve etkin antibiyotik tedavisi gerektiren ağır bir tablodur. Gecikmiş tedavide mortalite riskinin %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Hızlı ve erken başlanan geniş spektrumlu, etkin antibiyoterapinin yanı sıra, enfeksiyon odağının kontrolü, katater strelizasyonu sağlanması gibi önlemler, destek tedavisi, gerekli durumlarda cerrahi müdahaleler ve yakın takip, bu hastalar için hayati öneme sahiptir. Bu noktalar göz önünde bulundurulduğunda, SPE özellikle risk faktörlerini taşıyan hastalarda her zaman akılda tutulması gereken, tanı ve tedavisi zor bir hastalıktır.

Anahtar Kelimeler: Septik Emboli, Erken Tanı, Ateş, Katater

A RARE CASE IN EMERGENCY DEPARTMENT: SEPTIC EMBOLIA

Abstract

Aim: It is characterized by the spread of coagulated blood containing microorganisms from the right heart to the lungs by hematogenous way and forming infarcts and abscess formations in predisposing

situations such as septic pulmonary embolism, congenital heart disease, IV drug use, long-term catheter use. The most important factor determining the prognosis of septic pulmonary embolism with high morbidity and mortality is early diagnosis and broad spectrum antibiotherapy . Case: A 52-year-old female patient, who was ongoing hemodialysis by the nephrology clinic with a diagnosis of chronic renal failure, was admitted to an external center 1 week ago with the complaint of itching, and due to the increase in the complaints of widespread body pain in the last 1 week, she came to the emergency service. In the physical examination of the patient who is diagnosed with routine hemodialysis (HD), diabetes mellitus (DM), heart failure (CHF) and still has central catheter, Gd Medium-Good, Conscious Co-Operated Oriented Fever: 38.5, SS: 18 SO2: 94, TA130 / 75, In his laboratory: WBC: 35540, CRP: 298. In the withdrawn thorax bt; Nodular appearance with scattered localization, some of which are ground glass and some of them are curved. In the transthoracic echo, there is a catheter in the right atrium (RA). in the foreground, it is considered to be related to infection, has a giant hyperechogenic appearance that enters and exits the tricuspid valve, thrombus? watched. The patient was admitted to anesthesia intensive care unit for follow-up treatment. Conclusion: SPE is a severe condition that requires early diagnosis and effective antibiotic treatment. It has been reported that the mortality risk is over 50% in delayed treatment Considering these points, SPE is a difficult disease to diagnose and treat, which should always be kept in mind especially in patients with risk factors.

Keywords: Septic Embolism, Early Diagnosis, Fever, Catheter

Giriş

Septik pulmoner emboli (SPE) genellikle akut başlangıçlı solunum semptomları, yüksek ateş ve radyolojik olarak akciğerde yeni gelişen bilateral multipl nodüller ile karakterize bir tablodur (1). SPE Nontrombotik pulmoner emboliler (NTPE) içinde değerlendirilir, çoğunlukla genç erişkinlerde izlenir. SPE, tanısı ve tedavisi zor olan nadir bir hastalıktır. Genellikle sağ kalpten orijin alan SPE'nin predispozan faktörleri arasında intravenöz (IV) ilaç kullanımı, immun yetmezlikler, konjenital kalp hastalıkları, alkolizm, lenfoma, hemodiyaliz hastalarındaki arterio-venöz şantlar, santral venöz kateter, cilt enfeksiyonu varlığı gibi enfeksiyon riskini arttıran durumlar bulunmaktadır (2,13). Ekstrapulmoner enfeksiyon odağındaki yoğun inflamasyona bağlı hiperkoagulabilite nedeniyle gelişen septik tromboflebit durumlarında enfekte kan, damar yatağı boyunca ilerleyerek pulmoner vasküler yolla akciğerlere ulaşarak alveoler kapiller, arteriol ve venüllerle akciğer parankimine ulaşır. Bu hematogen yayılım, akciğer lobülleri içinde rastgele dağılma eğiliminde olan infarkt odakları ve buna bağlı abse formasyonları oluşmasına neden olur. Alınan kan veya kateter ucu gibi örneklerin mikrobiyolojik değerlendirmelerinde en sık üreyen organizma, koagülaz-pozitif *Staphylococcus aureus* olarak tespit edilmiştir (2,3,13). SPE radyolojisinde karakteristik olarak akciğerlerde yaygın, multipl, yuvarlak ve/veya yama tarzında sıklıkla periferik ve subplevral yerleşimli noduler opasiteler görülmesi tipiktir. İlerleyen dönemde enfarkt ve abse formasyonuna bağlı hızlı gelişen kaviteler izlenebilir. Bu görünüm metastatik nodülleri andırmakla beraber yaygın ve ağırlıklı olarak subplevral yerleşim hematogen yayılımın bir göstergesi olarak kabul edilir (1,4,13). SPE prognozunu belirleyen en önemli faktör, erken tanı ile birlikte uygun geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır (2,13). Bu açıdan septik pulmoner emboli tanısı koyduğumuz bir olguyu sunuyoruz.

Vaka

Kronik böbrek yetmezliği tanısı ile nefroloji kliniği tarafından hemodiyaliz tedavisi devam eden 52 yaşında kadın hasta 1 Hafta önce dış merkeze kaşıntı şikayetiyle başvuru sonrası, Son 1 haftadır olan halsizlik yaygın vücut ağrısı şikayetlerinin artması üzerine acil servise gelmiş. rutin hemodiyaliz (HD), diyabetis mellitus (DM), kalp yetmezliği (KKY) tanılı halen santral kateteri bulunan hastanın yapılan fizik muaynesinde, Gd Orta-İyi, Bilinç Açık Koopere Oryante Ateş: 38,5, SS: 18 SO2: 94, TA130/75, Ense Sertliği Yok, öksürük balgam yok, Ancak dinlemekle ral ronküs duyuldu, Kateter etrafı temiz, batin rahat defans rebound yok, İdrarda yanma yok, Bilateral KVAH negatif ,küsma ishal yok. Laboratuvarında : WBC:35540 NEU:%91 LENFOSİT:1050 HC CRP: 298 KRE:5,71.

Çekilen toraks BT' sinde; Dağınık yerleşimli noduler tarzda bazıları buzlu cam vasfında bazıları ise kavitelmiş Noduler görüntü.Kardiyotorasik indieks artmış. Minimal plevral mayi. görüntü öncelikle

Septik Emboli'yi düşündürmektedir şeklinde çıktı. Yapılan transtorasik eko' sunda sağ atrium (RA) İçinde Katater Mevcut. RA İçinde katater ilişkili olduğu düşünülen, ön planda enfeksiyon ilişkili olarak değerlendirilen, triküspit kapağa girip çıkan dev Hiperekojen görünümde, 27*29 Mm boyutlarında, 5,32 Cm2 alanında kitle görünümü trombus? izlendi. Ayrıca kitlenin kateterden bağımsız olduğu düşünüldü ayrıca triküspit kapağın RA yüxeyinde 3*5mm boyutlarında vejetasyonla uyumlu olduğu düşünülen hareketli kitle izlendi şeklindeydi. Hasta takip tedavi amaçlı anestezi yoğun bakıma yatırıldı. Takibinde hastanın vitallerinin bozulması üzerine entübe edildi katater çıkarılması için KVC konsültasyonu yapılan hasta kan kültüründe acinobakter baumanii üremesi sonucu katater çıkarılması ileri tarihe ertelenmiş. Vankomisin, meropenem, daha sonrası dapsomisin başlanan hasta yatışının 10. Gününde anestezi yoğun bakımda ex olmuştur.

Tartışma

SPE, tonsiller, dental veya pelvik bölge enfeksiyonları, kemik, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, karaciğer apsesi, enfekte venöz kateter ve sağ taraflı endokardit gibi durumlarda ortaya çıkan nadir bir komplikasyondur (5,6,14).

Önceleri septik abortus ya da doğum sonrası uterus enfeksiyonuna bağlı septik tromboflebit ve baş boyun enfeksiyonları en sık neden iken son zamanlarda intravenöz ilaç ve uyuşturucu kullanımının, kalıcı kateter ya da vasküler protez gibi uygulamaların artması ile daha sık görülmeye başlamıştır (7,8,14). Bu makalede de rektum kanseri nedeni ile implante edilen port kateteri bulunan bir hastada gelişen SPE olgusu sunulmuştur. Enfekte kateter, kalp pili kabloları, kalp kapakları ve tromboflebit de septik emboli için kaynak olabilir. Enfeksiyon odağından ayrılan ve fibrin yapıya yerleşmiş mikroorganizmaları içeren trombus pulmoner artere yerleşerek enfarkta yol açmaktadır (6,7,9,14).

Klinik bulgular, silik-hafif solunumsal yakınmalardan solunum yetmezliği ve septik şoka kadar değişen aralıktaki yer alır (6,14). Literatürde olguların genellikle ateş, öksürük, kanlı balgam ve primer enfeksiyon odağına ait yakınmalar ile başvurduğu bildirilmektedir (10). Sunulan olgu da ateş yüksekliği ve halsizlik gibi nonspesifik yakınmalar ile değerlendirilmiştir. Olguların nonspesifik yakınmalarla başvurmamasından dolayı tamı genellikle gecikse de olgumuzda port kateterinin olması ve thoraks bt' nin hızlı ve akılcı kullanımı radyolojinin kritik yardımıyla bizi tanıya götürmüştür.

AE tanısı için belirlenmiş kesin kriterler yoktur (11,14). Olguların çoğunda tanı toraks tomografi bulguları ve primer enfeksiyon odağının varlığı ile klinik olarak konur (6,8,14). Tanıda kan kültürleri ve ekokardiyografinin değeri genellikle sınırlıdır (2). Akciğer grafisi normal olabilir, bu nedenle toraks tomografisi tanı için daha üstündür (5). Toraks tomografisinde genellikle izlenen tipik bulgular subplevral alanda, çok sayıda yuvarlak damar sonlanmalarına yakın alanda yerleşen lezyonlar (besleyici damar belirtisi), nodüller ve/veya kaviteler, kama şeklinde opasiteler olup plevral efüzyon, fokal konsolidasyon, akciğer apsesi de izlenebilir (4, 5,8,12,14). Olgumuzda benzer görüntüler mevcuttur.

Sakuma ve ark. (13) SPE olgularının %11'inde infektif endokardit olduğunu bildirmiş, çoğunda altta yatan hematojen malignitesi olan bu hastalarda, fungal emboli bakteriyel emboliye göre daha sık saptanmıştır. EKO incelemesinde bu bulgular aranmış fakat olgumuzda infektif endokardite ait bulgu saptanmamıştır.

SPE ayırıcı tanısında multipl nodül ve/veya kavite yapan hastalıklar düşünülmelidir. Başlıca, tüberküloz, mantar ve gram negatif bakteriyel ve kist hidatik gibi parazit enfeksiyonları, metastatik lezyonlar, lenfoma, akciğerin benign ve malign neoplazileri, romatoid artrit, Wegener granulomatosisi, Churg Strauss sendromu, sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıklar ayırıcı tanıda yer alır (11,14).

Sonuç

SPE erken tanı ve etkin antibiyotik tedavisi gerektiren ağır bir tablodur. Gecikmiş tedavide mortalite riskinin %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Hızlı ve erken başlanan geniş spektrumlu, etkin antibiyoterapinin yanı sıra, enfeksiyon odağının kontrolü, katater strelizasyonu sağlanması gibi önlemler, destek tedavisi, gerekli durumlarda cerrahi müdahaleler ve yakın takip, bu hastalar için hayati öneme sahiptir. Bu noktalar göz önünde bulundurulduğunda, SPE özellikle risk faktörlerini taşıyan hastalarda her

zaman akılda tutulması gereken, tanı ve tedavisi zor, nadir bir tablo olarak önem arz etmektedir. Paylaşmış olduğumuz olgunun klinisyenlere SPE'yi hatırlatması bakımından faydalı olacağı umudundayız.

REFERANSLAR

1. Brenes JA, Gosvami U, Williams DN. The association of septic trombophlebitis with septic pulmonary embolism in adults. *Open Respir Med J* 2012;6:14-9.
2. Cook RJ, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Septic pulmonary embolism: pre-senting features and clinical course of 14 patients. *Chest* 2005;128(1):162-6. 3. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009;34(2):452-74.
3. Kuhlman JE, Fishman EK, Teigen C. Pulmonary septic emboli: diagnosis with CT. *Radiology* 1990;174(1):211-3.
4. Oh HG, Cha SI, Shin KM, Lim JK, Kim HJ, Yoo SS, et al. Risk factors for mortality in patients with septic pulmonary embolism. *J Infect Chemother* 2016; 22:553-8.
5. Shiota Y, Arikita H, Horita N, Hiyama J, Ono T, Ohkawa S, et al. Septic pulmonary embolism associated with periodontal disease: reports of two cases and review of the literature. *Chest* 2002; 121:652-4.
6. Morris TA, Fedullo PF. Pulmonary Thromboembolism. In Mason RJ, Murray JF, Nadel JA. Eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. 5th ed. Saunders; 2010:1216.
7. Chou DW, Wu SL, Chung KM, Han SC, Cheung BMH. Septic pulmonary embolism requiring critical care: clinicoradiological spectrum, causative pathogens and outcomes. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71:562-9.
8. Rossi SE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary emboli. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1499-508
9. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009; 34:452-74
10. Tanrıverdi F, Çelik GK, Günaydın GP, Coşkun S, Erşen T. İntravenöz uyuşturucu madde bağımlısı hastada gelişen septik pulmoner emboli. *JAEMCR* 2014; 5:180-2.
11. Wong KS, Lin TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chu SM. Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism. *Arch Dis Child* 2002; 87:312-5
12. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, et al. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J* 2007; 71:772-5
13. Nesrin Öcal, Deniz Doğan, Tuncer Özkısa, Ömer Deniz, Hayati Bilgiç Septic Pulmonary Embolism *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 318-320
14. Gülistan Karadeniz, Gülru Polat, Fatma Üçsular, Görkem Vayısoğlu, Enver Yalnız, Sibel Doruk Septic Pulmonary Embolism *Respir Case Rep* 2017;6(3): 153-156

Presentation ID/Sunum No= 152

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ventriküler Asist Device Varlığında Tekrarlayan Pediatrik Strok İçin Fibrinolitik Uygulaması

Exp. Dr. Hamdi Metin¹ , Exp. Dr. Pınar Yazıcı¹ , Exp. Dr. Gülizar Koç¹ , Exp. Dr. Eşe Eda Turanlı¹ , Prof.Dr. Bülent Karapınar¹

¹Ege Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

GİRİŞ

İskemik strok pediatrik grupta genelde nadir görülür. Kardiyak hastalıklar, protrombotik durumlar ve arteriopatiler gibi çoklu risk faktörü barındırır(1). Kanada Pediatrik İskemik Strok Kayıtlarında 100.000 çocukta 1.72 arteriel iskemik strok görülmektedir(2). Çocuklarda sol ventrikül asist device(LVAD) gibi mekanik dolaşım destek cihazlarının varlığında stroke riski %29'a kadar yükselmektedir(3).

Devamlı akımlı sol ventrikül asist device ileri evre kalp yetmezliği olan hastalarda kalp transplantasyonuna köprü olarak kullanılmaktadır(4).LVAD varlığı koagülasyon sistemini tetikleyeceğinden hastalar antikoagülan tedavi almaları gerekmektedir(5). LVAD trombozu varlığında da strok gelişmesi durumunda da tedavi alternatifleri birbirleri ile kesişmektedir. LVAD trombozlarında cihaz değişimi ya da fibrinolitik tedavi önerilmektedir. Strok vakalarında ise girişimsel trombektomi ya da fibrinolitik tedavi vaka özelliğine göre tercih edilmektedir(6).

VAKA

14 yaşında kız hasta, dilate kardiyomyopati(DKM) nedeniyle 2 yıl önce sol ventrikül asist device LVAD (Heartmate 2) takılmıştı. Hasta LVAD akımlarının 8lt/dk'ya yükselmesi ve hematürisi olması nedeniyle acil servise başvurması sonrasında Çocuk yoğun bakıma(ÇYB) kabul edildi. Başvurusunda LDH değeri 1500'idi. Miyadında problemsiz doğmuş. Ek hastalık öyküsü yoktu. Enapril, dogoxin, aldactazide, desal, coumadin kullanımı mevcuttu. Öncesinde 2 kez daha LVAD trombozu nedeniyle olarak hastane yatışı mevcut olup toplamda 4 kez tenekteplaz(5mg) uygulaması yapılmıştı.

ÇYB kabulü sonrasında akım yüksekliği vardı. LVAD trombozu nedeniyle tek doz tenekteplaz (5mg) aldı. Sonrasında izlemde sağ tarafta uyuşma, kas gücü kaybı ve sağ hemianopsi ve sonrasında bilateral hemianopsi gelişmesi üzerine çekilen kranial bilgisayarlı tomografi(BT) anjiografisinde sol posterior serebral arter(PCA) tıkanıklık saptanmıştı. Hasta LVAD trombozu nedeniyle olarak heparin infüzyonu almaktaydı ve aPTZ'si 28.4'idi ve aspiririn 5mg/kg/gün alıyordu. Nöroloji bulguları devam etmesi üzerine semptomların ilk başlayış saatinden 5 saat sonrasında göz bulgularının devam etmesi üzerine tek doz tenekteplaz(5mg) uygulandı. Heparin infüzyonuna devam edildi ve aPTZ 46.7'idi. Kontrol BBT kanaması yoktu. Hastanın göz bulgularının devam etmesi üzerine semptomlar başladıktan 16saat sonra 1mg/h alteplaz infüzyonu başlandı. 22 saatlik infüzyon sonrasında LVAD giriş yerlerinde kanama olması nedeniyle sonlandırıldı. Bu süreç içerisinde girişimsel radyoloji ekibi tarafından tekrarlayan trombozları olması nedeniyle olarak girişim planlanmadı. Alteplaz infüzyonu sonrası 6. Saat ve semptomların

başlangıcının 44. Saatinde nörolojik bulgularda tamamen gerileme saptandı. Heparin infüzyonuna devam edildi. 72 saatlik heparin infüzyonu sonrasında Düşük molekül ağırlıklı heparin günde 2 kez 100Ü/kg ile devam edildi. Sonrasında ise hasta coumadinize edildi.

1 ay sonrasında tekrar LVAD trombozu nedeni olarak yatırılan hastaya tenekteplaz(5mg) ve alteplaz 24mg(1mg/h) uygulandı. Bu dönemde LVAD değişimi amaçlı olarak KVC ile konsulte edildi. Türkiye de sınırlı sayıda cihaz varlığı ve cihaz değişim mortalite riski nedeni olarak değişim planlanmadı.

3 ay sonrasında 12 saatlik uyku hali sonrasında sağ tarafta güç kaybı şikayeti ile başvuran hastanın sağ üst ekstremitesinde 3/5, sağ alt ekstremitesinde 2/5 kas gücü mevcuttu. LDH değeri 204' idi. Çekilen beyin BT anjiyografisinde sağ ICA geçirilmiş tromboz öyküsüne bağlı ince kalibrasyon, sağ MCA M1 kısa segment yüksek derecede darlık, sağ MCA total oklüzyon, vasovazorum dolusu, sağ ACA A2 segmentte ve sol PCA distalinde ardaşık darlıklar izlenmişti. Ayrıca sağ oksipital ve sol talamik düzeyde kronik iskemik sekel alanları mevcuttu. Bu bulgular üzerine 5mg tenekteplaz aldı. Tedavisi tamamlandıktan sonra hastanın ÇYB'dan taburcu edildi. Major kalıcı sekel bulunmaktaydı.

LVAD takılması sonrasında toplamda 5 kez tenekteplaz ve 2 kez alteplaz infüzyonu aldı. Bunların büyük bir kısmı LVAD trombozu nedeni ile uygulanmıştır. Cihaz maliyetleri ve cihaz değişim komplikasyonları nedeniyle tekrarlayan trombozlara rağmen LVAD değişimi yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Bizim vakamızda tekrarlayan LVAD trombozları ve tekrarlayan geçirilmiş stroklara verilen tekrarlayan fibrinolitik tedaviler sonrasında iyileşme görülmüştür. 6 ay içerisinde çoklu kez fibrinolitik tedavi almış hatta ardı ardına 2 farklı fibrinolitik verilmek zorunda kaldığı süreçler olmuştur.

LVAD trombozları cerrahi ya da medikal olarak tedavi edilebilir. Cerrahi tedavi prosedürleri arasında pompa değişimi ya da kalp transplantasyonudur. Medikal tedaviler ise İv. Antikoagülan infüzyonu ve antiplatelet tedavi birlikteliği ve trombotik tedavidir(7). Hastamız da tromboza eğilimi artıran genetik mutasyonların varlığı mevcuttur. Bu nedenle girişimsel radyoloji ekibi invaziv işlem yapmamıştır. Ayrıca Türkiye'de cihaz sayısı azlığı ve değişim komplikasyonları nedeni ile değişim yapılması konusunda girişimler sonuçsuz kalmıştır. Kalan diğer seçenek trombotik tedavi uygulanmasıdır. Çok sık LVAD trombozu yaşayan hasta yaklaşık 1 yıllık süre içerisinde 5 kez tenekteplaz ve 2 kez alteplaz tedavi almak zorunda kalmıştır. Trombolitik tedavinin serebral kanama, gis kanama riskini artırdığını bilmekteyiz(7). Buna rağmen diğer işlemler yapılamadığından hastanın LVAD trombozlarında ciddi hayati riski nedeni olarak ve geçirilen strok süreçlerinde ciddi morbidite olasılığı nedeniyle yüksek kanama riskine rağmen uygulamalar yapılmıştır. Literatür değerlendirmesinde aynı vakanın aynı gün içinde farklı 2 trombolitik tedaviyi peş peşe aldığına hiç rastlamamış bulunmaktayız. Literatüde bulunan vakalarda çocuk hastalarda LVAD ve strok birlikteliği vakalarında girişimsel işlem ile trombektomi yapılması tercih edilmiştir. Bu vakalardan bir kısmında girişimsel işlem ile strok tedavisi sonrasında kalp transplantasyonu yapılmıştır(8).

Yetişkin vakalarında trombotik tedavi dozlarına ilişkin çalışmalar mevcuttur. Değişik dozlarda uygulamalar yapılmıştır. Örneğin; intraventriküler olarak 1mg/dk 20 dk alteplaz infüzyonu, iv. Alteplaz 10-50mg bolus ya da 15-25mg tenekteplaz bolus gibi uygulamalar mevcuttur(9-10). Bizim vakamızda biz 5mg tenekteplaz bolus uygulamaları ile başlayıp ilerleyen dönemde tekrarlayan doz uygulamaları ya da iv. 5mg tenekteplaz uygulaması sonrasında iv. 1mg/h alteplaz infüzyonu ile devam edilmiştir. Vakamızda tekrarlayan trombolitik dozları verilmek zorunda kalınmış ve devam tedavilerinde ikili antiagregan ve antikoagulan tedaviler almıştır. Kanama riski yüksek olmasına rağmen herhangi bir kanama komplikasyonu görülmemiştir.

Çocukluk yaş grubunda LVAD trombozu görülebilmektedir. Nadir olmakla birlikte bu grupta stroke vakaları da mevcuttur. Fakat çocuk vakalarda genelde mekanik trombektomi tercih edilmiştir. Bizim vakamızda hem trombolitik kullanılması hem tekrarlayan dozlarda kullanılmış olması hem de birden fazla trombolitik ilacın peşpeşe verilmesi ile vakada herhangi bir komplikasyon gelişmemiş ve nörolojik iyileşmesinin tam olması ile farklılık teşkil etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stowe RC, Kan P, Breen DB, Agarwal S., **Mechanical Thrombectomy For Pediatric Acute Stroke And Ventricular Assist Device, Brain Dev.** 2018 Jan;40(1):81-84. Doi: 10.1016/J.Braindev.2017.08.001. Epub 2017 Aug 24.
2. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, Yager YJ, Wirrell EC, Wood E, et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian pediatric ischemic stroke registry. *Pediatr Neurol* 2017;69:58–70.
3. Fraser Jr CD, Jaquiss RDB, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, et al. Prospective trial of pediatric ventricular assist device. *N Engl J Med* 2012;367:532–41.
4. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med.* 2009;361:2241–2251.
5. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, Starling RC, Chen L, Boyle AJ, Chillcott S, Adamson RM, Blood MS, Camacho MT, Idrissi KA, Petty M, Sobieski M, Wright S, Myers TJ, Farrar DJ; HeartMate II Clinical Investigators. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:S1–39.
6. Thenappan T¹, Anderson AS, Jeevanadham V, Rich JD, Shah AP. Treatment Of Left Ventricular Assist Device Thrombosis With Extended Catheter-Directed Intraventricular Thrombolytic Therapy. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):E27-9. Doi: 10.1161/Circheartfailure.113.000013.
7. Hohner E¹, Crow J¹, Moranville MP², **Medication management for left ventricular assist device thrombosis**, *Am J Health Syst Pharm.* 2015 Jul 1;72(13):1104-13. doi: 10.2146/ajhp140538.
8. Rhee E¹, Hurst R, Pukenas B, Ichord R, Cahill AM, Rossano J, Fuller S, Lin K. **Mechanical embolectomy for ischemic stroke in a pediatric ventricular assist device patient.** *Pediatr Transplant.* 2014 May;18(3):E88-92. doi: 10.1111/petr.12241. Epub 2014 Mar 20.
9. Jabbar AA, Yay R, Frazier OH et al. Direct thrombolytic therapy for thrombosis of a centrifugal flow left ventricular assist device. *ASAIO J.* 2013; 59:530-2.
10. Muthiah K, Robson D, Macdonald PS et al. Thrombolysis for suspected in-trapump thrombosis in patients with continuous flow centrifugal left ventricular assist device. *Artif Org.* 2013; 37:313-22.

Presentation ID/Sunum No= 155

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acil Serviste ‘do Not Attempt Resuscitation’ DNAR Kavramının Uygulanabilirliği

Dr. Aslı Şener¹ , Prof.Dr. Erden Erol Ünlüer² , Dr. Pınar Hanife Kara²

¹ *Bakırçay University, Izmir Training and Research Hospital, Izmir, Turkey, Department of Emergency Medicine*

² *İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkey*

Abstract

Introduction : The issue of Do Not Attempt Resuscitation (DNAR), which is still being debated all over the world, is extremely complex and has not yet been discussed extensively in our country. Our aim in this study; to determine the place of DNAR in emergency services and the applicability of DNAR concept. **Materials and Methods:** This study was designed as a cross-sectional survey in Turkey. The questions were designed to examine physicians' approaches to the concept of DNAR, whether they apply this concept and why. **Results:** A total of 246 physicians were reached. Sixty-nine physicians (30%) stated that they used DNAR in practice and metastatic terminal stage malignancy patients were found to be the most accepted DNAR group. There was a statistically significant difference between physicians' anxiety about physical violence. **Discussion:** In order to increase the quality of CPR, patients should be well analyzed. The applicability of the concept of DNAR in our country is not legally possible. However, this situation does not prevent the emergence of patients who will not benefit from treatment in the clinic. **Conclusion:** It is best to establish a committee on DNAR and redefine the legal rules within certain norms.

Keywords: Do Not Attempt Resuscitation, Resuscitation, emergency department

Introduction

The purpose of resuscitation is saving life, better health, relieving pain, decreasing comorbidities and respecting the patient's decisions, rights and privacy (1). Additionally, regarding cardiopulmonary resuscitation (CPR), the very important aim is to prevent death (2). Although general rule being the urgent treatment for cardiac arrest, there are several occasions where not performing CPR is more convenient. In a study, it is shown that 54,9% of patients would not benefit from CPR (3). CPR should be performed to patients whom will benefit the most. Inevitable failure should not be accepted.

Do Not Attempt Resuscitation (DNAR) means do not perform resuscitation. However, in various centers Allow Natural Death (AND) replaces DNAR (1). DNAR definition should be well understood. Some physicians understand DNAR just not performing CPR whereas some advocate not providing any medical support to the patient. Not providing any medical support to the patient is not accepted; neither in our county nor in the whole world. Real DNAR decision only suggests not performing CPR. Next step should be determining the person making the DNAR decision. DNAR decision should be taken when the patient is having a cardiac arrest and needing CPR. This decision is too much important to be made by a single person. In our country, at CPR performing, ending and resuscitating, usually health givers are

managing the relations between the families showing a paternalist approach. This paternalist approach is seriously criticized in developed countries and is slowly replaced with ethical attitudes involving the patient and his/her relatives (2). CPR decision should be made not just in arrest occasions but also regarding the underlying disease and the patient's personal evaluation and current situation. Another important issue is the variations in health givers' religious beliefs, occupations, ethnic features, and social status (3). In order to maintain a standard management, clinicians, medical ethic specialists, forensic medicine specialists, lawyers, sociologists, religion experts and representatives of all different culture groups should be involved to make a concrete decision (4).

Since DNAR term is not legitimately accepted in our country so it is not performed. However, this does not change the number of patients whom will not benefit from CPR performance. The 'slow codes' (showing inefficient resuscitative efforts initiatively) occurring in such occasions is not an appropriate method (1). This application is a moral burden for the decision maker. It results in ethical bias among health givers, misinterpretation and damages the saver-patient relationship (1). Additionally, it also raises the CPR incidence of the country and decreases the successful CPR rate (5). DNAR being fiercely debated among the world and it is not generally discussed in our country, yet.

Our aim in this study is to evaluate the role of DNAR in emergency theaters and to determine the practicability of DNAR term.

Materials And Methods

Our study is a cross-sectional survey study. The survey questions are prepared by the researchers and distributed to the participants via e-mail. The participants are informed about the thesis study and data are collected via e-mail. Questions are focused on the attitudes of physicians for DNAR definition, application of DNAR and the reasons of application. The identity information of participants is not collected while constituting the survey forms. All the emergency specialists whom have answered the survey are involved to the study. The study protocol was approved by the local ethics committee.

Statistical Analysis

SPSS[®] (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 is used for statistical analysis of the data. Average and standard variation for numeric variants; number and percentage for categorical variants are given as definitive statistics. Chi Square and Fisher's Exact test for intergroup comparisons for categorical data is used. Since the distributions were not normal (Kolmogorov Smirnov $p < 0,05$) in numerical variations, intergroup comparisons are done via Mann Whitney U for two groups, Kruskal Wallis H for more than 2 groups are used for statistical analysis. Results are accepted as statistically significant if $p < 0,05$ in 95% confidence interval.

Results

Total of 246 emergency specialists and trainees were included to the study. The average age of the group was 33,25 \pm 5,09. The demographic features of the participants are shown in Table 1.

Among participants, 69 (30%) mentioned that they use DNAR in practice and 65 (26,5%) think that the DNAR decision should be made by the physician. 78 participants (31,7%) mention that they understand not performing CPR as DNAR due to inefficiency principal. Metastatic terminal stage malignancy patients are found the most DNAR patients ($n=187$; 76,3%). DNAR decision making compared among the titles of physicians, emergency specialists are the most physicians making this decision ($p < 0,05$).

One hundred and fifty-one physicians (59,2%) mentioned that they did not receive DNAR request from the patients' relatives. When DNAR request of the patient or his/her relatives rate compared with the medical center, there is not a statistically significant difference among groups. However this request is found the highest in private hospitals. As the relationship between title of the physician and the DNAR request rate compared, the academic titled physicians found to be the most request taking group which is found statistically significant ($p < 0,05$). Only 12 physicians /11,4%) officially recorded DNAR request. 84 physicians (36,1%) mentioned that DNAR application in emergency theater will be safe if this procedure is confirmed by law. This rate is found to be higher in female group ($n=30$; 51,7%).

It is not statistically significant among groups whom share and do not share their DNAR decision making with the relatives of the patients. The most of the reservation of not sharing DNAR decision with patient's relatives is found to be the legal uncertainty which is statistically higher than other causes ($p < 0,05$). When not sharing DNAR decision with the relatives and the physician's working place compared, physical violence is found to be statistically significant ($p < 0,05$). This ratio is found most in research and training hospitals [70 (60,9%)] and least in private hospitals [2 (28,6%)]. When the titles of the physicians and not sharing DNAR decision compared, the disturbance of physical violence is found least in academic titled physicians [11 (31,4%)] and most in trainees [26 (60,5%)] last then 2 years. The relationship between reservation for not sharing DNAR decision with relatives and the working years in emergency theater is analyzed and psychological, physical and verbal violence and other causes did show a statistical significance ($p < 0,05$). Psychological, physical and verbal violence is determined as a reservation among physician working less than 10 years in the emergency service. Violence reservations rates in physicians working in emergency theater more than ten years found lower compared to other groups. Although a statistically significance for reservations due to legal mistrust is not observed it is found lower in physicians working more than 10 years in emergency service.

Discussion

We have two main conclusions in our study. Especially DNAR being illegal in our country constricts the entire steps towards its application. Second, DNAR still stands a responsibility fully taken by the physicians which they cannot explain in all terms.

AHA guidelines suggest that if not eligible, health givers should not be forced to perform CPR (6). Patients and their relatives have the most right to speak about DNAR decision in Switzerland. In Europe and in our country, the paternalist approach, in which externalizes patients/relatives, is still in use. Yang et al has showed that physicians believe they are the only authority in DNAR decision (7). Park et al suggest nurses should be involved in DNAR decision while communicating with the health givers and patients/relatives (8). 30% of our participants mentioned that they are actively applying DNAR while 26% think that the decision is physician's responsibility. This points that only 4% of the physicians think that patients/relatives should be included in decision making. Most of the physicians who are not willing to take full responsibility of self-made DNAR decision are still performing CPR although they know the patient will not benefit from it. Nevertheless, another study shows that inadequate knowledge about DNAR keep physicians from this application (9). In the study of McIntosh et al, patients', relatives' and physicians' awareness is been tried to raise with simple efforts and they have made it (10). We did not make query about DNAR education which is limitation of our study. As being a traditional society with being most of its citizens belonging to Muslim religion accompanied by low sociocultural level, we believe these factors lack DNAR decision in our country. Religion is one of the most significant aspect for DNAR decision-making process. Most of Muslims, with the faith of God's healing power and hope, prefer CPR neglecting the prognosis of the underlying disease (11). With this background and DNAR term being currently illegal, it seems impossible to debate about DNAR with relatives in our country. Initially, a well-organized study should be maintained and then legal basis should be prepared. Afterwards, the ideal way of language should be determined for community norms to share DNAR with patients/relatives.

The most important determinants in DNAR decision are found to be prognosis of the disease and expected life quality (12). The most DNAR requests belong to malignant tumors, dementia, cerebrovascular disease sequels (13). Compatible with literature, in our study, "metastatic terminal stage malignancy patients", elder patients with multiple comorbid diseases and patients with concrete evidence for irreversible death patients were found to have tendency for DNAR. This result shows that our physicians still accept CPR as a treatment and are aware of the fact that it should not be performed to those that will not benefit from it. Regardless of the underlying disease prognosis, if the patient requests CPR, it should definitely been performed. Whoever decides to limit or end life support to a patient, one should preserve the principles of providing necessary health care and not initiate or end unnecessary acts. Compatible with literature, the most important factor influencing DNAR decision is found to be inexpediency principle. As the experience of the physician decreases, DNAR acceptance increases. Academic titled physicians might trust themselves more due to their experience and knowledge or might be more cautious for malpractice incidence. As the training experience decreases due to long hours of work might diminish the physician's time and energy and might give up more easily.

In the study of Bedell et al, it is shown that only in 19% of patients who had received CPR had discussed it with their physician, and in 33% the family was consulted (14). Similarly DNAR decision was shared with 77-86% with the relatives; only 14-22% was discussed with the patient (15). Murphey et al showed in their study that 41% of elders wanted CPR performance. 22% of the patients whose discharge or survival rates determined as 10-17% accepted CPR performance –after fully informed about DNAR-. When discharge or survival rates dropped to 0-5%, CPR performance requirement decreased to 5% (16). As the community, our country is not prepared for DNAR condition. Our DNAR rate is found 40,1%. The cause of this might be related to cultural background of the population or beliefs against DNAR. However, if the necessary acknowledgement is ensured precisely, we believe this ratio will raise in our country. This seems possible only with obligatory legal regulations. In a study a special training is needed for DNAR elucidating because DNAR can be easily misunderstood by the patient/relatives and usually understood as euthanasia (9). DNAR request ratios are found to be higher compared to other centers. We believe that this finding is not confident due to lack of adequate number of physicians. Physicians working more than 2 years have a higher number of CPR performances and so these physicians are more in dialog with patients/relatives as their team leader roles. This may explain the higher rates of DNAR demand of relatives.

Legal obligations for DNAR are not fully determined in our country (17). In couple of protocols signed with other countries entitle patients with right of DNAR whereas in some other protocols, patient him/herself is not permitted to end his/her life (18). There are a lot of similar situations. Best step towards bias is to specially work on only DNAR term and concrete legal obligations should be gathered. Currently DNAR performance and euthanasia are illegal and are punished as “first degree murder” [defined in law number 181; clause 43] in Turkey (19). For this reason, the CPR rate is high but the success rate is low in Turkey. There is not a national statistical data in our country.⁵ In most countries DNAR orders are legally applicable. In our study, legal limitation is found to be the most determinant factor both for DNAR decision making, and sharing this decision with the patient’ relatives. Nevertheless, this causes physicians secure their DNAR decision from the relatives and so relatives cannot have a right to object or agree DNAR decision. At field, slow codes which called ‘cosmetic CPR’ is preferred as DNAR. In our study, we had physicians who mentioned DNAR decision making but these decisions did not reflect to records. Knowing inefficient CPR but still continuing to perform CPR is a very big moral burden for physicians. This situation causes moral burdens to all CPR team and results in team trust.

Recently, it is observed that DNAR decision is more shared with patient/relatives in Europe (20). In our study, acknowledgement rate of the relatives is found very low. This tendency may result in neglect in patient rights and patient respect. Probably, honor and respect is the last but most important wish of a patient in the last moments (21). However in countries like ours where DNAR is illegal, DNAR decision is made without official recording and not informing the patient/relatives. The two major limitations of DNAR decision making seem to be legal problems and violence risks that physicians face in emergency theaters. These occasions are observed in government hospitals and education-training hospitals which is found to be statistically significant. This finding may be explained as 1.the sociocultural levels of patients admitting to government hospitals are relatively low and 2.the numbers of patients are much more higher compared to university hospitals. In a country where physicians are get killed by patient relatives, the insecurity of the physician for sharing DNAR decision is understandable. In country where DNAR is not discussed due to religious beliefs, doctors killed by patient’s relatives are major hypocrisy. The increasing number of malpractice cases also result in legal insecurity.

Conclusion

As a result; patients should be analyzed carefully and CPR should be performed to those who will benefit the most. CPR should be directed regarding the experiences obtained from previous unsuccessful attempts. In this case, DNAR term is occurring; for DNAR decision legal confidence should be guaranteed to physicians. In our country, with current legal status, DNAR cannot be performed. DNAR is trialed equal to ‘first degree murder’. However this situation does not prohibit patients that will not benefit from medical support. In situations where the patient is assumed to die eventually, using total effort result both financial and time loss. Additionally utilizing all the resources to patients that will definitely not benefit may also result in reduced time and effort for those who may actually benefit. DNAR should be handled by a committee that should define the norms and legal aspects should be

renewed. Necessary steps should be taken immediately; otherwise, physicians will continue to perform ineffective CPR with a huge moral burden and the rate of unsuccessful CPR will increase.

Characteristic	Overall (n: 246)
Gender, n (female/male), %	(63/177) 26.3/73.8
Age, mean \pm SD	33.25 \pm 5.09
Years of emergency service, mean \pm SD	6.46 \pm 4.15
Hospitals where they work, n (%)	
Training and Research Hospital	115 (47.7)
University Hospital	76 (31.5)
Public Hospital	43 (17.8)
Private Hospital	7 (2.9)
Titles of physicians, n (%)	
Lecturer	35 (14.5)
Specialist	88 (36.5)
>2 years assistant	75 (31.1)
<2 years assistant	43 (17.8)
Thoughts about resuscitation, n (%)	
Protect life	221 (90.6)
Improve health	244 (99.6)
Relieve the pain	34 (13.9)
Reduce disability	72 (29.5)
Respect individual decisions	38 (15.6)
Others	7 (2.9)
DNAR Application, n (%)	
Yes	69 (30)
No	177 (70)

Table 1: The demographic features of the participants

References

1. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3: 63-81.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121:46-215.
3. Pynn M, Morgan E, Gibson B, and Benjamin A. More discussions needed about resuscitation? DNAR orders in a district general hospital *Clin Med* 2016; 16: 13.
4. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation*. 2004; 63: 17-24.
5. Baştürk E. An Appraisal Of Do-Not-Resuscitate (Dnr) Orders. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji Ad, İstanbul Türkiye Klinikleri J Med Ethics*. 2003; 11: 12-21
6. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 2: Ethical Issues. *Circulation* 2005; 112: 6-11.

7. Yang GM, Kwee AK, Krishna L. Should patients and family be involved in “do not resuscitate” decisions? Views of oncology and palliative care doctors and nurses. *Indian J Palliat Care*. 2012; 18: 52–8.
8. Park YR, Kim JA, Kim K. Changes in how ICU nurses perceive the DNR decision and their nursing activity after implementing it. *Nurs Ethics*. 2011; 18: 802–813.
9. Hurst SA, Becerra M, Perrier A, Perron NJ, Cochet S, Elger B. Including patients in resuscitation decisions in Switzerland: from doing more to doing better. *J Med Ethics*. 2013; 39: 158-65.
10. McIntosh R, Webb H, Hartley M and Brooks M. Raising the issue of DNAR orders in vascular surgery patients. *BMJ Qual Improv Rep*. 2016. doi: 10.1136/bmjquality.u206293.w3610.
11. Saifan A.R., Alrimawi I., AbuAlruz M.A.and Abdelkader R. The perspective of Palestinian physicians and nurses about the do-not-resuscitate order for terminally ill patients. *Health Sci J* 2016; 10: 6
12. Nakagawa Y, Inokuchi S, Kobayashi N, Ohkubo Y. Do not attempt resuscitation order in Japan. *Acute Med Surg*. 2017; 4: 286-292.
13. O'Brien H, Scarlett S, Brady A, Harkin K, Kenny RA, Moriarty J. Do-not-attempt-resuscitation (DNAR) orders: understanding and interpretation of their use in the hospitalised patient in Ireland. A brief report. *J Med Ethics*. 2018; 44: 201-203.
14. Bedell SE, Pelle D, Maher PL, Cleary PD. Do-not-resuscitate orders for critically ill patients in the hospital. How are they used and what is their impact? *JAMA*. 1986; 256: 233-7.
15. Parlakgumus A, Nursal T.Z, Yorgancı K. Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in a Surgical Intensive Care Unit. *Yoğun Bakım Derg* 2010; 2: 40-4.
16. Murphy DJ, Murray AM, Robinson BE, Campion EW. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in the elderly. *Ann Intern Med* 1989; 111: 199-205
17. Yanturalı S, Ersoy G, Yuruktumen A et all. A national survey of Turkish emergency physicians perspectives regarding family witnessed cardiopulmonary resuscitation. *Int J Clin Pract* 2005;59(4):441-6.
18. T.C. Cumhurbaşkanlığı Resmi Gazete. (1998). “Hasta Hakları Yönetmeliği.” 01.08.1998/23420RG, <https://www.resmigazete.gov.tr/> (23.06.2019)
19. T.C. Millî Eğitim Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Temel Yaşam Desteği Protokolleri 723H00052 Ankara, 2011
20. Luce JM, Lemaire F. Two transatlantic viewpoints on an ethical quandary. *Am J Respir Crit Care* 2001;163:818-21.
21. Borhani F, Abbas zadeh a, Moosavi S. Status of human dignity of adult patients admitted to hospitals of Tehran. *J Med Ethics Hist Med*. 2014;7(20):1–8.

Presentation ID/Sunum No= 157

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Scombroid Balık Zehirlenmesi

Dr. Arife Erdoğan¹, Dr. Bülent Yüksel¹, Prof.Dr. Hayriye Gönüllü²

¹ İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil Tıp AD

² İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD

Özet

Scombroid balık zehirlenmesi (scombrotoksisim, scombroid iktiyotoksikoz), genellikle koyu ve beyaz etli balıkların tüketimiyle ilişkili olan bir histamin balık zehirlenmesidir. Kurutulmuş balık, konserve, salamura ve taze balığın uygun olmayan muhafazası balık kasında histamin (scrombotoksin) oluşumuna sebep olmakta ve bu genelde scombroid balıklarda meydana geldiği için scombroid balık zehirlenmesi olarak anılmaktadır. Scombroid balıklar; tuna, uskumru, ton balığı, palamut, lüfer, tatlı su levreği, morina ve som balığıdır. Acil servisimize 2 saat içerisinde 50 kişi zehirlenme bulguları ile başvurdu. Alınan anamnezde bu kişilerin akşam yemeklerinde palamut yediği anlaşıldı. Acile başvuran kişilerin klinik bulguları; bulantı, kusma, baş dönmesi, karın ağrısı, ağızda yanma ve acı biber tadıydı. Semptomlar genellikle balığın tüketilmesinden sonra ilk 2 saatte başlamıştı. Hastalara steroid, antihistamikler ve sıvı ile semptomatik tedavi uygulandı. Semptomlar ılımlı bir şekilde ve ağır olmadan atlatıldı ve genellikle 4-6 saat içinde geriledi. Scombroid zehirlenmesi, kas dokularının içinde histamin içeren balıkların tüketilmesiyle şekillenmiş olan intoksikasyondur. Bakteriyel olarak kontamine olmuş balığın uygun olmayan koşullarda muhafazası sonucu kas içindeki serbest histidin, mikrobiyel dekarboksilasyon sonucu histamine dönüştürülür. Birçok bakterinin histidin dekarboksilaz aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Scombroid balık zehirlenmesi, genelde deniz ürünleri alerjisi olarak yanlış teşhis edilir. Balık, ilk tutulduğunda toksik değildir fakat balıktaki bakteriyel sayı arttıkça histamin içeriğinin de arttığı saptanmıştır. Balıkların uygun olmayan sıcaklıklarda muhafazası (20⁰C'nin üzerinde) toksikasyonun oluşumunda önemli kriterleriden biridir. Normal taze balıkta histamin düzeyinin 1 mg/100g ken, 20mg/100g'dan fazla olması zehirlenme bulgularına sebep olur. Scrombotoksin ısıya, dondurmaya, pişirmeye, dumanlamaya ve konserve etmeye dirençlidir. Tatsız ve kokusuz olduğu için duyu ile tespit edilmesi mümkün değildir. Semptomları spesifik değildir. Kliniği çok geniş bir şekilde izlenebilir; kızarıklık, çarpıntı, baş ağrısı, mide bulantısı, ishal, anksiyete, görme kaybı, yaygın maküler ağrılı eritem, taşikardi, hırıltılı solunum, hipotansiyon veya hipertansiyon gibi. Bundan dolayı bu klinik ile acil sevişe başvuran hastalarda scombroid balık zehirlenmesi de aklımıza gelmeli.

Anahtar sözcükler: Scombroid toksini, histamin, balık zehirlenmesi

Scombroid Fish Poisoning

Abstract

Scombroid fish poisoning (scombrotosis, scombroid ichthyotoxicosis) is a histamine fish poisoning that is often associated with the consumption of dark and white meat fish. Improper preservation of dried fish, canned, pickled and fresh fish causes the formation of histamine (scrombotoxin) in the fish muscle, and this is often referred to as scombroid fish poisoning, as it occurs in scombroid fish. 64 people applied to our emergency department with symptoms of intoxication within 2 hours. In the anamnesis taken, it was understood that these people ate bonito for dinner. Clinical findings of emergency patients; It was nausea, vomiting, dizziness, abdominal pain, burning mouth, and a hot pepper taste. Symptoms usually started within the first 2 hours after the fish was consumed. Symptomatic treatment with steroids, antihistamics and fluids was applied to the patients. Symptoms resolved mildly and without severe, and usually resolved within 4-6 hours. Scombroid poisoning is an intoxication caused by the consumption of fish containing histamine inside the muscle tissues. As a result of preserving bacterially contaminated fish under unsuitable conditions, free histidine in the muscle is converted to histamine by microbial decarboxylation. Preservation of fish at unsuitable temperatures (over 200C) is one of the important criteria in the occurrence of toxicity. A histamine level of 1 mg / 100g and more than 20mg / 100g in normal fresh fish causes symptoms of poisoning. Scrombotoxin is resistant to heat, freezing, cooking, smoking and canning. Since it is tasteless and odorless, it is not possible to detect it by sensation. Its symptoms are not specific. Their clinic can be monitored very widely; such as rash, palpitations, headache, nausea, diarrhea, anxiety, loss of vision, diffuse macular painful erythema, tachycardia, wheezing, hypotension/hypertension. Therefore, scombroid fish poisoning should also come to mind in patients who apply for urgent love with this clinic.

Keywords: Scombroid toxin, histamine, fish poisoning

Giriş

Deniz mahsullerinin neden olduğu zehirlenmeler çeşitli biotoksinlerden dolayı oluşmaktadır. Bunlardan birisi de, bir çeşit biyojen amin sınıfından olan scrombotoksinin (histamin) neden olduğu scrombroid zehirlenmelerdir (1). Histamin zehirlenmesine, Scrombridae Scromberesocidae, Coryhaenidae, Istiopheridae, Pomatomidae, Cluperidae, Carongidae, Engroulidae gibi ailelerden olan balıkların neden olduğu gösterilmiştir (2). Bu balıkların uygun olmayan şartlarda saklanması, kurutulması, salamura veya konservesi ile kaslarında histamin oluşmasıyla zehirlenme nedeni olmaktadır. Genellikle de scrombroid balıklarda olduğu için scrombroid balık zehirlenmesi (scombrotosis, scombroid iktiyotoksikoz) olarak bilinmektedir (3). Scrombroid balıklar arasında; uskumru, tuna, palamut, ton balığı, morina, lüfer, tatlı su levreği ve som balığı bulunmaktadır. Fakat tüm bunların yanında scrombroid çeşidi olmayan sardalya, mahi-mahi, ringa, kahavai ve hamsi gibi balıkların da bu toksikasyona neden olabileceği gösterilmiştir (4). Bu durum genellikle deniz ürünü alerjisi olarak yanlış teşhis edilmektedir ve çoğunlukla balıkların uygun olmayan sıcaklıklarda (20⁰C'nin üzerinde) tutulmasından kaynaklanmaktadır (5). Biz de bu olgu sunumuzda, palamut yedikten sonra zehirlenme nedeniyle acil servisimize gelen hastaları inceledik

Olgu Sunumu

50 kişi yaklaşık 2 saat içinde acil servisimize; bulantı, kusma, baş dönmesi, ağızda yanma ve acı hissi, karın ağrısı şikayeti ile başvurdu (Tablo 1). Bulgular ile değerlendirdiğimizde olguların zehirlenme olabileceğini düşündük. Anamnezi buna göre sorgulayınca, hastaların akşam yemeğinde balık yediği anlaşıldı. Aynı mahallede oturdukları ve buraya gelen satıcıdan palamut aldıkları öğrenildi.

Tablo 1. Klinik semptomlar

Klinik Semptomlar	Hasta Sayısı
Mide bulantısı / kusma	45
İshal	15
Karın ağrısı	5
Ürtiker (kızarıklık, kaşıntı)	3
Nefes darlığı	2
Çarpıntı	1
Baş dönmesi	8
Ağızda ve boğazda yanma hissi	30

Hastaların damar yolları açıldı ve rutin kan tetkikleri (hemogram, biyokimya ve kan gazı) istendi. Semptomatik tedavi ve sıvı tedavisi uygulandı.

1 hastanın karın ağrısı semptomatik tedavi ile düzelmediği için batın ultrasonografisi (USG) istendi. USG'de patolojik bulgu saptanmadı. Kan değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Hastaya semptomatik tedavi uygulanmaya devam edildi. Başka bir hastanın takibinde ajitasyonları başladı. Hasta monitorize edildi. Tansiyonu 80/60 mm Hg, nabızı 135, Sat O2 96% saptandı.

Hastaların çoğunun klinikleri; uygulanan steroid, antihistamikler ve sıvı ile semptomatik tedavi ile ılımlı bir şekilde ağırlaşmadan 4-6 saatte normale döndü. Karın ağrısı geçmeyen ve ajitasyonu başlayan hasta ise 12 saat sonunda tedaviye yanıt vererek acil servisten taburcu edildi.

Sonuç ve Tartışma

Scrombroid balık zehirlenmesi, kasının içinde çok fazla düzeyde histamin bulunan balık türlerinin tüketilmesi ile oluşan bir zehirlenmedir. Balık zehirlenmesine en çok neden olan balık türleri scombroid koyu etli balıklar olan; ton balığı, uskumru, palamut, marlindir. Fakat scrombroid olmayan balıklardan; mahimahi (yunus), sardalya, sarı kuyruk, ringa ve lüfer de nadir de olsa zehirlenmeye sebep olabiliyor (5). Balık ilk tutulduğunda toksik değildir, ancak bakteriyel kontaminasyon ile uygun olmayan koşullarda saklanması sonucunda, kasta bulunan serbest histidin dekarboksilasyon sonucu histamine dönüşür (1, 6). Histamin, normalde 100 g balık başına 0.1 mg'dan daha düşük seviyelerde bulunan histidin bakteriyel dekarboksilasyonu yoluyla üretilir. Bazı mikroorganizmaların (Proteus, Klebsiella, Aerobacter, Escherichia Coli) histidin dekarboksilaz aktivitesi, zehirlenmeye neden olan histamin ve histamin benzeri maddeler üretir (7). Normalde histamin düzeyi 1 mg/100 g'dır. Buna karşılık, zehirlenmeye neden olan balık numuneleri, 100 g balık başına en az 20-50 mg histamin seviyeleri içerir. Histidinden türetilen bir imidazol bileşeni olan ürokanik asit, başka bir önemli faktör olarak kabul edilir. Cis-ürokanik asit,

endojen histamin salınımından sorumlu olan ve balık dokularındaki toplam histamin konsantrasyonunu arttıran mast hücresi degranülasyonu için uyarıcı bir faktör olarak kabul edilmiştir (1, 8).

Scrombrotoksin ısıtılmaya, dondurulmaya, pişirilmeye, tütsülenmeye ve konserve gibi işlemlere dayanıklıdır. Aynı zamanda kokusu ve tadı yoktur, dolayısıyla duyularla tespit edilemez (9). Bizim olgularımızda da, balığın uygun koşullarda muhafaza edilmemesinden dolayı toksinin pişirilmesine rağmen zehirlenmeye neden olduğu ve toksinin tatsız ve kokusuz olmasından dolayı da anlayamadıklarını gördük.

Scrombroid balık zehirlenmelerinde semptomları diğer gıda zehirlenmelerinden daha erken sürede ortaya çıkmaktadır. Genellikle balığın tüketilmesinden 10 ile 30. dakikada, çoğunlukla da ilk 2 saatte semptomlar ortaya çıkar (10). Bu semptomlar; kardiyak etkilenme, gastrointestinal (GIS) sistem ve sinir sistemi etkilenmesi bağlı olmaktadır (11). Kardiyak etkilenmeye bağlı olarak; çarpıntı ve hipotansiyondur. Kaşıntı ve kızarıklık görülebilir. GIS etkilenmesine bağlı; kusma, bulantı, ishal ve karın ağrısı olabilir. İleri düzeyde etkilenenlerde ise sinir sistemine bağlı; baş ağrısı ve dönmesi, yutkunma güçlüğü, uyuşukluk, huzursuzluk hissi olabilmektedir. Bazı vakalarda, bronkospazm ve nefes darlığı bildirilmiştir (12).

Scrombroid balık zehirlenmeleri oldukça önemlidir. Birçok çalışmada, ana kaynağın balıkların yakalanmasından sonra olan kontaminasyonundan kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı, balıkların saklanmasına dikkat etmek gerekir.

Akut hastalığı olan insanlarda serum histamin seviyeleri ve idrarda histamin atılımı yükselir. Hastalık genellikle kendi kendini sınırlar, ancak önemli rahatsızlığa da neden olabilir. Klinik bulgular ise çok geniş spektrumdadır. Kızarıklık, çarpıntı, baş ağrısı, mide bulantısı, ishal, anksiyete, görme kaybı, yaygın maküler agrılı eritem, taşikardi, hırıltılı solunum, hipotansiyon veya hipertansiyon gibi. Bunun için buna benzer klinik bulgularla acil servise gelen hastalarda scrombroid balık zehirlenmesini de düşünmeliyiz.

Kaynakça

1. Lehane, L., & Olley, J. (2000). Histamine fish poisoning revisited. *International journal of food microbiology*, 58(1-2), 1-37.
2. Hwang, D. F., Chang, S. H., Shiau, C. Y., & Cheng, C. C. (1995). Biogenic amines in the flesh of sailfish (*Istiophorus platypterus*) responsible for scrombroid poisoning. *Journal of Food Science*, 60(5), 926-928.
3. Iannuzzi, M., D'ignazio, N., Bressy, L., & De Sio, A. (2007). Severe scrombroid fish poisoning syndrome requiring aggressive fluid resuscitation in the emergency department: two case reports. *Minerva Anestesiologica*, 73(9), 481-484.
4. Sánchez-Guerrero, I. M., Vidal, J. B., & Escudero, A. I. (1997). Scrombroid fish poisoning: a potentially life-threatening allergic-like reaction. *Journal of allergy and clinical immunology*, 100(3), 433-434.
5. Perkins, R. A., & Morgan, S. S. (2004). Poisoning, envenomation, and trauma from marine creatures. *American Family Physician*, 69(4), 885-890.
6. Hjelthenes, B., & Roberts, J. (1993). *Vibriosis in bacterial diseases of fish*. New York: Ed. Inglis W, Roberts RJ, Bromage.
7. Lehane, L., & Olley, J. (2000). Histamine fish poisoning revisited. *International journal of food microbiology*, 58(1-2), 1-37.
8. Craven, C., Hilderbrand, K., Kolbe, E., Sylvia, G., Daeschel, M., Gloria, B., An, H. (2001). Understanding And Controlling Histamine Formation In Troll-Caught Albocore Tuna. Pmid: 1453998 Pub Med- Indexed For Medline.
9. Rawles, D. D., Fluck, G. J. (1996). Biogenic amines in fish and shellfish. *Adv. Food and Nutr. Resc.*, 39: 329-365.
10. Pradaler, A., Vincient, D., Barzegar, C., Spriet, A. (1998). Food allergy or scrombrotoxin poisoning. *Allergy*, 53: 1230-1231.
11. Hui, Y. H. (1991). Marine toxins. *Encyclopedia Food Sci. Technol.*, 3: 1653-1655
12. Inglis, V., Roberts, R. J., Bromage, N. R. (1993). Scrombroid fish poisoning. *Bacteriel diseases of fish*. p: 290-291

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Pandemi Döneminde Kanser Tanılı Üç Hastada Eş Zamanlı Gelişen Sol Alt Lob Pnömonisi****Exp. Dr. Özlem Terzi¹ , Exp. Dr. Esra Arslantaş¹***Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği***Özet**

Çocukluk çağı malignitelerinde pulmoner komplikasyonlar sıklıkla ortaya çıkmakta ve yaşamı tehdit etmektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde pnömoniler sık görülür. Muayene ve radyolojik bulguları ile eş zamanlı olarak sol alt lob pnömonisi düşünülen kanser tanılı üç hastada, pandemi döneminde olma ve virüsün akciğer bulgularının ön planda pnömoni olması nedeni ile öncelikle COVID-19 pnömonisi düşünüldü. Hastaların kan ve plevra sıvı kültürlerinde patojene rastlanmadı. Tekrarlanan COVID-19 PCR sürüntü testleri negatif saptandı. Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulguları pnömoni ile uyumlu idi. Hastaların tümüne kombine intravenöz geniş spektrumlu antiyoterapi, enfluvir tedavisi verildi. Bu hastalarda intravenöz kombine geniş spektrumlu antibakteriyel ve antiviral tedavi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

Giriş

Kanser kontrolsüz hücre çoğalması ile meydana gelen ve hayatı tehdit eden bir hastalık grubudur. Çocuklarda görülen en sık ölüm nedenleri arasındadır. Ülkemizde her yıl yaklaşık 3000 çocuk kanser tanısı almaktadır. Bu hastaların yaklaşık %30' unu lösemiler oluştururken, lenfoma, sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, wilms tümörü, yumuşak doku sarkomları gibi solid tümörler geriye kalan %70 lik kısmı oluşturur. Kanser tedavisi sırasında görülen komplikasyonlar tedavi sürecini aksatmakta ya da hastanın ölümüne yol açabilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında pulmoner nedenler sık görülür. Pnömoniler bu nedenler arasında önemli bir yer tutmakta ve Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) başta olmak üzere çocukluk çağı malignitelerinde yaşamı tehdit etmektedir. Erken tanı, hızlı ve etkin tedaviler bu hastalarda şifa mümkündür.

Koronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu hastalık kısaca COVID-19 olarak isimlendirilmektedir. Koronavirüsler, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bir virüs ailesine aittir. Bu virüs ailesindeki diğer virüslerden farklı olarak daha kolay yayılarak daha ağır solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Bu özellikleri ile tüm dünyaya yayılan virüsün kontrol altına alınmasında zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 Pandemisi döneminde eş zamanlı olarak sol alt lob pnömonisi tanısı alan hastalarımızın klinik ve radyolojik özelliklerini inceleyerek, mevcut bilgilere katkı yapmayı amaçladık.

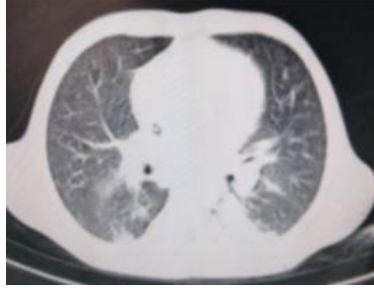
Gereç ve yöntem

Çalışmaya 1-20 Nisan 2020 döneminde İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği' nde muayene ve radyolojik bulguları ile eş zamanlı

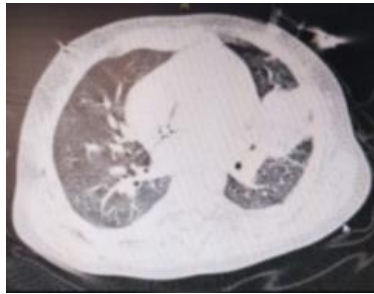
olarak sol alt lob pnomonisi tanısı konulan üç hasta alındı. Hastalara ait demografik özellikler, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular, tedavi bilgileri ve sonuçlar kaydedildi.

Bulgular

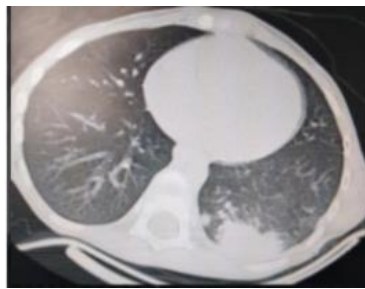
Hastaların biri 1, biri 3, biri de 8 yaşında idi. Üç hasta da erkekti. Lösemi tanısı olan iki hastanın klinik bulguları benzerdi. Ateş, öksürük, takipne ve dispne vardı. Bir tanesinde plevral efüzyon izlendi. Bu iki hasta Çocuk Yoğun Bakım' da takip edildi ve mekanik ventilasyon desteği aldı. Solid tümör (nöroblastom) tanılı hastada ateş, öksürük ve takipne varken, solunum sıkıntısı izlenmedi. Hastaların tümüne akciğer grafisi ve Toraks BT görüntülemesi yapıldı (resim 1-2-3).



Resim1. Birinci hastanın BT si



Resim2. İkinci hastanın BT si



Resim3. Üçüncü hastanın BT si

Tekrarlanan Covid-19 PCR sürüntü testleri negatif saptandı. Kan kültürlerinde ve plevra sıvı kültüründe patojene rastlanmadı. Hastaların tümü kombine intravenöz geniş spektrumlu antiyoterapi, enfluvir tedavisi aldı. Yoğun bakımda takip edilen hastaların tedavisi 15 ve 16 gün sürerken, diğer hastanın tedavisi 10. günde sonlandırıldı. Hastalara ait bilgiler tablo 1 de özetlendi.

Tablo 1

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Klinik bulgular	Mekanik Ventilasyon İhtiyacı	Toraks BT	Covid-19 PCR testi	Tedavi
1	1	E	ALL	Ateş, solunum sıkıntısı	(+)	Sol alt lob pnömoni	(-)	Geniş spektrumlu antibiyotik ve antiviral tedavi
2	8	E	AML	Ateş, solunum sıkıntısı	(+)	Sol alt lob pnömoni	(-)	Geniş spektrumlu antibiyotik ve antiviral tedavi
3	3	E	Nb	Ateş, öksürük	(-)	Sol alt lob pnömoni	(-)	Geniş spektrumlu antibiyotik ve antiviral tedavi

Sonuç ve Tartışma

Çocukluk çağı malignitelerinde pnömoni sıklığı %21 (1) bildirilmiştir. Pandemi döneminde olma ve virüsün akciğer bulgularının ön planda pnömoni olması nedeni ile bu hastalarda öncelikle COVID-19 pnömonisi akla gelmektedir. Etkeni üretme oranı yaklaşık %7,5 ile %38 (2-3) arasında değişmektedir. Bu hastalarda PCR sürüntü testinin duyarlılığının %70 lerde olduğu gözönünde bulundurulursa her zaman viral etkeni izole etmek mümkün değildir. Negatif PCR testi olanlarda muayene ve görüntüleme bulguları COVID-19 tanısında daha duyarlı kabul edilmektedir. BT' nin hastalığı saptamadaki doğruluk oranı %98' lere kadar çıkmaktadır. Etken olan virüs ve bakteri gösterilememiş olmakla birlikte intravenöz kombine geniş spektrumlu antibakteriyel ve antiviral tedavi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

Kaynaklar:

- 1-Erdur B, Yılmaz S, Oren H, Demircioğlu F, Cakmakci H, İrken G. Evaluating pulmonary complications in childhood acute leukemias. Journal of Pediatric Hematology Oncology 2008 Jul; 30(7): 522-526
- 2- Radhakrishnan V, Vijaykumar V, Ganesan P, Rajendranath R, Trivadi G, Tenali S. Bloodstream infections in pediatric patients at cancer institute, Chennai. Indian J Cancer 2014; 51:418-9
- 3- Naima A Al-Mulla, Saad J Taj-Aldeen, Sittana El Shafie, Mohammed Janahi, Abdullah A Al-Nasser, Prem Chandra. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. Infect Drug Resist. 2014; 7: 289–299

Presentation ID/Sunum No= 175

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Presence of Chronic Kidney Disease Worsens Clinical Outcomes in Hf Patients Hospitalized With COVID-19

Dr. Bektaş Murat¹ , Asst. Prof. Dr. Selda Murat²

¹Eskişehir Şehir Hastanesi

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ASBD

*Corresponding author: Bektaş MURAT

PURPOSE

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a novel and highly transmissible disease which has affected millions of people worldwide. COVID-19 patients with multiple comorbidities including heart failure (HF) show poor clinical outcomes. However, little is known about the effects of chronic kidney disease (CKD) on clinical outcomes in HF patients with COVID-19. So, we aimed to evaluate the effect of concomitant CKD on clinical outcomes in patients with HF who were hospitalized for COVID-19.

METHODS

In this study, we retrospectively evaluated 240 consecutive patients hospitalized for COVID-19 who had a previous diagnosis of HF with reduced or preserved ejection fraction in two centers, between March 15, 2020 and December 01, 2020. The diagnosis of HF was determined by searching for ICD-10: I50, I50.1, I50.2, I50.9 in all available in-/outpatient hospital data. We compared clinical features, laboratory findings and in-hospital outcomes according to estimated glomerular filtration rate (eGFR). Patients with $eGFR \geq 60$ mL/min/1.73 m² were determined as high eGFR group, and patients with $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m² as low eGFR group. In-hospital clinical outcomes were defined as all-cause death, respiratory failure requiring mechanical ventilation cardiogenic shock, length of intensive care unit (ICU) stay and length of hospital stay.

RESULTS

Mean age of the study population was 73.2 ± 10 years old and 67.5 % were male. One hundred and fifty-two patients (63.3%) had an eGFR less than 60 mL/min/1.73 m². There was no significant difference between the two groups in terms of comorbidities include hypertension, diabetes, coronary artery disease ($p > 0.05$, for all). In the low eGFR group, the infection markers were significantly higher and the haemoglobin value was also significantly lower (Table 1). Compared with patients with high eGFR, those with low eGFR experienced longer length of intensive care unit (ICU) stay (4.0 days vs. 0.0 days; $p = 0.003$). Furthermore, clinical outcomes such as death, respiratory failure requiring mechanical ventilation cardiogenic shock were worse in the low eGFR group.

CONCLUSION

This retrospective study of hospitalized patients with COVID-19 with HF showed that the presence of low eGFR is associated with long ICU stay and worse clinical outcomes and laboratory parameters.

Table 1: Clinical data and outcomes in HF patients with diagnosed COVID-19

Variable	Total (n=240)	HF with low GFR (n= 152)	HF with High GFR (n= 88)	P value
Hgb, g /dl	12.26±2.27	11.95±2.32	12,79±2.08	<0.001
CRP, mg/L	117.1(58.2-190.7)	142.3(72.1-203.5)	87.5(47.2-146.52)	0.002
Procalcitonin, ng/mL	1.40(0.22-7.84)	2.18(0.26-9.61)	1.14(0.13-3.40)	0.026
Ferritin, ng/dL	628(362.2-1474)	776(370.0-1831.0)	480.0(360.0-868.0)	0.001
D-dimer, ng/mL	3.20(1.17-7.99)	3.92(1.64-8.75)	2.40(0.86-4.90)	0.004
Fibrinogen, mg/dL	529.5±219.5	560.5±214.7	476.1±218.4	0.006
Length of hospital stays, days	9(7.0-16.0)	11.0(7.0-16.0)	8.0(6.0-15.0)	0.280
Length of ICU stays, days	3(0.0-9.0)	4.0(0.0-11.0)	0.0(0.0-8.0)	0.003
Mechanical ventilation, n (%)	101(42.0%)	78(51.3%)	23(26.1%)	<0.001
Cardiogenic shock, n (%)	117(48.8%)	86(56.6%)	31(35.2%)	0.001
Death, n (%)	94(39.2%)	74(48.7%)	20(22.7%)	<0.001

Presentation ID/Sunum No= 176

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Akut Apendisit Tanılı Erişkin Hastalarda Sonografik Olarak Periorportal Cuffing Varlığının Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Nurdan Fidan¹

¹Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş: Periorportal alan, karaciğerde portal ven etrafında, hepatik arterin dalları, safra kanalı, sinirler, lenf damarları ve potansiyel boşluk içeren anatomik alandır. Periorportal halo ultrasonografide (US) periorportal cuffing (PPC) olarak da adlandırılır ve periorportal alanda ekojenite artışı yada azalması şeklinde görülebilir. Periorportal ekojenite artışının patogenezi tamamen bilinmemektedir. Periorportal alanda kalınlaşma, safra duktuslarının proliferasyonu, hemoraji, ödem, fibrozis, inflamatuvar değişiklikler yada bunların kombinasyonu ile oluşabilir. Bu çalışmada amacımız apendisit tanısı olan genç erişkin yaş grubunda karaciğerde periorportal ekojenite artışını US ile değerlendirmek, bu bulgunun hasta yaşı, lökosit sayısı ve C-reaktif protein gibi parametreler ve US’de apendiks etrafında sıvı varlığı, mezenterik yağ doku ekojenite artışı ile ilişkisini ortaya koymaktır. Yöntem: Çalışmaya Ocak-Aralık 2020 tarihleri arasında kurumumuz acil ultrasonografi ünitesine akut apendisit, sağ alt kadranda ağrısı gibi acil ön tanı ile referans edilen, abdomen US incelemesi aynı radyolog tarafından yapılan ve sonografik olarak apendisit bulguları tanımlanan, hastanemize yatırılarak apendektomi yapılan ve tedavi edilen , patolojik tanısı apendisit olan 18-40 yaşlarında 26 ardışık hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ön tanı, abdomen US’de karaciğerde PPC artışı varlığı, ek US bulguları kaydedildi ve postoperatif patoloji raporları takip edildi. Bulgular: Sonografik olarak olguların 7 ‘sinde (%27) PPC pozitifliği varken 19’unda (%73) saptanmadı. PPC varlığı ile sağ alt kadranda sıvı yada mezenterik ekojenite artışı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.790 ve p=0.353). Ayrıca PPC negatif olan ve pozitif olan gruplar arasında yaş, WBC, CRP, apendiks çapı ve histopatolojik tanı grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). Sonuç: Periorportal ekojenite artışı çocukluk yaş grubunda olduğu kadar yüksek oranlarda olmasa da yetişkin hastalarda da apendisit tanısı ile birlikte görülen, inflamasyonu temsil eden ancak patofizyolojisi net olarak kanıtlanmamış bir bulgudur.

Anahtar Kelimeler: Periorportal Cuffing, Ultrasonografi, Akut Apendisit, Erişkin

Sonographic Evaluation of the Presence of Periorportal Cuffing in Adult Diseases Diagnosed with Acute Appendicitis

Abstract

Introduction: The periorportal area is the anatomical area around the portal vein in the liver, including branches of the hepatic artery, bile duct, nerves, lymph ducts and potentially empty anatomical areas. Periorportal halo is also referred to as periorportal cuffing (PPC) in ultrasonography (US) and may appear as

an increase or decrease of echogenicity in the periportal area . The pathogenesis of PCC is not completely known. Thickening in the periportal area may occur with proliferation of bile ducts, hemorrhage, oedema, fibrosis, inflammatory changes, or a combination of these. In this study, our aim is to evaluate by US the increase of PPC in the liver in young adult age group with a diagnosis of appendicitis, and to reveal the relation of this finding with parameters such as patient age, leukocyte count and C-reactive protein, and the presence of fluid around the appendix, increased mesenteric adipose tissue echogenicity in US. Method: The study included 26 consecutive patients aged 18-40 years with appendicitis. Patients who were referred to the emergency ultrasonography unit of our institution between January and December 2020 with pre-diagnoses such as acute appendicitis and right lower quadrant pain, abdominal US examination was performed by the same radiologist, and sonographic findings of appendicitis were identified, hospitalized and appendectomy was performed and treated, pathologically diagnosed with appendicitis. Age, gender, pre-diagnosis, presence of increased PPC in the liver in abdominal US, additional US findings were recorded and postoperative pathology reports were followed up. Results: Sonographically, while 7 (27%) of the cases had PPC positivity, it was not detected in 19 (73%) of them. There was no statistically significant relationship between the presence of PPC and the presence of fluid or increased mesenteric echogenicity in the right lower quadrant ($p = 0.790$ and $p = 0.353$). In addition, no statistically significant correlation was found between the PPC negative and positive groups, between age, WBC, CRP, appendix diameter and histopathological diagnosis groups ($p > 0.05$). Conclusion: Although not as high as in the childhood age group, the increase in periportal echogenicity, which represents inflammation and whose pathophysiology has not been clearly proven, is also seen in adult patients diagnosed with appendicitis.

Keywords: Periportal Cuffing, Ultrasonography, Acute Appendicitis, Adult

Giriş

Periportal alan, karaciğerde portal ven etrafında, hepatik arterin dalları, safra kanalı, sinirler, lenf damarları ve potansiyel boşluk içeren anatomik alandır. Periportal patoloji bu yapıların herhangi birinin etkilenmesiyle ortaya çıkar. Periportal alan inflamatuvar süreçler, tümör infiltrasyonu, safra kanalı proliferasyonu, hemoraji, ödem gibi nedenlerden genişleyebilir ve bu görünüm radyolojik olarak periportal halo olarak tanımlanır. Periportal halo ultrasonografide periportal cuffing (PPC) olarak da adlandırılır ve periportal alanda ekojenite artışı yada azalması şeklinde görülebilir. Hiperekoik PPC portal ven ve dalları etrafında kalınlaşma, komşu karaciğer parankimine göre ekojenite artışı olarak tanımlanmıştır ve karaciğerde "starry sky" yada "stars and stripes" olarak da adlandırılır (1-5).

Hiperekoik PPC'nin patogenezi tamamen bilinmemektedir ve literatürde histolojik bulguları bildirilmemiştir(6). Periportal alanda kalınlaşma, safra duktuslarının proliferasyonu, hemoraji, ödem, fibrozis, inflamatuvar değişiklikler yada bunların kombinasyonu ile oluşabilir (7,8). İnflamatuvar barsak hastalığında anormal hücrelerin intestinal mukozadan enterohepatik sirkülasyon yoluyla portal sisteme geçmesi ve karaciğerin inflamasyonu nedeniyle olduğu hipotezi öne sürülmüştür (9).

Literatürde erişkin hastalarda inflamatuvar barsak hastalıkları, hepatit, pankreatit, safra yolu hastalıkları, paraziter hastalık, pyelonefrit gibi inflamasyon yapan hastalıklarla ve hepatik travma birlikteliğinden bahsedilmektedir (6,9). Çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda PPC' in akut ve perforan apandisit, gastroenterit ve mezenterik lenfadenit ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir(10,11). Ancak literatürde erişkin hastalarda hiperekoik PPC ile akut apandisit birlikteliği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız genç erişkin yaş grubunda apandisit tanısı olan hastalarda karaciğerde periportal ekojenite artışını değerlendirmek, bu bulgunun hasta yaşı, lökosit sayısı ve C-reaktif protein gibi parametreler ile yada ultrasonografide apandiks etrafında sıvı varlığı, mezenterik yağ doku ekojenite artışı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak-Aralık 2020 tarihleri arasında Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil ultrasonografi ünitesine akut apandisit, sağ alt kadranda ağrısı gibi acil ön tanımlar ile referans edilen, abdomen US incelemesi aynı radyolog tarafından yapılan ve sonografik olarak apandisit bulguları tanımlanan,

hastanemize yatırılarak apendektomi yapılan ve tedavi edilen , patolojik tanısı apandisit olan 18-40 yaşlarında 26 ardışık hasta dahil edildi.

Tüm hastaların serum inflamasyon belirteçlerinden lökosit sayısı (WBC) ve C-reactive protein (CRP) değeri mevcuttu. WBC $>10 \times 10^9 /L$, CRP >5 mg/L seviyeleri artmış kabul edildi. Klinik olarak tüm hastalarda gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu/ pyelonefrit ekarte edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ön tanı, abdomen US'de karaciğerde periportal ekojenite artışı varlığı, ek US bulguları kaydedildi ve postoperatif patoloji raporları takip edildi.

Periportal alanı etkileyebilecek travma, viral hepatit, pankreatit, pyelonefrit, safra kesesi/safra yolu patolojisi ve karaciğer enzim yüksekliği gibi diğer nedenler ile başvuran hastalar, over torsiyonu yada kist rüptürü, mide perforasyonu ön tanısı olan hastalar, servise yatışı olmayan ve opere edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

US incelemeleri 3-5 MHz frekanslı transduser kullanılarak Philips HD15 ve afinity 70 cihazları ile abdomen ultrasonografi alanında deneyimli (12 yıl) tek radyolog tarafından yapıldı. PPC artışı değerlendirilirken periportal ekojenite posteriorda diyafram ekojenitesi ile karşılaştırıldı. Periportal alanda diyafram ekosu kadar ekojenite artışı olduğunda, her iki lobda santral kesimde periportal kalınlaşma varlığında ve periferik alanlarda da periportal dallanmanın belirgin artmış görüldüğü durumda PPC pozitif kabul edildi.

US incelemede; çekumdan çıkan kör sonlanan tübüler yapı olan apendiks anterior-posterior çapı 6 mm'den az ise normal olarak, 6 mm'den büyük ve nonkomprese ise akut apandisit lehine değerlendirildi. Batın sağ alt kadranda apendiks komşuluğunda serbest sıvı varlığı , mezenterik yağ doku ekojenite artışı kaydedildi.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığı, visuel ve analitik methodlar ile değerlendirildi. Non parametrik değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U, parametrik değişkenler için dependent sample t test, kategorik değişkenler için ki kare kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma, yaş ortalaması 26.27 ± 7.4 yıl ve yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olan, 19'u (%73) erkek ve 7'si (%26,9) kadın olmak üzere 26 hasta ile yapılmıştır. Olguların %73'ü akut apandisit, %12'i karın ağrısı, %12'i sağ alt kadranda ağrısı, %3'ü renal kolik ön tanıları ile başvurmuştur. Hastaların %77'sinde WBC seviyeleri artmış, %23'ünde normal olup ortalama WBC seviyesi $13,2 \pm 4,3 \times 10^9 /L$ olarak bulundu. Hastaların %85'inde CRP seviyeleri artmış, %15'inde normal olup ortalama CRP seviyesi $25,92 \pm 22,57$ mg/L olarak bulundu. Sonografik olarak apendiks çapı ortalaması $8,6 \pm 1,4$ mm, histopatolojik çap ortalaması $9,5 \pm 2,3$ mm hesaplandı (Tablo 1).

Sonografik olarak 7 hastada (%27) PPC pozitifliği varken 19 hastada (%73) PPC saptanmadı. PPC varlığı ile diğer US bulguları olan sağ alt kadranda sıvı yada mezenterik ekojenite artışı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p = 0.790$ ve $p = 0.353$) Ayrıca PPC negatif olan ve pozitif olan gruplar arasında yaş, WBC, CRP, apendiks çapı ve histopatolojik alt tanı grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p > 0.05$) (Tablo 2 ve 3).

Tartışma ve Sonuç

Hiperekoik periportal cuffing periportal alanda kalınlaşma ile seyreden, radyolojik bulguları spesifik olmayan, karaciğer dışındaki hastalıklar ile ilişkisi az bilinen bir ultrasonografi bulgusudur. Patofizyolojisi kanıtlanmamış bu fenomenin tanınması, patolojik karaciğer belirtisi olarak görülmesi gerektiğinden önemlidir.

Literatürde periportal ekojenite artışı ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ringler ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada (4), 1853 abdominal US taramışlar, 12 hastada (%0,65) hiperekoik PPC oranı bildirmişlerdir. Nesse ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada (6), 10500 abdominal US taramışlar ve 91 hastada (%0,86) hiperekoik PPC oranı bildirmişlerdir. PPC'in oldukça nadir bir antite olduğunu ve periportal eko artışının daha çok inflamatuvar barsak hastalığında görüldüğünü belirtmişler.

Tulin-Silver ve ark.nın pediatrik hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmada (10), akut apendisite göre perfore apendisitte periportal ekojenite artışı bulgusunun sensitivite ve spesifite oranlarını daha yüksek bulmuşlar, hatta periportal ekojenite artışını perfore apendisitte özgüllüğü yüksek bir bulgu olarak bildirmişler (sırasıyla spesitivite % 77-81, sensitivite %29-51). Periportal ekojenite artışının karaciğerin peritonite ödematöz yanıtını yansıtabileceğini söylemişler. Fidan ve ark.nın pediatrik hastalarda yaptıkları çalışmada (11), perfore apendisit tanılı hastaların %90'ında, akut apendisit tanılı hastaların %73'ünde PPC pozitifliği bulmuşlar, intestinal mukozadan enterohepatik sirkülasyon yoluyla portal sisteme geçen hücrelerin karaciğerin inflamasyona ve PPC artışına neden olabileceği bildirmişler .

Biz çocukluk yaş grubunun devamı olan genç erişkin yaş grubuyla çalışmamızı planladık. Çocuklarda yüksek oranda olan PPC ile apendisit birlikteliğinin genç yetişkin yaş grubun da devam edip etmediğini araştırmayı amaçladık ve apendisit tanılı 7/26 hastada (%23) PPC pozitifliği bulduk. Periortal ekojenite artışı ile yaş, WBC, CRP , apendiks çapı, histopatolojik alt tanı grupları, mezenterik ekojenite artışı ve sağ alt kadranda sıvı varlığı ile ilişki saptamadık. Geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalar ile bu sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; periportal ekojenite artışı çocukluk yaş grubunda olduğu kadar yüksek oranlarda olmasa da yetişkin hastalarda da apendisit tanısı ile birlikte görülen, inflamasyonu temsil eden ancak patofizyolojisi net olarak kanıtlanmamış bir bulgudur.

Kaynaklar

- 1- Abu-Judeh HH. The 'starry sky' liver with right-sided heart failure. Am J Roentgenol 2002;178:78
- 2- Rak K, Hoper KD, Parker SH. The 'starry sky' liver with fasting: variations in glycogen stores? J Ultrasound Med 1996;15:405-407
- 3-Siegel MJ (2011) Pediatric sonography, 4th edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 4- Ringler M, Sturm W, Kathrein H, Judmaier G. Periportal hyperechogenicity of the liver. Clinical aspects and pathology of the so-called fixed star heaven phenomenon of the liver. Ultraschall Med 1997;18:31-34
- 5- Neesse A, Heumann T, Görg C, et al . Periportal cuffing in inflammatory bowel diseases: mystery of stars and stripes. Inflamm Bowel Dis 2010;16(8):1275-1276
- 6- Neesse A, Huth J, Heumann T, et al. Echo-rich and echo-poor periportal cuffing: pole position for inflammatory bowel diseases. Ultraschall Med 2008;29:633-638
- 7- Karcaaltincaba M, Haliloglu M, Akpınar E, et al. Multidetector CT and MRI findings in periportal space pathologies. Eur J Radiol 2007;61:3-10
- 8- Akata D, Akhan O, Ozcelik U, et al . Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. Eur J Radiol 2002;41(1):26-33
- 9- A.M. Molinos Urien, A. Fernandez-Moscoso Lopez-Duran, M. A. Garcia Moreno, et al. Ultrasound *periportal cuffing*: differential diagnosis. ECR Congress 2013, Poster No: C-0184
- 10- Tulin-Silver S, Babb J, Pinkney L, et al. The challenging ultrasound diagnosis of perforated appendicitis in children: constellations of sonographic findings improve specificity. Pediatr Radiol 2015;45(6):820-830
- 11- Fidan N, Yetis EUM, Murat M, Yucesoy C, Turgal E, Metin M. Is the presence of echo-rich periportal cuffing in the liver indicator for abdominal inflammation in pediatric patients? Medical ultrasonography, 2019; 21.3: 225-231.

Tablo 1: Çalışmadaki demografik verilerin dağılımı

Yaş (yıl)	26.27±7.4
WBC (x10⁹/L)	13,2±4,3
CRP (mg/L)	25,92 ±22,57
Apendiks çapı (mm)	Sonografik 8,6±1,4
	Postoperatif 9,5±2,3
Cinsiyet (n,%)	Erkek 19 (%73,1)
	Kadın 7 (%26,9)
Ön Tanı (n,%)	Akut apendisit 19 (%73,1)
	Sağ alt kadrın ağrısı 3 (%11,5)
	Karın ağrısı 3(%11,5)
	Renal kolik 1(%3,8)
US bulguları	
PPC varlığı (n,%)	PPC(-) 19(%73,1)
Mezenterik eko artışı (n,%)	PPC(+) 7 (%26,9)
	Yok

Sıvı varlığı (n,%)	15(%57,7) Var 11(%42,3)
	Yok 23(%88,5) Var 3 (%11,5)
Patolojik tanı (n,%)	Akut apendisit 15(%57,7)
	Flegmanöz apendisit 5 (%19,2)
	Gangrenöz apendisit 1 (%3,8)
	Süpüratif apendisit 1(%3,8)
	Perfore apendisit 2(%7,7)
	Reaktif lenfoid hiperplazi 2(%7,7)
Toplam (n,%)	26 (%100)

Veriler $\text{ort} \pm \text{ss}$, hasta sayısı (n) ve hasta yüzdesi (%) olarak verilmiştir. PPC: periportal cuffing

Tablo 2: US'de periportal ekojenite artışı ile çalışma parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Periportal ekojenite artışı		P
	PPC (-) (n:19)	PPC (+) (n:7)	
Yaş (yıl)	22 (20-37)	20 (26-29)	0,651
WBC (x10 ⁹ /L) *	12,4(4,3)	15,2(3,8)	0,192
CRP (mg/L)	16,00 (5,00-38,00)	30,00 (17,00-38,00)	0,977
US apendiks çapı (mm)	8 (7,6-10)	8,8 (7,2-10)	0,389
Patolojik apendiks çapı (mm)	9 (8-10)	10 (8-11)	0,152

Veriler median (%25-75) değerleri olarak verilmiştir. *ort±ss verilmiştir. **PPC: periportal cuffing**

Tablo 3:Periportal ekojenite artışı ile diğer US bulguları ve patolojik tanı arasındaki ilişki

		Periportal ekojenite artışı		
		PPC (-) (n:19)	PPC (+) (n:7)	P
Mezenterik ekojenite artışı	Yok	12(%63,2)	3(%42,9)	0,337
	Var	7(%36,8)	4(%57,1)	
Sıvı varlığı	Yok	17 (%89,5)	6(%85,7)	0,790
	Var	2 (%10,5)	1(%14,3)	
Patolojik tanı	Akut apendisit	12(%63,2)	3(%42,9)	0,758
	Flegmanöz apendisit	3(%15,8)	2(%28,6)	
	Gangrenöz apendisit	1(%5,3)	0(%0)	
	Süpüratif apendisit	1(%5,3)	0(%0)	
	Süpüratif apendisit	1(%5,3)	1(%14,3)	
	Perfore apendisit	1(%5,3)	1(%14,3)	
Reaktif lenfoid hiperplazi				

Veriler hasta sayısı (n) ve hasta yüzdesi (%) olarak verilmiştir. **PPC:** periportal cuffing

Presentation ID/Sunum No= 177

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID 19 Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Faktörler

Dr. Semiha Orhan¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimler Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Yoğun Bakım Bölümü

Giriş: İlk olgunun Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bildirilmesinden bu yana, tüm dünyayı büyük bir hızla saran Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS CoV-2) etkenli COVID-19 salgını, pandemi olarak etkisini hala sürdürmektedir. Biz bu çalışmada yoğun bakım ünitesine yatan kritik Covid-19 hastalarında mortal seyreden ve seyretmeyenlerin demografik, klinik ve laboratuvar değerleri arasında farklılık olup olmadığını görmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 1 Ağustos- 30 Eylül 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimler üniversitesi Tıp fakültesi COVID 19 Yoğun bakım ünitesine yatırılan COVID 19 RT PCR testi ile kesin tanı alan 100 hasta dahil edildi. Bunlar mortal seyredenler (n=60) ve mortal seyretmeyenler (n=40) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar demografik bulguları, ko-morbiditeleri, klinik ve laboratuvar özellikleri (CK, LDH, PaO₂, PaO₂/FiO₂) özellikleri değerlendirildi. Hastaların tüm parametreleri istatistiksel olarak uygun testlerle karşılaştırıldı

Bulgular: Mortal seyreden hastalarda ko morbidite (hipertansiyon, Diabet, Kalp yetmezliği, Korener arter hastalığı, akciğer hastalığı) sayısı, ateş ve öksürük bulguları, SOFA skoru , LDH ve CK değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulduk. (Tablo 1)

Tablo 1: Covid 19 yoğun bakım ünitesine yatan hastalardan mortal seyredenlerle mortal seyretmeyenlerin demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Mortal seyretmeyen	Mortal seyreden	p
Yaş (yıl)	67,52 ± 11,71	69,88 ± 10,61	ns
Cinsiyet			
Erkek	28 (% 70,0)	46 (% 76,7)	ns
Kadın	12 (% 30,0)	14 (% 23,3)	
Hipertansiyon	14 (% 35,0)	36 (% 60,0)	<0,05
Diyabet	4 (% 10,0)	28 (% 46,7)	<0,001
Kalp yetmeliği	4 (% 10,0)	21 (% 35,0)	<0,01
KAH	5 (% 12,5)	22 (% 36,7)	<0,01
Akciğer Hast.	6 (% 15,0)	14 (% 23,3)	ns
KBY	5 (% 12,5)	7 (% 11,7)	ns
Karaciğer Hast.	0 (% 0,0)	2 (% 3,3)	ns
Santral	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	ns
Malignite	2 (% 5,0)	7 (% 11,7)	ns
Ateş	6 (% 15,0)	1 (% 1,7)	<0,05
Nefes Darlığı	40 (% 100,0)	60 (% 100,0)	ns
Öksürük	19 (% 47,5)	25 (% 41,7)	<0,001
Halsizlik	11 (% 27,5)	19 (% 31,7)	ns
Kas Eklem Ağrısı	3 (% 7,5)	4 (% 6,7)	ns
Baş Ağrısı	3 (% 7,5)	4 (% 6,7)	ns
Oksijen Saturasyonu (%)	88,97 ± 3,36	85,28 ± 5,25	<0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	126,50 ± 15,34	129,26 ± 14,85	ns
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	73,20 ± 14,66	73,55 ± 10,24	ns
Nabız	84,10 ± 11,11	86,66 ± 12,55	ns
Solunum Sayısı (sayı/dk)	26,25 ± 4,05	28,13 ± 3,51	<0,05
PaO2 (mmHg)	66,04 ± 10,68	63,62 ± 10,24	ns
PaO/FiO2 (%)	115,50 ± 23,69	108,41 ± 22,12	ns
LDH (U/L)	407,70 ± 111,89	560,93 ± 259,69	<0,01
CK (U/L)	109,82 ± 88,62	212,15 ± 206,67	<0,01
SOFA skoru	3,67± 1,30	5,53± 1,62	<0,001

ns: non-significant

Sonuçlar: COVID 19 yoğun bakım ünitemize yatan hastalardan mortal seyredenlerde komorbidite ve klinik özellikler arasında anlamlı fark tespit ettik. Ayrıca SOFA skoru, CK ve LDH düzeyleri mortal seyreden grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk.

Presentation ID/Sunum No= 187

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Bilgisayarlı Tomografi ile Stiloid Proseslerin Servikal Vertebral Aks ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Assoc. Prof. Dr. Fatma Beyazal Çeliker¹ , Assoc. Prof. Dr. Metin Çeliker²

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, Rize

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Rize

Özet

GİRİŞ VE AMAÇ: Temporal kemiğin bir parçası olan stiloid proses(SP), temporal kemiğin piramisinin alt yüzünde yer alan, bazı kas gruplarının bağlandığı çıkıntıdır. SP'in 25 mm'den uzun olması 1937 yılında Eagle tarafından Eagle Sendromu olarak tanımlanmıştır. Uzun SP, komşuluğundaki vasküler yapılara, tonsiller fossaya baskı yaparak bazı şikayetlere neden olur. Eagle Sendromunun görülme sıklığı %4'tür. Bu olguların da ancak %4'ü semptomatiktir. Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi Eagle sendromunun tanısında, bölge anatomisinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bu çalışmada, Eagle sendromu açısından asemptomatik olgularda SP uzunluğu ve servikal aks ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. **MATERYAL VE METOD:** Eylül 2018-Şubat 2020 tarihlerinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp fakültesi KBB Kliniği'nde muayene edilip farklı nedenlerle çok kesitli Bilgisayarlı tomografi cihazında (Discovery CT750HD, GE Healthcare) maksillofasial tomografi çekilmiş 18 yaş üstü 303 olgu değerlendirildi. Olgular yaşlarına göre Grup 1 (18-29), Grup 2 (30-59) ve Grup 3 (60 yaş üstü) olarak üç gruba ayrıldı. Multiplanar Reformat Rekonstruksiyon (MPR) görüntülemelerde SP uzunluğu, servikal C1-3 vertebraların vertikal uzunluğu ve SP distal uç kesiminin vertebra korpuslarına mesafesi ölçüldü. SP uzunlukları, servikal vertebra uzunlukları ve SP'in vertebra korpusuna mesafesi arasındaki ilişki yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. **BULGULAR:** Olguların 153(%50,4) Grup 2, 81(%26,4) Grup 1 ve 69(%22,7) Grup 3 'ten oluşmaktaydı. Sağ SP uzunluğu yaştan bağımsız erkeklerde anlamlı olarak daha fazla iken, C1-3 vertebra korpus uzunluğu kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Yaşlara göre bakıldığında sol SP uzunluğu grup 2 de anlamlı olarak daha uzun olarak değerlendirildi. Tüm yaş grupları dikkate alındığında sağ ve sol SP uzunlukları anlamlı farklılık göstermekteydi ve sol daha uzun olarak bulundu. SP vertebra korpusuna uzaklıkları arasındaki yaş, cinsiyet açısı açısından anlamlı fark bulunmadı. **TARTIŞMA VE SONUÇ:** SP uzunluğu değerlendirilirken yaş ve cinsiyete göre farklılık olabileceği akılda tutulmalıdır. Uzun S'in her olguda semptomatik olmaması cinsiyet ve yaşa bağlı değişkenlikle açıklanabilir. Bu çalışma uzun SP'e rağmen asemptomatik ve kısa SP'e rağmen semptomatik olan hasta grubunda yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

GİRİŞ

Stiloid proses(SP) temporal kemiğin piramisinin alt yüz inferior, pars petrosasında yer alan stilomastoid foramenin önünde yerleşmiş silindirik şekilli kemik yapıdır. Stilofarengus, stilohyoid ve stiloglossus kasları ile stilohyoid ve stilomandibuler ligamanlar bu çıkıntıya bağlanır(1). Stiloid proses,

karotid arterler, internal juguler ven, fasial sinir, glossofaringial sinir, vagus ve hipoglossal sinirlerin geçtiği bölgelere uzanım gösterir (2). Eagle, 1937 yılında uzamış stiloid proses ve buna bağlı klinik bulguları tanımlamış ve Eagle Sendromu olarak adlandırılmış olup semptom ve bulgular kalsifik stilohyoid ligament veya uzamış stiloid proses elongasyonuna bağlı oluşur (3). Stiloid çıkıntının 25 mm den fazla olması, Eagle sendrom lehine değerlendirilir. Stiloid çıkıntının uzadığı durumlarda gerek internal ve eksternal karotis arterlere gerekse tonsiller fossaya bası yaparak bir takım şikayetlere neden olur(4). Kulak, yüz, boğaz, boyun, diş, temporomandibuler eklem ağrıları, disfaji, boğazda yabancı cisim hissi gibi şikayetler bir hekimin günlük pratiğinde sıkça karşılaştığı yakınmalardır. Bu semptomlar büyük oranda başka sebeplere bağlı olmasına rağmen, Eagle Sendromu da bu şikayetlerin bir nedeni olabilir(5). Eagle Sendromunun toplumda görülme sıklığı yaklaşık %4 olarak gösterilmiştir. Ancak bu olguların da sadece %4'ü semptomatiktir(6). Tanı bilgisayarlı tomografi ile konur.

AMAÇ

Bu çalışmada; farklı nedenlerle çekilmiş paranasal ve maksillofasial tomografi görüntülemelerde stiloid proseslerin uzunluğu ve servikal aks ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Etik kurul onayı alındıktan sonra (Etik Onay No: 2021/03) çalışma retrospektif olarak yürütüldü.

Eylül 2018-Şubat 2020 tarihleri arasında herhangi bir nedenle maksillofasial ve/veya Paranasal Sinüs BT çekilmiş 18 yaş üstü olgular değerlendirilmeye alındı.

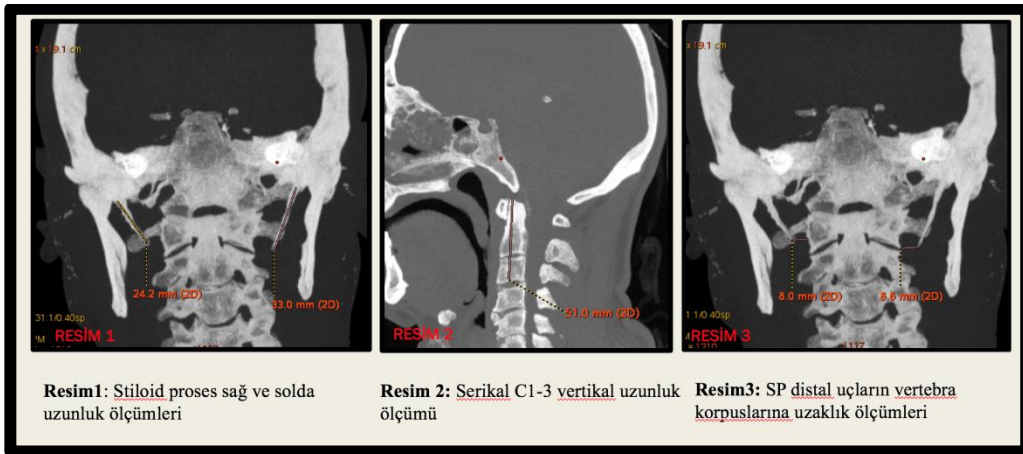
Görüntülemeler çok kesitli Bilgisayarlı tomografi cihazında (Discovery CT750HD, GE Healthcare) yapıldı.

Hastaların demografik verileri ile birlikte bilgisayarlı tomografileri baş boyun radyolojisinde deneyimli radyolog tarafından iş istasyonunda MPR(multiplanar reformat) ile değerlendirildi.

Maksillofasial fraktür, geçirilmiş maksillofasial operasyonlu olgular değerlendirme dışı bırakıldı.

Toplam 303 olgu çalışmaya dahil edildi.

MPR görüntülemelerde ; Sağ ve sol stiloid proses uzunluğu, Sagittal planda C1-3 servikal vertebraların vertikal uzunluğu ve sağ ve sol stiloid proses distal uç kesiminin vertebra korpuslarına mesafesi ölçüldü. Olgular cinsiyet ve yaşlarına göre; Grup 1 (18-29 yaş), Grup 2 (30-59yaş), Grup 3 (60 yaş ve üzeri) üç gruba ayrıldı.



BULGULAR

Olguların 153(%50,4) Grup 2, 81(%26,4) Grup 1 ve 69(%22,7) Grup 3 ‘ten oluşmaktaydı.

Sağ SP uzunluğu erkeklerde anlamlı olarak daha fazla iken, C1-3 vertebra korpus yüksekliği kadınlarda anlamlı olarak fazla bulundu. Yaşlara göre bakıldığında sol SP uzunluğu grup 2 de anlamlı olarak daha uzun olarak değerlendirildi. SP’in vertebra korpusuna uzaklıkları arasında yaş, cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı.

	CİNSİYET									
	ERKEK					KADIN				
	Mean	Standard Deviation	Minimum	Median	Maximum	Mean	Standard Deviation	Minimum	Median	Maximum
SAG SP.	23	9	0	23	58	21	9	0	21	46
SOL SP.	23,93	8,39	4,50	22,85	60,80	22,26	8,05	7,10	21,10	49,30
C1-3	34,83	3,03	28,70	34,35	42,30	35,64	3,10	28,20	35,60	48,40
Korpus U. Sa.	8,3	3,6	,0	8,3	21,7	8,3	3,6	-2,1	8,3	18,1
Korpus U. So.	8,5	3,1	,0	8,5	16,7	8,4	3,2	-2,5	8,3	16,5

Test Statistics ^a			
	SAG SP.	SOL SP.	C1-3
Mann-Whitney U	9160,500	9906,500	9478,500
Wilcoxon W	19313,500	20784,500	21413,500
Z	-2,240	-1,871	-2,439
Asymp. Sig. (2-tailed)	,025	,061	,015

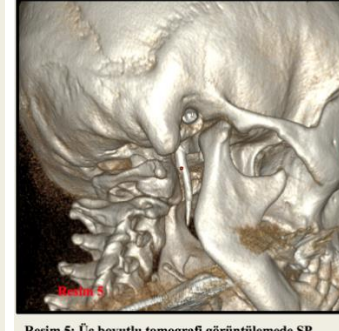
a. Grouping Variable: CİNSİYET

	YAŞ GRUPLARI					
	1,00(0-29)		2,00(30-59)		3,00(>=60)	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
SAG SP.	20	9	23	9	23	10
SOL SP.	20,86	7,69	23,54	7,62	24,75	9,61
C1-3	35,17	3,49	35,05	2,78	35,69	3,18
KORPUS UZAKLIĞI SAĞ	8,4	3,8	8,2	3,4	8,5	3,6
KORPUS UZAKLIĞI SOL	9,0	3,3	8,3	3,0	8,2	3,4

Ranks			
	YAŞ G.	N	Mean Rank
SOL SP.	1,00	81	124,68
	2,00	153	160,75
	3,00	69	164,66
Total		303	

Test Statistics ^{a,b}	
	SOL SP.
Chi-Square	10,846
df	2
Asymp. Sig.	,004

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: YAŞ GRUPLARI



TARTIŞMA VE SONUÇ

Stiloid proses uzunluğu değerlendirilirken yaş ve cinsiyete göre farklılık olabileceği akılda tutulmalıdır. Uzun stiloid prosesin her olguda semptomatik olmaması cinsiyet ve yaşa bağlı değişkenlikle açıklanabilir. Bu çalışmanın uzun stiloid prosese rağmen asemptomatik ya da kısa stiloid prosese rağmen semptomatik olan hasta grubunda yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kurmann PT, Van linthoudt D. Eagle syndrom: a rare cause of lateral neck pain. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2007;96(8):297-300
2. Fini G, Gasparini G, Filippini F, Becelli r, Marcotullio D. The long styloid process syndrome or Eagle’s syndrome. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28(2):123-127. <http://dx.doi.org/10.1054/jcms.2000.0128>

3. Eagle WW. Elongated styloid process: report of two cases. Arch Otolaryngol. 1937; 25:584-6. 81.
4. Kurmann PT, Van Linthoudt D. Eagle syndrom: a rare cause of lateral neck pain. Schweiz Rundsch Med Prax. 2007 Feb 21;96(8):297-300.
5. Orhan KS, Guldiken Y, Ural HI, Çakmak A. Elongated styloid process (Eagle's syndrome): literature review and a case report. Agri. 2005 Apr;17(2):23-5.
6. Beder E, Ozgursoy OB, Karatayli Ozgursoy S, Anadolu Y. Three-dimensional computed tomography and surgical treatment for Eagle's syndrome. Ear Nose Throat J. 2006 Jul;85(7):443-5.

Presentation ID/Sunum No= 198

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Differences in Sleep Pattern and Circulating Neurotransmitters Concentrations Associated with Pubertal Onset During Sleep: Comparison Between Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty and Premature Thelarche**Pinar YAZICI¹, Betül ERSOY², Muzaffer POLAT³, Ece ONUR⁴, Ali Aykan OZGUVEN⁵Hikmet YILMAZ⁶¹ Specialist, Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Pediatrics² Professor, Celal Bayar University, School of Medicine, Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism³ Professor, Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Pediatric Neurology⁴ Professor, Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Clinical Biochemistry⁵ Professor, Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Neurology⁶ Associate Professor, Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Pediatrics**Abstract**

Objective: Sleep pattern changes during puberty critically affect the maturation of the neuroendocrine system. We compared sleep patterns and neurotransmitter concentrations associated with pubertal onset during sleep among girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP), premature thelarche (PT) and pre-pubertal healthy controls and thus investigated the relationship between sleep and initiation of puberty. Participants and Methods: Forty-one girls with premature breast development underwent full endocrinological and radiological assessments. Based on the results of gonadotropin-releasing hormone stimulation test, 22 patients were designated as PT and the remaining 19 patients were designated as ICPP. Nineteen age-matched pre-pubertal girls constituted the control group. Polysomnography was performed in all subjects. Neurotransmitter concentrations (kisspeptin, glutamate, gamma-aminobutyric acid, leptin) were measured in serum samples obtained during rapid eye movement (REM) sleep. Results: Total sleep time (TST) was significantly longer in girls with PT than girls with ICPP ($p=0.02$). N1 duration in girls with PT was shorter compared to those with ICPP and their prepubertal peers ($p=0.020$, $p=0.034$, respectively). No significant differences were found between the three groups for neurotransmitter concentrations ($p>0.05$). There was a significant negative correlation between TST and kisspeptin ($r: -0.481$, $p=0.02$) in girls with PT. Conclusion: Girls with PT have a shorter transition time to sleep, and longer sleep duration than girls with ICPP. Changes in neurotransmitter concentrations at the cellular level during REM sleep at the onset of puberty, may not be reflected in serum levels. However, the relationships between sleep and neurotransmitters, such as that found for kisspeptin and TST, indicate the importance of sleep in the onset of puberty. Further studies are needed on this subject.

Key words: sleep, puberty, precocious puberty, kisspeptin, girl, neurotransmitter

Introduction

Early onset of puberty in girls is associated with an increased risk of social, emotional, behavioral, and physical problems during and after adolescence.¹ The first sign of puberty initiation in girls is usually breast development and is known as thelarche. Breast budding may be due to precocious puberty (PP) or premature thelarche (PT). If PP is due to elevation of luteinizing hormone (LH) secretion and there is no organic cause, it is defined as idiopathic central precocious puberty (ICPP), and pubertal stages progress. Premature thelarche has no other signs of puberty and the girl does not progress through pubertal stages.²

Puberty is initiated with a sustained increase in pulsatile release of gonadotropin releasing hormone (GnRH) from the hypothalamus after a quiescent period during childhood.^{3,4} Some neurotransmitters have excitatory or inhibitory effects that can modify GnRH secretion.^{5,6} Studies in animal model demonstrate that glutamate (Glu) is a component of the excitatory input, whereas γ -amino butyric acid (GABA) may be a component of the inhibitory network while kisspeptin signaling represents the key neural substrate that controls the timing of pubertal onset.^{7,8} The action of leptin, which has been reported to play a role in the initiation of the onset of puberty, is also associated with the kisspeptin and GABA systems.^{9,10} Serum kisspeptin and leptin concentrations have been reported to be elevated in girls with precocious puberty.¹¹⁻¹³ However, there is no study in the literature investigating serum glutamate and GABA concentration at the onset of puberty.

Sleep pattern play a critical role in a child's development and changes across adolescence. In cross-sectional studies, a significant decrease in slow wave sleep (SWS) has been detected during adolescence.¹⁴ Studies showing an increase in LH pulses in the prepubertal period and in LH amplitude in puberty during sleep support the existence of a relationship between puberty and sleep.¹⁵ In later studies in adolescents, it was reported that there was an increase in both LH pulse amplitude and frequency and this increase coincided with SWS.¹⁶ On the other hand, it has been reported in animal studies that the change in rapid eye movement (REM) sleep time also changes neurotransmitter inputs in the brain.¹⁷ We hypothesized that there might be a difference in sleep pattern and in neurotransmitters related to the onset of puberty during sleep in girls with early onset of puberty. There is no study on this topic. In this study, we investigated whether there was a difference in sleep pattern and serum concentrations of kisspeptin and leptin, and excitatory (glutamate) and inhibitory (GABA) neurotransmitters during sleep between girls with PT and girls with ICPP, two different clinical entities but both associated with early puberty. Thus, we aimed to investigate the relationship between sleep pattern, neurotransmitter secretion during sleep and pubertal onset.

Patients and Methods

Study Design and Participants

The present study included 41 girls with breast development before the age of eight years. Seventeen healthy, age-matched girls without breast development constituted the pre-pubertal control group. Subjects having any additional conditions that might affect puberty onset, such as hypothyroidism, growth hormone deficiency or congenital adrenal hyperplasia, were excluded from the analysis. None of the patients had clinical features of McCune-Albright syndrome, neither was there any record of previous exposure to exogenous androgens or estrogens.

Anthropometric measurements, left hand and wrist radiography for bone age (BA) and pelvic ultrasound were performed in all participants. All subjects also had basal plasma concentrations of LH, follicle stimulating hormone (FSH) and estradiol measured. After clinical, laboratory and endocrinological evaluations, subjects were divided into the following three groups: 1) pre-pubertal group (n=17); 2) ICPP group (n=17); and 3) PT group (n=24).

Definitions

If breast development occurs before the age of eight years and is gonadotropin-dependent without any organic causes, the condition is defined as idiopathic central precocious puberty (ICPP). Premature thelarche (PT) is defined as an isolated, early, non-progressive development of the breast without other signs of sexual maturation or acceleration in growth rate and bone maturation.²

In patients with breast development before the age of eight years, those girls with a peak LH response >5 mIU/L to GnRH stimulation following an intravenous injection of 100 μ g gonadorelin with a

BA/Chronological Age (CA) ratio of >1 were included in the ICPP group, while patients who did not meet these criteria were included in the PT group.^{18,19} Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed in all girls diagnosed with ICPP, and those without organic brain pathology were included in the study. Girls without breast development in the same age group were selected as the pre-pubertal group. BA was assessed by a single pediatric endocrinologist, according to the method of Greulich and Pyle.

Anthropometric Measurements

Barefoot standing height was measured with a manual height board, accurate to 0.1 cm. The subjects were weighed to the nearest 0.5 kg using a balance beam scale, while barefoot and lightly dressed. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms (kg) by height in meters squared (m^2). Standard Deviation Scores (SDS) for height, weight, and BMI were calculated according to national standards.²⁰

Polysomnography

Polysomnography was performed to evaluate the habitual sleep schedule of the subjects. After an adaptation night, all recordings were initiated at the child's usual bedtime (9.00 pm) and ended at the usual waking time (8.00 am) in the morning. PSG was performed on all subjects in the sleep laboratory using an Embla N7000 (Medcare, Iceland). An electroencephalogram (EEG) recording was performed with four scalp electrodes. The right and left electrooculograms were also recorded. Pulse oximetry was used for the measurement of oxyhemoglobin saturation (SpO₂). Conditions including sleep architecture, arousals from sleep and periodic limb movements, as well as respiratory variables were evaluated. Pediatric respiratory rules were used to score respiratory events. Sleep structure was scored according to the criteria of Rechtschaffen and Kales.²¹ Cyclical alternating pattern was determined according to the criteria of Terzano *et al.*²² A technician directly observed and recorded behavior.

The first stage of sleep is N1, which normally lasts for a few minutes and is accepted as an interval or transition to sleep. Stage N2 is the longest period of sleep, during which sleep spindles and K complex appears on EEG. Stage N3 is the stage with the deepest sleep and is also referred to as slow-wave sleep (SWS). Stage N3 is detected on EEG when slow-wave activities are $>20\%$ and an increase in delta waves also occurs during N3. The rapid eye movement (REM) stage of sleep is called Stage R and eye movements are recorded by electrooculography. R sleep tends to get longer during each of the sleep cycles.

Sample collection and storage

Polysomnography (PSG) was carried out in all three groups. Overnight PSG was performed on all study subjects after an adaptation night in the sleep laboratory. The subjects were monitored between 9.00 pm and 8.00 am and all the girls had a venous line inserted for blood sampling. Their blood samples for measurements of kisspeptin, GABA, glutamate and leptin concentrations were obtained during REM periods of sleep, as REM sleep has been reported to play a major role in directing the course brain maturation.²³

Biochemical Analysis

The GnRH stimulation test to diagnose ICPP was performed by injection of 100 μ g GnRH (LH-RH, Ferring, Frankfurt am Main, Germany). Blood samples were obtained from the subjects immediately before (basal) and at 30, 60, 90, and 120 min after the injection.

GABA and glutamate concentrations were assessed using an amino acid analyzer and high-pressure liquid chromatography (HPLC) by post-column derivation with the ninhydrin method (Aracus, MembraPure GmbH, Germany). Separation of amino acids was performed at 570 nm, with six eluents with different pH values and a specific column temperature program. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for the measurement of leptin (DRG Instruments GmbH, Germany) and kisspeptin (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., USA) concentrations.

The present study was approved by the Scientific Ethics Committee of our Institution (0101). Written informed consent was obtained from the parents of all children who underwent polysomnography and biochemical investigations.

Statistical Analysis

Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) for Windows statistical software, version 16.0. Data distribution was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between the three groups in terms of neurotransmitter and hormone concentrations were tested using the Kruskal-Wallis test. Paired group comparisons were performed using the Mann-Whitney *U* test. Pearson's or Spearman's correlation coefficients were used to quantify the univariate associations among variables. Data were expressed as mean±standard deviation. A *p* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Age, bone age and anthropometric characteristics of the ICPP, PT and pre-pubertal groups are presented in Table 1. The age of diagnosis was taken as the age at which the breast bud started, as reported by the families. However, the age shown in Table 1 is the age at the time of admission to the hospital for girls with breast buds. There was no significant difference between the three groups in terms of age at presentation. The height SDS in the ICPP group was significantly greater than that of pre-pubertal girls ($p=0.019$), whereas weight SDS and BMI SDS were significantly greater in the ICPP group than in the PT ($p=0.022$, $p=0.007$, respectively) and pre-pubertal groups ($p=0.05$, $p=0.032$, respectively). As expected, bone age was significantly advanced in girls with ICPP compared to pre-pubertal girls and girls with PT ($p<0.05$).

Total sleep time (TST) and N1 duration were significantly different among the three groups ($p<0.05$; Table 2.). TST in the PT group was significantly longer than that in the ICPP group ($p=0.023$). N1 duration was significantly shorter in the PT group than those in the ICPP and pre-pubertal groups ($p=0.020$, $p=0.034$, respectively). No significant differences were determined in terms of sleep efficiency, sleep latency and REM duration among the three groups.

The mean concentrations of kisspeptin and glutamate were higher in the PT group than those in the ICPP and pre-pubertal groups, but this was not significant. Leptin concentrations in the ICPP group tended to be higher than those in the other two groups, but again, this was not significant. GABA levels were also found to be similar in the three groups (Table 3).

Correlations between sleep parameters assessed by PSG and neurotransmitters during sleep were evaluated for all subjects, and then for each group separately. The significant relationships between neurotransmitter levels associated with the onset of puberty during sleep and sleep parameters is shown in Table 4. While there was a negative correlation between TST and kisspeptin concentrations in girls with PT, a positive correlation was found between TST and glutamate levels. A similar relationship between glutamate and TST was consistent across all study groups. The relationship between GABA and sleep efficiency identified in the whole study group, was found only in girls with ICPP when the groups were evaluated separately. Leptin concentrations were correlated with N2 duration in all subjects, regardless of group. REM duration was positively correlated with inhibitory GABA levels in girls with PT and excitatory glutamate levels in girls of the same age without breast development. ($p<0.05$).

Discussion

In previous studies, it was reported that there were significant changes in the sleep pattern detected by polysomnography during puberty.^{24,25} This is the first study to investigate the sleep pattern detected by polysomnography and serum concentrations of neurotransmitters associated with the onset of puberty during sleep in ICPP and PT, two distinct clinical entities, in girls with early breast development. In this study, we found that some sleep parameters in girls with PT were different from those of girls with ICPP and their prepubertal peers. The neurotransmitters associated with the onset of puberty, the serum levels of which were assessed during REM sleep, were not different between the ICPP and PT girls and their prepubertal peers. However, our results showed an association between sleep parameters and neurotransmitters, which were different in all three groups.

Total sleep time in girls with PT was significantly longer than girls with ICCP, although it was not different from their prepubertal peers. Although the shortest TST was in patients with ICCP, the difference was not significant compared to prepubertal peers. In the study showing normative values of polysomnographic sleep parameters according to age, TST value in children who were 8 years old were consistent with TST value of prepubertal girls of the same age in our study.²⁶ The TST value of girls with ICCP was shorter than the normative value at 8 years old and, in contrast, longer in girls with PT.²⁶ Our results suggest that the short TST may only be specific to girls with ICCP compared to peers with PT. In other words, in a girl whose breast bud develops at an early age, a long TST in her sleep pattern may be related to PT. There are no studies investigating sleep patterns in PT and ICCP in the literature. In some previous studies on sleep in puberty, TST values were similar to our results.²⁴, and some were longer.²⁵ However, in these studies, the participants were older and their puberty stages more advanced than in our study.^{14,24,25} In the survey studies, it was found that sleep duration was shortened in puberty.^{27,28} However, there was no significant difference between girls with PT and PP in terms of sleep duration, both during school terms and during holidays.²⁷

An important difference in sleep patterns in girls with PT is that the N1 duration, known as transition to sleep, is significantly shorter than both girls with ICCP and their prepubertal peers. In our study, the N1 duration appeared normal in girls with PT, longer in girls with ICCP and their prepubertal peers according to normative values for age.^{26,29} Our results suggest that sleep duration is shortened and transition to sleep phase is delayed in girls with ICCP compared to normative values for age. When we evaluate our results among the three groups, it appears that the sleep duration is longer overall but shorter in the transition to sleep phase in girls with PT. The most important change reported in the sleep pattern in puberty is the dramatic decrease in slow wave sleep (SWS) both as amplitude and pulse.^{14,16,24,25} These studies were conducted in older age groups compared to our study. The duration of SWS, known as the delta wave period that decreases with the progression of puberty, was of similar duration in the three groups in our study. We found that we obtained similar values when compared with normal values of the same age in the last study.²⁶ Although deep sleep decreases with advanced puberty, deep sleep is strongly associated with the onset of LH pulses, according to Shaw et al.¹⁶ This result reveals an important relationship between puberty and sleep.

Changes in the duration of REM sleep, an important phase of sleep, are accompanied by changes in inhibitory and excitatory neurotransmitter release, according to *in vitro* studies.¹⁷ We also evaluated serum concentrations of neurotransmitters related to the onset of puberty in these three groups during REM sleep. Although REM sleep duration was the shortest in prepubertal girls, it did not differ between groups in our study. Compared to the normative values for age, our participants' REM sleep duration was short. Studies have shown that serum kisspeptin levels in girls with ICCP are higher than in age-matched prepubertal controls.¹¹⁻¹³ However, the authors showed that serum kisspeptin concentration did not differ significantly between girls with PT and PP.¹³ In our study, we obtained the highest serum kisspeptin concentration in girls with PT during REM sleep, but we found no significant difference between groups. There are no studies investigating kisspeptin levels during sleep in puberty. There is a need for much more research to untangle this complex relationship. Destruction of GABAergic neurons in rats has been shown to lead to CPP.³⁰ It should be noted that neurotransmitter changes at the cellular level during early puberty may not be reflected in circulating levels.

Leptin is a hormone secreted from adipocytes and acts through receptors in the hypothalamus in satiety regulation. Recently, the link between sleep duration, obesity and leptin levels has also been proposed in children.³¹ Although leptin levels during sleep were higher in girls with ICCP than other groups in our study, the difference was not significant. When we evaluated all participants, a negative relationship was found between leptin levels and N2 duration, known as the longest superficial sleep. This suggests an association between reduced superficial sleep and increased leptin level but the causation is unclear. Longer TST and the decrease in kisspeptin levels as the TST prolongs in girls with PT, suggest that these changes may act to prevent the onset of puberty. There are no studies on this subject.

Our study has some limitations. All participants underwent a single night polysomnographic study. However, in one study, it was reported that there was night-to-night variability in sleep parameters in children without PSG anomaly.³² It was felt that two consecutive nights of PSG would be too disturbing to the subjects, leading to unreliable results from the second night. Therefore, we performed the PSG

evaluation for only one night. Greater patient numbers would alleviate this potential source of error somewhat.

In conclusion, girls with PT have a shorter transition time to sleep, and sleep duration is longer than girls with ICPP. The values of the girls with PT are similar to the values for the normative sleep parameters for age. In girls with ICPP, the transition to sleep was longer, and total sleep duration was shorter than normative values for age. In addition, changes in neurotransmitter concentrations at the cellular level during REM sleep at the onset of puberty, may not be reflected in serum levels. However, the relationship between serum neurotransmitter levels and sleep parameters during sleep indicates the importance of sleep at the onset of puberty. Further sleep studies with larger cohorts of girls may elucidate this issue, may help in the differential diagnosis of PT from ICCP, or may contribute to the mystery of the initiation of puberty.

Conflict of Interest:None

References

1. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *Lancet* 2007; 369(9567):1130–1139.
2. Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 48:62-89
3. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999 ;20(03):279-307.
4. Abreu AP, Kaiser UB. Pubertal development and regulation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 ;4(03):254-264.
5. Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:32–38.
6. Watanabe M, Fukuda A, Nabekura J. The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. *Front Neurosci* 2014; 8:387
7. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22(01): 111–151
8. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Curr Opin Pediatr* 2016 ;28(04):551-558
9. Quennell JH, Mulligan AC, Tups A, *et al.* Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* 2009;150(06):2805–2812.
10. Martin C, Navarro VM, Simavli S, *et al.* Leptin-responsive GABAergic neurons regulate fertility through pathways that result in reduced kisspeptinergic tone. *J. Neurosci* 2014; 34(17): 6047–6056.
11. de Vries L, Shtaf B, Phillip M, Gat-Yablonski G. Kisspeptin serum levels in girls with central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(04):524-528
12. Demirbilek H, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Evaluation of serum kisspeptin levels in girls in the diagnosis of central precocious puberty and in the assessment of pubertal suppression. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(3-4):313-316
13. Abacı A, Çatlı G, Anık A, *et. al.* Significance of serum neurokinin B and kisspeptin levels in the differential diagnosis of premature thelarche and idiopathic central precocious puberty. *Peptides* 2015; 64:29-33
14. Jenni, OG, Carskadon, MA. Spectral analysis of the sleep electroencephalogram during adolescence. *Sleep* 2004; 27(4), 774–783
15. Apter D, Bützow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(04):940-9
16. Shaw ND, Butler JP, Nemati S, *et. al.* Accumulated deep sleep is a powerful predictor of LH pulse onset in pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(03):1062–1070.
17. Garcia-Rill E, Charlesworth A, Heister D, Ye M, Hayar A. The developmental decrease in REM sleep: the role of transmitters and electrical coupling. *Sleep* 2008;31(05):673-690.
18. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, *et. al.* Normal ranges for immuno-chemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995; 127 (01): 40–46.

19. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et. al. Diagnostic Work-Up of 449 Consecutive girls who were referred to be evaluated for Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(05):1393-1401

20. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 year. *Acta Paediatr* 2006;95(12):1635-1641.

21. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968

22. Terzano MG, Parrino L, Fioriti G, et al. Morphologic and functional features of cyclic alternating pattern (CAP) sequences in normal NREM sleep. *Funct neurol* 1986; 1:29–4.

23. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2017 ;47(02):29-42

24. Baker FC, Turlington SR, Colrain I. Developmental changes in the sleep electroencephalogram of adolescent boys and girls. *J Sleep Res* 2012 ;21(01):59-67

25. Kurth, S, Jenni, OG, Riedner, BA, Tononi G, Carskadon MA, Huber R. Characteristics of sleep slow waves in children and adolescents. *Sleep* 2010, 33(04): 475–480.

26. Scholle S, Beyer U, Bernhard M, et al. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep Med* 2011;12(06):542–549

27. Hoyt LT, Deardorff J, Marceau K, et. al. Girls' Sleep Trajectories Across the Pubertal Transition: Emerging Racial/Ethnic Differences. *J Adolesc Health* 2018 ;62(04):496-503

28. Jessen E, Vetter C, Roenneberg T, et. al. Sleep Timing in Patients with Precocious and Delayed Pubertal Development. *Clocks Sleep* 2019 ;1(01):140-150

29. Montgomery-Downs HE, O' Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 2006;117(03):741–753.

30. Roth C, Schmidberger H, Lakomek M, Witt O, Wuttke W, Jarry H. Reduction of gamma-aminobutyric acid-ergic neurotransmission as a putative mechanism of radiation induced activation of the gonadotropin releasing-hormone-pulse generator leading to precocious puberty in female rats. *Neurosci Lett* 2001;297(01):45-48

31. Fu J, Wang Y, Li G, et. al. Childhood sleep duration modifies the polygenic risk for obesity in youth through leptin pathway: the Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(08):1556-1567

32. Scholle S, Scholle HC, Kemper A, et al. First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. *Clin Neurophysiol* 2003 ;114(11):2138–2145.

Table 1. Age, anthropometric characteristics and basal gonadotropins concentrations in the study groups

Parameters	Groups			p
	ICPP (n=17)	PT (n=24)	Pre-pubertal (n=17)	
Age (years)	7.8±0.6	7.03±1.14	7.13±1.8	0.09
Bone age (years)	9.54±1.8	7.0±1.6	7.55±1.4	<0.001 *★
Height SDS	0.72±1.0	0.21±1.0	-0.25±1.1	0.05*
Weight SDS	0.65±1.0	-0.05±1.0	-0.47±1.2	0.012* &
BMI SDS	1.24±1.2	0.44±1.0	0.35±1.6	0.05* &

Weight for height (%)	104.55±13.0	100.1±8.1	98.17±10.8	0.129
LH levels (mIU/mL)	0.24±0.09	0.17±0.09	0.17±0.09	0.078
FSH levels (mIU/mL)	2.37±1.3	1.99±0.84	1.80±0.4	0.378

Kruskal -Wallis Analysis, * p≤0.05 was considered statistically significant. SDS, standard deviation score; BMI, body mass index; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone. Data are presented as mean±standard deviation.

*Height SDS in the ICCP group was significantly greater than that of pre-pubertal girls (p=0.019),

*& Weight SDS and BMI SDS were significantly greater in the ICCP group than in the PT (p=0.022, p=0.007, respectively) and pre-pubertal groups (p=0.05, p=0.032, respectively)

*Bone age was significantly advanced in girls with ICCP compared to pre-pubertal girls and girls with PT

Table 2. Sleep parameters assessed by polysomnography in the study groups

Sleep parameters	Groups			p
	ICCP n=17	PT n=24	Pre-pubertal n=17	
TST (min)	434.86±8.6	473.1±53.5	450.42±47.6	*§ 0.05
Sleep onset (min)	26.87±13.5	22.93±18.9	20.77±13.4	1 0.13
Sleep efficiency (%)	82.67±9.2	87.25±10.2	86.7±6.0	4 0.40
Sleep latency to N2 (min)	29.34±13.7	23.18±18.6	25.41±14.3	6 0.32
Sleep latency to N3 (min)	54.028.6	38.29±25.0	39.94±20.9	0.15
Stage R from sleep onset (min)	214.7±71.3	182.7±90.1	193.0±6.7	1 0.27
REM duration (min)	56.23±1.4	59.11±28.9	43.4118.5	8 0.15
SWS (min)	55.36±29.02	38.29±25.09	38.58±20.35	5 0.11
N1 duration (min)	10.2±6.4	6.91±5.4	10.07±7.0	9** 0.02
N2 duration (min)	224.4±144.3	246.15±61.1	239.97±35.7	4 0.29
N3 duration (min)	119.8±25.0	123.18±31.3	116.3±29.1	9 0.65

TST, total sleep time; REM, rapid eye movement, SWS; Slow-wave sleep.

Kruskal -Wallis analysis, * p≤0.05 was considered statistically significant.

* & TST in the PT group was significantly longer than that in the ICPP group ($p=0.023$)

** N1 duration was significantly shorter in the PT group than those in the ICPP and pre-pubertal groups ($p=0.020, p=0.034$, respectively).

Table 3. Levels of hormones and neurotransmitters affecting the onset of puberty during sleep in the study groups

Neurotransmitters	Groups			<i>p</i>
	ICPP n=17	PT n=24	Pre-pubertal n=17	
Kisspeptin (ng/mL)	1.65±0.9	1.94±1.1	1.77±1.26	0.586
Leptin (ng/mL)	4.0±4.6	2.91±5.8	1.82±1.3	0.470
GABA (µmol/L)	22.6±7.2	22.7±8.0	22.3±8.8	0.969
Glutamate (µmol/L)	417.4±182.7	515.22±291.9	473.4±367.5	0.471

Kruskal Wallis Analysis, $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. GABA, gamma-aminobutyric acid

Table 4. Correlations between serum neurotransmitter levels during sleep and sleep parameters

Correlations between neurotransmitters and sleep parameters	R	<i>p</i>
ALL PARTICIPANTS (n=58)		
GABA and Sleep efficiency (%)	0.397	0.03
Glutamate and TST	0.323	0.01
Leptin and N2 duration	-0.330	0.01
GIRLS WITH ICPP (n=17)		
GABA and Sleep efficiency (%)	0.515	0.04
GIRLS WITH PT (n=24)		
Kisspeptin and TST	-0.481	0.02
GABA and REM duration	0.485	0.02
Glutamate and TST	0.503	0.01
PREPUBERTAL GIRLS (n=17)		
Glutamate and REM duration	0.542	0.03

$p \leq 0.05$ was considered statistically significant. GABA, gamma-aminobutyric acid; TST, total sleep time; N2 – N2 period of sleep; REM, rapid eye movement.

Presentation ID/Sunum No= 208

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Uzun Dönemde Bleomisin Solunum Fonksiyon Testlerine Etkisi

Uzman Dr. ZEYNEP EBRU ÇAKIN

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı
Tez Danışmanı Uzman Dr. Gönül Aydoğan*

Özet

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların ve radyoterapinin çeşitli organlara akut ve kronik yan etkileri olup, çocuklarda mantle alan radyoterapisine ve bleomisine bağlı olarak erken veya geç dönemde pulmoner hasar gelişebilmektedir. Çalışmamızda Hodgkin hastalığı, germ hücreli tümör ve nazofarenks kanseri tanısı ile tedavilerinde bleomisin uygulanan hastaların, solunum fonksiyon testlerinde gelişen geç yan etkilerin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmaya 2001-2004 tarihleri arasında Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalına başvuran ve kemoterapilerinde bleomisin kullanılan yaşları 78-229 ay arasında değişen 30 kanser hastası retrospektif olarak dahil edildi. Hasta grubunu 6 yaşından büyük ve kemoterapileri tamamlanmış remisyonda olan hastalar oluşturmaktadır. Tüm hastalara fizik muayene, hemogram, direkt akciğer grafisi, spirometrik akciğer fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi testi uygulandı. Hastalar radyoterapi almalarına ve total bleomisin dozlarına göre gruplara ayrıldı. SPSS istatistiksel analiz ile sonuçlar değerlendirildi.

Hastaların 19'u (%63.3) erkek, yaş ortalaması 136.1 ±43.5 ay idi. On sekiz hasta tek başına kemoterapi alırken, 12 hasta 1020-3570 rad (ortalama 2177 rad) mantle alan radyoterapisine ek olarak kemoterapi aldı. Hastaların tedavileri ortalama olarak 3,8 yıl önce bitmişti ve aldıkları total bleomisin dozu 12-180 mg idi. Fizik muayenede tüm hastaların kardiyopulmoner sistemi normal olarak saptandı. Hastaların 25 (%83,3)'inde direkt akciğer grafisi normal iken, 5 hastada atelettazi, bronkojenik kist ve hafif fibrozis saptandı. Akciğer hacim ölçümleri çalışmamıza aldığımız hastaların 7'sinde (%23) restriktif tipte, bir hastada kombine ve bir hastada obstrüktif tipte idi. Karbonmonoksit difüzyon testi yapılan 20 hastadan 3'ünde karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde düşüklük saptandı.

Çalışmamızda solunum fonksiyon testlerindeki bozukluk ile radyoterapi ve bleomisin dozları arasında bir korelasyon gösterilemedi. Ancak; sınırlı sayıdaki hasta popülasyonumuza bakıldığında karbonmonoksit difüzyon testinde düşük oranda patoloji saptanırken, akciğer hacimlerindeki bozukluk oranı daha yüksek düzeylerdeydi. Sonuç olarak; çocukluk çağı kanser hastalarında, bleomisin ve radyoterapi alan hastalarda akciğer fonksiyon bozukluğunun takibi açısından hastaların tedavileri öncesinde ve sonrasında solunum fonksiyon testleri ile takipleri gerekmektedir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinin başarılı tedavisi,araştırmacılara onkolojik tedavinin uzun süre yaşayan kanserli hastalarda ki yan etkilerini öğrenme imkanını vermiştir.Bu çalışmada ,Hodgkin hastalığı,germ hücreli tümör ve nazofarenks kanseri tanısı ile kemoterapilerinde bleomisinini içeren protokoller ile tedavi edilen hastalarda solunum fonksiyon testleri üzerine olan geç yan etkileri araştırıldı.Bleomisinin doza bağlı toksisitesi sonucu gelişen interstisyel pnömonitis ,pulmoner fibroze yol açabilmektedir. Bu amaçla çalışmada bleomisin tedavisi alan 30 kanserli hastaya solunum fonksiyon testleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi testleri uygulandı.

GENEL BİLGİLER

HODGKİN HASTALIĞI

Hodgkin hastalığı (HH) ,bölgesel lenf bezlerinin genellikle tek taraflı ,tek merkezli,ağrısız,ilerleyici büyümesi ile ortaya çıkan ve komşuluk yoluyla diğer lenf bezlerine yayılan bir hastalıktır.İyi merkezlerde doğru evreleme ve etkin tedavi ile kür şansı %90 dolaylarında olan bu hastalığın tedavisinde amaç ,kür sağlamak ,ancak bu arada hastaya minimal morbidite ve maksimal hayat kalitesi verebilmektir (1) . Hodgkin hastalığında kemoterapi kombinasyonlarını düzenlerken genel prensip,her ilacın tek başına etkili olması, direnç gelişmesini önlemek amacıyla farklı etki mekanizmalarına sahip olması,kümülatif yan etkilerden korunmak amacıyla da toksisitelerinin farklı sistemlere olması şeklinde özetlenebilir.Bizim çalışmamıza aldığımız HH tanılı hastalar ABVD (adriamisin,bleomisin,vinkristin,dakarbizin) protokolü ile tedavi edildi (2) . Hodgkin hastalığında kemoterapiye ek olarak sıklıkla kemoterapi ile kombine olarak yaşa göre 15-40 Gy tutulmuş alana radyoterapi (RT) uygulanmaktadır (3) .

GERM HÜCRELİ TÜMÖR

Germ hücreli tümörler,primordial germ hücrelerinin benign ve malign tümörleridir. Anatomik lokalizasyona göre ekstragonadal olanlar;sakrokoksigeal,mediastinal,abominal,intrakranyal,baş boyun,vajen, gonadal olanlar ise ;over ,testis kaynaklıdır (4) .Germ hücreli tümörlerde tedavi cerrahi girişimi kalıcı organ veya fonksiyon bozukluğu yaratmayacak şekilde sınırlı tutarak öncelikle kemoterapi ve kemoterapiye dirençli vakalarda radyoterapi uygulamaktır.Hastalarımızda BEP (bleomisin,etoposid,sisplatin) protokolü uygulandı (5).

NAZOFARİNK KANSERİ

Nazofarinks karsinomu nazofarinks epitelinden gelişir ve çocukluk çağı tümörlerinin %1'inden azını oluşturur.Genellikle ilk belirti ağrısız servikal lenfadenopatilerdir.Hem tümör yerleşimi ,hem de tanı sırasında lenf nodlarına yayılım olması nedeniyle nazofarinks karsinomunda cerrahi tedavi şansı yoktur.Tümör radyosensitif olduğundan radyoterapi primer tedavi yöntemidir.Nazofarinks karsinomu sisplatin,metotreksat ve bleomisin gibi bir çok ilaca cevap verir (6).

BLEOMİSİN

Bleomisin , düşük moleküler ağırlıklı (1500 d) ,suda çözünebilen glikopeptidlerin karışımından oluşan,streptomyces verticillus mantarından elde edilen bir antibiyotiktir.Bleomisi sitotoksitesisi,hüresel alıma ,DNA tamir aktivitesine, DNA yapısını değiştiren ajanlara ve bleomisin hidrolaz aktivitesi düzeyine bağlıdır.Akciğer ve deri bleomisin hasarına yüksek oranda duyarlıdır ,çünkü bu enzim düzeyi bu dokularda çok düşüktür (7).Bleomisin Hodgkin hastalığına,lenfomalara , testiküler kansere ve diğer germ hücreli tümörlere karşı etkilidir. Bleomisinin doza bağlı toksisitesi olarak interstisyel pnömonitis ve pulmoner fibroze yol açabilir.Pulmoner toksisite sonucu hastalarda sürekli kuru öksürük, eforla dispne, taşipne ,hipoksi görülebilir.Karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki azalma ,subklinik hasarın en duyarlı göstergesidir.Pulmoner RT bleomisin alan hastalarda pulmoner toksisite riskini arttırabilir.Pulmoner fonksiyonlar bleomisin alan hastalarda sıkı bir şekilde takip edilmeli ve akciğer hasarının ilk bulgusu görüldüğünde ilaca devam edilmemelidir (8).

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde önemli yer tutmaktadır. Solunum sisteminin statik mekanik özellikleri akciğer ve göğüs duvarının etkileşimiyle belirlenir. Tidal solunum sırasında akciğerler ve göğüs duvarı arasındaki etkileşim akciğer volümlerini belirleyen en önemli faktördür (9). Dinamik akciğer volümleri ve hava akım hızları zorlu inspirasyon veya zorlu ekspirasyon sırasında belirlenir. Dinamik spirometri sonuçları volüm-zaman ve akım-volüm eğrileriyle ifade edilir. Zorlu vital kapasite (FVC) ;derin inspirasyondan sonra zorlu ve derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür. Zamanlı zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ;zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren belirli zamanlarda atılan volümü tanımlar. FEV1 zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümüdür. FEV1/FVC oranı normal kişilerde bu oran %75-85 arasındadır. Havayolu obstrüksiyonunda %70'in altına düşer. FEF%25-75; maksimal ekspirasyon ortası akım hızı, zorlu ekspirasyon ile volümlerin %25 ile %75'inin atıldığı periyoddaki akım hızıdır. PEF; zorlu vital kapasite manevrası sırasında elde edilen maksimal hava akım hızıdır. Obstrüktif hastalıklarda ekspiratuar akım hızları azalmaktadır. Akım hızındaki azalma volüm-zaman eğrisinin eğiminde azalma ve akım volüm eğrisinde de ekspiratuar kolda eğimin azalması ve konkavlığın artması şeklinde görülür. Restriktif ventilatuar defekt total akciğer kapasitesinde azalmayla karakterizedir. Vital kapasitenin azalmasına rağmen FEV1/FVC 'nin normal veya artmış olması restriktif defekti gösterir (10). Akciğerin oksijen difüzyon kapasitesini ölçmek oldukça zor olduğundan onun yerine karbonmonoksit (CO) difüzyon kapasitesi (DLco) ölçülür. Difüzyon kapasitesini düşük doz CO ve inert bir gaz olan metan içeren bir gaz karışımını maksimal olarak inspire eder ve 10 sn içinde tuttuktan sonra tam olarak ekspire eder. Bu alveoler gazdaki CO'in ölçülmesi ile difüzyon kapasitesi hesaplanır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilen ve kemoterapilerinde bleomisin kullanılan 30 çocuk kanser hastası çalışmaya alındı. Hasta grubunu Hodgkin hastalığı ,germ hücreli tümör, nazofarenks kanseri tanısı ile tedavi edilen 6 yaşından büyük ve kemoterapileri tamamlanmış ,remisyonda olan hastalar oluşturmaktaydı . Hastaların bleomisin tedavisi döneminde yaşları ortalama 2-192 ay idi. Hastaların 19'u erkek , 11'i kızdı. Tedavi bitimi ile çalışmamız arasında geçen süre ise ortalama 13- 104 ay idi. Çalışmanın yapıldığı sırada ise hastaların yaşları 78 ay ile 229 ay arasında değişiyordu. Çalışmaya aldığımız hastalar yaş, cinsiyet, boy, kilo, aldıkları tedavi protokolü, total bleomisin dozu, radyoterapi alıp almadıkları , şimdiki fizik muayene bulguları , tanı ve evrelerine göre sorgulandı. Mantle alan dışın radyoterapi uygulanan, dolayısı ile akciğer alanı radyoterapi dışında kalan hastaları radyoterapi almayan hasta grubunda değerlendirdik. Tüm hastaların Sensormedics Vmax 22 Series marka spirometri ile akciğer hacimleri ölçüldü. Test yapılma anından önce hepsinin istirahat ve sakin olmasına dikkat edildi ve her vakaya test anında 4 kez test uygulanarak bunlardan en iyi olanı test sonucu olarak alındı. Akciğer fonksiyon bozukluğunun varlığı ve tip tayini için zorlu vital kapasite (FVC), 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), her ikisinin oranı (FEV1/FVC) laboratuvarın normal değerleri ile kıyaslandı ve elde edilen sonuçların beklenen değere göre %80'in altında olması , FEF%25-75 için bu değer %70'in altında olması ile obstrüktif, restriktif ve kombine tip bozukluk olarak tanımlandı. Hastaların 20'de Sensormedics Vmax 22 Series marka cihaz kullanılarak ,tek soluk tekniği ile karbonmonoksit difüzyon düzeyi ölçüldü. Elde edilen sonucun beklenen değere göre %80'in altında olması patolojik kabul edildi. Veriler standart sapma şeklinde gösterildi, ölçümsel veriler arasında ki korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Kolmogorov Simirnov Z testi kullanıldı. SPSS istatistiksel analiz ile sonuçlar değerlendirildi. Verilerin yorumlanmasında $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 19'u erkek , 11'i kız ve çalışmanın yapıldığı sırada ki yaş ortalamaları 136.13 ± 43.57 ay olarak bulundu. Onsekiz hasta HH ,10 hasta germ hücreli tümör ve 2 hasta nazofarenks kanseri olarak tanı aldı .Pediatrik hematoloji onkoloji bilim dalımızda 18 hasta bleomisin içeren kemoterapi kombinasyonları ile tedavi edildi. Onsekiz hasta radyoterapi almadı ya da akciğer alanı

radyoterapi dışında kaldığından radyoterapi almayan hasta grubunda değerlendirildi. Hastalar aldıkları tedavi şekillerine göre ve total bleomisin dozu ortalama 75 mg üzerinde ve altında olacak şekilde gruplara ayrıldı. Kemoterapi ve radyoterapi alan grupta , (n=12) ortalama yaş:126.5 ± 837.66 ay, ortalama boy: 142.2 ± 21.53 cm, ortalama ağırlık: 34.50 ± 17.88 kg, tedavi sonrası geçen süre 37.27 ± 21.51 ay, ortalama FEV1(%): 91.83 ± 14.41, ortalama FVC(%):87.25 ± 13.88, ortalama FEV1/FVC(%): 93.92 ± 5.99, ortalama PEF(%): 107.36 ± 27.34, ortalama FEF%25-75 : 101.17 ± 14.85, ortalama düzeltilmiş DLCO (ml/mmHg/dk): 18.975 ± 6.058 değerleri elde edildi.

Kemoterapi alan grupta (n=18) ortalama yaş:142.50 ± 47.05 ay, ortalama boy: 140.44 ± 19.19 cm, ortalama ağırlık: 36.50 ± 14.48 kg, tedavi sonrası geçen süre 52.19 ± 35.23 ay, ortalama FEV1(%): 90.17 ± 13.87 , ortalama FVC(%):89.78 ± 15.46 , ortalama FEV1/FVC(%): 91.89 ± 6.62 , ortalama PEF (%) : 92.18 ± 24.93 ortalama FEF%25-75 : 93.94 ± 23.90 , ortalama düzeltilmiş DLCO (ml/mmHg/dk): 17.236 ± 5.189 değerleri elde edildi. Total bleomisin dozu 75 mg altında olan grupta (n=20) ortalama yaş:122.25 ± 38.18 ay, ortalama boy: 133.25 ± 16.55 cm, ortalama ağırlık: 29.15 ± 13.35 kg, tedavi sonrası geçen süre 32.87 ± 25.42 ay, ortalama FEV1(%): 89.00 ± 15.49 , ortalama FVC(%): 87.55 ± 17.09 , ortalama FEV1/FVC(%): 92.42 ± 7.42 , ortalama PEF (%) :101.39 ± 31.35 ortalama FEF%25-75 : 90.10 ± 21.76 , ortalama düzeltilmiş DLCO (ml/mmHg/dk): 15.103 ± 40.51 değerleri elde edildi.

Total bleomisin dozu 75 mg üzerinde olan grupta (n= 10) , ortalama yaş:163.90 ± 41.88 ay, ortalama boy: 157.20 ± 16.19 cm, ortalama ağırlık: 48.80 ± 11.28 kg, tedavi sonrası geçen süre 62.67 ± 29.73 ay, ortalama FEV1(%): 94.50 ± 9.55 , ortalama FVC(%): 91.20 ± 8.07 , ortalama FEV1/FVC(%): 89.00 ± 8.18 , ortalama PEF (%) : 92.30 ± 13.82 ortalama FEF%25-75 : 110.30 ± 9.42 , ortalama düzeltilmiş DLCO (ml/mmHg/dk): 22.175 ± 4.583 değerleri elde edildi. Bleomisin ve radyoterapi alan grup ile sadece bleomisin alan grup arasında total bleomisin dozu açısından anlamlı fark bulunmadı. Bleomisin ve radyoterapi alan grup ile sadece bleomisin alan grup karşılaştırıldığında solunum fonksiyon testleri ve düzeltilmiş DLCO (karbonmonoksit difüzyon kapasitesi) sonuçlarına göre anlamlı fark bulunamadı. Her iki grup tedavi anındaki yaşlarına, şimdiki yaşlarına , boy ve ağırlıklarına göre kıyaslandığında da aralarında anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında kür başı ortalama bleomisin dozları ve tedavi sonrası geçen süreler açısından anlamlı fark bulundu (p < 0,001 ve p < 0,01)

.Solunum fonksiyon testleri ve düzeltilmiş DLCO sonuçları açısından her iki grup kıyaslandığında sadece FEF%25-75 değerleri açısından anlamlı fark bulundu (p < 0,01) . Akciğer grafileri 25 hastada normal bulunurken , üç hastada atelektazi, bir hastada fibrozis ve bir hastada bronkojenik kist saptandı. Spirometri ile solunum fonksiyonları değerlendirilen 30 hastadan 21 tanesinde normal değerler saptanırken , bir hastada restriktif ve obstrüktif patoloji, bir hastada obstrüktif ve yedi hastada restriktif tipte patoloji tespit edildi. Çalışmaya alınan 30 hastadan 20'sine tek solunumlu karbonmonoksit difüzyon testi yapıldı. Hastalardan 27'sinde test sonucunda patolojik değer saptanmazken , sadece üç hastada hafif derecede karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma saptandı. Bu hastalardan birincisi, Hodgkin hastalığı tanısı ile ABVD kombinasyonu ile birlikte 2160 Gy rad ışın tedavisi almıştı ve aldığı total bleomisin dozu 156 mg idi. Diğer hastaların her ikisinde düşük doz total bleomisin (30 ve 63 mg) alan ve radyoterapi almayan gruptandı. Dinamik akciğer volümlerine bakıldığında FVC, FEV1/FVC ve PEF açısından bleomisin ve radyoterapi alan ile sadece bleomisin içeren kemoterapi açısından anlamlı fark bulunmadı . Bleomisin dozunu 75 mg üzeri ve 75 mg altı alan her iki grup kıyaslandığında FVC, FEV1/FVC, ve PEF değerleri açısından da anlamlı fark bulunmadı. FEF%25-75 parametresi açısından karşılaştırıldığında total bleomisin dozu 75 mg altında olan grupta 90.10 ± 21.76, total bleomisin dozu 75 mg üzeri olan grupta 110.30 ± 9.42 olarak tespit edildi. Her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p < 0,01) .

TARTIŞMA

Radyoterapi ve kemoterapinin sekelleri , çocukluk ve adölesan çağda tedavi olmuş kanser hastalarının uzun süre yaşayanlarında ,daha ileri yaşta tedavi edilenlere göre oldukça önemli görülmektedir. Bu nedenle günümüzde yapılan çalışmaların amacı ,kür sayısını ve radyoterapi dozunu azaltarak yaşam süresinde aynı başarıya ulaşmanın yanında tedaviye bağlı geç komplikasyonları en aza

indirmektir. Bleomisin , akciğerde birikimi sonucunda interstisyel fibroze neden olan sitotoksik bir antibiyotiktir. Alveolit ve interstisyel fibrozisin gelişiminde bleomisin doğrudan toksik etkisine bağlı olarak açığa çıkan reaktif oksijen metabolitlerinin yanı sıra inflamatuvar reaksiyonun bir parçası olarak ortama göç eden lenfosit , makrofaj ve epitel hücrelerinden salınan sitokinlerin de rolü vardır (11). Mantle alan radyoterapisine ve kemoterapiye bağlı olarak pnömoni , pulmoner fibrozis , mediastinal alanda daralma , spontan pnömotoraks , plevral efüzyon ve pulmoner fonksiyonlarda azalma gibi erken ve geç dönem komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bleomisin akciğere toksisitesi üzerine olan çalışmaların büyük bölümü erişkin üzerinedir ve çocuklarda

yapılan çalışma sayısı oldukça azdır (12). Bizde çalışmamızda bleomisin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen ve radyoterapi uygulanan 30 çocukluk çağı kanser hastasında solunum fonksiyon testlerini ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesini spirometri test yöntemiyle inceledik. Bleomisin kümülatif dozlarının ve radyoterapinin çocuklarda tedavi bitiminden sonra akciğer fonksiyonlarına etkisini değerlendirdik. Bleomisine bağlı akciğer toksisitesinin radyografi bulguları diffüz interstisyel fibrozis , diyafragma elevasyonu , plevral efüzyon , interlober fissürde kalınlaşma şeklindeydi. (13). Mantle alan radyoterapisinde akciğer grafisinde apikal kalınlaşma , diyafragmada kubbeleşme , volüm kaybı , skolyoz , mediastende çekilme ve parenkimde lineer çizgilenmeler saptanabilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların % 83.3 'ünde radyografik bulgular normal olarak bulundu ve patolojik olanlar ise atelektazi % 10 , bronkojenik kist % 3.3 , hafif fibrozis % 3.3 oranlarında tespit edildi. Akciğer grafilerinde patoloji görülen bu 5 hastadan , 4 'ü ortalama 2165 Gy ışın dozu almış ve 1 hasta radyoterapi almadı. Üç hastanın total bleomisin dozu 75 mg'ın üstünde , 2 hastanın total bleomisin dozu ise 75 mg'ın altındaydı. Kemoterapi ile birlikte radyoterapi alan hastaların % 33'ünde akciğer grafisinde patoloji saptamış olduk. Graeme ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada , radyoterapi alan hastalarda akciğer grafisinde % 60 oranında patolojik bulgu bulunurken , başka bir çalışmada 4000 rad ve üzeri ışın alan hastalarda %68 oranında bozukluk saptanmıştır(14). Bizim hasta sayımızın az olması ve ışın dozlarının 2500 rad altında olması nedeniyle oranlarımız düşük olarak elde edilmiştir. Bu bulgu ışın dozunun artması ile patolojik radyografi bulgularının arttığını belirten diğer yayınlar ile uyumluydu. Balikian'ın yaptığı bir çalışmada yüksek doz bleomisin alan hastalarda (360 mg ve üstü) akciğer grafisinde %90 oranında patoloji bulurken düşük dozlarda da anormal radyografi bulguları değerlendirmeyi yaparken toksik üst sınırın çocuklarda bilinmediği göz önüne alınmalıdır.(15). Düşük doz ile meydana gelen toksisiteden aşırı duyarlılık sorumlu tutulmaktadır(8). Bleomisin ve mantle alan radyoterapisinin etkisi ile interstisyel fibrozis , alveoler duvarda kalınlaşma , toraks duvarının etkilenmesi ve bunlara bağlı olarak hastaların akciğer hacimlerinde bozukluklar meydana gelmektedir (16). Çalışmamıza aldığımız hastaların % 23'ünde restriktif tipte , % 3'ünde kombine ve % 3'ünde obstrüktif tipte olmak üzere akciğer fonksiyon bozukluğu saptandı. Mefferd ve ark. yaptığı çalışmada radyoterapi ve kemoterapi alan hastaların % 40'ında akciğer fonksiyonlarında bozukluk bulunmuş olup ve bunların da % 30'u restriktif ve % 10'u obstrüktif tiptedir.(17). Biz de hastalarımızda hafif restriktif tipte patoloji bulduk. Çalışmaya alınan hastalarımız kemoterapi alan ve kemoterapi ile birlikte radyoterapi alanlar olarak gruplara ayırdığımızda ise ; her iki grup arasında solunum fonksiyon testleri ve düzeltilmiş DLCO sonuçları kıyaslandığında , anlamlı bir fark bulunamadı. Fakat literatürde genel olarak ışın dozunun artması ile akciğer toksisitesinin arttığı , sınır değerine ise yaklaşık 3000 rad olduğu bilinmektedir (18). Morgan ve arkadaşları mantle alana 4000 rad ışın alan hastaların da % 89 gibi yüksek bir oranda akciğer hacimlerinde bozukluk bildirmiştir (14). Bizim hastalarımızın ortalama ışın dozu 2177 rad olup 3000 rad üzerinde ışın dozu alan bir hastamız olmuştur. Hastalarımızı total bleomisin dozu 75 mg'ın altında ve üstünde olmak üzere gruplara ayırdığımızda ise gördük ki ; total bleomisin dozu 75 mg'ın üstünde olan olguların yaş ve boy ortalamaları , diğer gruba göre anlamlı derecede fazla bulundu. Her iki grup arasında kür başı bleomisin dozları ve tedavi sonrası geçen süre açısından da anlamlı fark bulundu. Solunum fonksiyon testleri ve düzeltilmiş DLCO sonuçları açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Santaro'nun yaptığı bir çalışmada radyoterapiye ilave olarak ABVD ve MOPP kemoterapi kombinasyonları ile tedavi edilen hastalar arasında akciğer hacimleri karşılaştırıldığında bir fark bulunmamıştır (19).

Radyoterapi ve bleomisin etkisi ile interstisyel fibrozis gelişmekte , alveol duvarında kalınlaşma olmakta ve alveol boşluğunun küçülmesi ile gaz değişim yüzeyi azalmaktadır (16). Bunun sonucu olarak hastalarda alveolde fonksiyonel yetersizlik ve gaz difüzyonunda bozulma ortaya çıkmaktadır. Çalışmamıza katılan hastalardan 20'sine karbonmonoksit difüzyon testi uyguladık ve bunlardan ancak üç

olguda hafif derecede bozukluk tespit edildi. Birinci hasta 156 mg total bleomisin dozu ve mantle alana 2160 rad ışın aldı ; bu hastanın akciğer grafisi ile solunum fonksiyon testleri normal olarak saptandı.İkinci hasta 63 mg total bleomisin dozu aldı ve radyoterapi almadı ; ve bu hastanın akciğer grafisi ile solunum fonksiyon testleri normal bulundu .Üçüncü hasta da 30 mg total bleomisin dozu alan ve radyoterapi almayan gruptan olup akciğer grafisi normal iken solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte patoloji görüldü. Lampert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bleomisin ile tedavi edilen hastalarda bakılan spirometrik testler ve DLCO sonuçları kıyaslandığında solunum fonksiyon testlerinde anlamlı bir azalma görülmezken sadece üç hastada DLCO'da anlamlı azalma görülmüş olup bu hastalarda total 300 mg bleomisin ile tedavi almışlardır (20).Özgür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonları ile tedavi edilen 26 Hodgkin hastalığı tanı hastalarından sadece 2 tanesinde DLCO düşük olarak bulunmuştur (21). Do Pico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DLCO'da bozukluk saptadığı hastaların ilk bir yılda testlerinin tedavi öncesi değerlere döndüğünü saptamıştır (22). Bu testin ilk dört yılda düzeldiğini veya aksine tedaviden 5-16 yıl sonra dahi difüzyon testini bozuk olarak saptayan çalışmalar mevcuttur (13). Bizim çalışmamızda ise ortalama olarak tedaviden sonra geçen süre yaklaşık dört yıldır ve hastaların sadece üçünde DLCO bozuk bulundu. Çalışmamızın sonucunda görülmektedir ki total bleomisin dozlarına , RT alıp almadıklarına göre gruplara ayrılarak solunum fonksiyon testlerine ve DLCO sonuçlarına bakıldığında , gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızı tedavi bitiminden ortalama 3,8 yıl sonra yapmamız , hastalarımızın RT dozlarının 3000 Gy 'den düşük olması , total bleomisin dozlarının (ortalama 69.83 mg) düşük olması , RT ve bleomisin tedavisi öncesinde solunum fonksiyon testlerinin çalışılmamış olması bizim sonuçlarımızı etkilediği düşünülse düşük doz RT'nin bleomisine ilave önemli bir yan etki getirmediği söylenebilir. Ancak hastalarımızı tek tek değerlendirdiğimizde ise solunum fonksiyon testlerinde %23 oranında hafif restriktif tipte , %3'ünde kombine , %3'ünde obstrüktif tipte patoloji bulunurken , %10 hastanın DLCO sonularını düşük olarak bulduk.Bu hastaların testlerinde ki bozukluk ile radyoterapi etkisi ve bleomisin dozu genel olarak korelasyon göstermemektedir.Çocukluk çağı kanser tedavisi sonucu gelişen kronik pulmoner toksisiteye en iyi yaklaşım koruyucu tıp uygulamasıdır. Bu da radyoterapi ve bleomisin kullanımı öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testlerinin yapılmasını , akciğer filminin çekilmesini , bleomisin kullanımında kümülatif doz kısıtlamasına uymayı ve radyasyon dozunun sınırlandırılmasını içermektedir.Sonuç olarak , çocukluk çağı kanser hastalarında , bleomisin ve radyoterapi alan hastalarda akciğer fonksiyon bozukluğunun takibi açısından hastaların tedavileri öncesinde ve sonrasında solunum fonksiyon testleri ile takipleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Hudson MM , Donaldson SS : Hodgkin's Disease.In : Pizzo PA , Principles and Practice of Pediatric Oncology Lippincott –Raven Philadelphia; 2001:637-656.
- 2.Kebudi R : Çocukluk Çağı Hodgkin Hastalığında Tedavi .Türk Onkoloji Dergisi 12 (2) ;1997 :39-48.
- 3.Hutchinson RJ , Fryer CJH , Davis PC , et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children . J Clin Oncol 1998;16:897.
4. Hawkins E , Perlman EJ.Germ cell tumors in childhood , morphology and biology .In:Parham DM , ed. Pediatric neoplasia.New York:Raven Pres , 1996;297-300
- 5.Cullen J , Caldwell S ,McGuire P , et al.Succesful therapy for malignant germ cell tumors of childhood.Proc Am Soc Clin Oncol 1989;8:308.
- 6.Pao WJ , Hutsu HO ,Douglass EC , et al.Pediatric nasopharyngeal carcinoma in long term follow up of 29 patients.Int J Radiat Oncol 1989;17:299-306
- 7.Dorr RT.Bleomycin .In:A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics.Baltimore:Williams Wilkins ,1998:175-187.
- 8.Jules–Elysee K,White DA.Bleomycin induced pulmoner toxicity.Clin Chest Med 1990;11:1-20.
- 9.Gökhan N,Çavuşoğlu H.Akciğer hacim ve kapasiteleri.Tıbbi Fizyoloji 1. Baskı ,Merk Yayıncılık İstanbul 1986,674-677.

10. Erk M, Akçakaya N, Coşkun Y. Çocuklarda akciğer fonksiyon testleri. İstanbul Tıp Fakültesi 9. Kurultayı Bildiriler Kitabı 1987,12-19.
11. Eyüpoğlu F , Aydın G. Bleomisine bağlı alveolit ve akciğer fibrozisi gelişen bir olgu. Solunum Dergisi 2000;2:22-26.
12. İlhan İ , Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı Hodgkin hastalığında onkolojik tedavinin kalp ve solunum sistemi fonksiyonları üzerine etkileri. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi. 1994;2:86-92.
13. Comis RL. Bleomycin pulmonary toxicity: current status and future directions. Semin Oncol 1992;19:64-70.
14. Morgan G.W., Freeman A.P., McLean R.G. et al: Late cardiac ,thyroid and pulmonary sequelae of mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys .1985;11:1925-1931.
15. Balikian J.P., Jochelson M.S., Bauer K.A. et al.: Pulmonary complications of chemotherapy regimens containing bleomycin .AJR Am J Roentgenol 1982;139:455-461.
16. Gross N.J.: Pulmonary effect of radiation therapy. Ann Int Med. 1977: 86:81-92.
17. Mefferd J.M., Donaldson S.S., Link M.P.,: PEDIATRIC Hodgkin's disease: Pulmonary , cardiac and thyroid function following combined modality therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16:679-685.
18. Carmel RJ., Kaplan H.S. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. Cancer 1976;37:2813-2825
19. Santoro A., Banadonna G., Valagussa P. et al.: Long term of combined chemotherapy radiotherapy in Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1987: 5:27-37.
20. Lampert B.E., Eichler R.F., Meunier C.J. et al. Pulmonary function assesment during bleomycin therapy. Biomed Pharmacother. 1985;39:87-93.
21. Özgür B., Yıldız İ. et al.: Çocukluk çağı Hodgkin hastalığında uzun dönemde akciğer fonksiyon testleri. Türk Pediatri Arşivi. 1997;32:27-33.
22. Do Pico G.A., Wiley A.L., Rao P. Et al.: Pulmonary reaction to upper mantle radiation therapy for Hodgkin's disease. Chest. 1979;75:688-692.

Presentation ID/Sunum No= 213

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yenidoğan Döneminde Fungal Enfeksiyonlar

Uzm.Dr.Akan Yaman*

*Özel Güngören Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul-Türkiye

Özet

Amaç: Term bebeklerde yenidoğan döneminde fungal enfeksiyonlar invaziv seyredebilir. Kardiyak, üriner sistem ve göz tutulumu fungal enfeksiyonlar seyrinde görülebilmektedir. Materyal-metod: 2020 yılı içerisinde (ocak-aralık) yenidoğan yoğun bakımımızda tedavi edilen hastalarımızda steril bölgelerden alınan kültürlerden herhangi birisinde (hemokültür, idrar kültürü ve BOS kültürü) fungus üremesi olan hastalar(n=21, %71 erkek) çalışmaya alındı. Kültür üremesi olan tüm bebeklerde santral kateter, entübasyon öyküsü, total parenteral nutrisyon, operasyon öyküsü ve eşlik eden doğumsal anomaliler olup olmadığı kaydedildi. Üremesi olan tüm bebeklere kranial, batın ve üriner ultrasonografi, ekokardiyografi ve göz muayenesi yapıldı. **Bulgular:** Tüm bebeklerin %67(n=14)'sı sezaryen doğum,%33(n=7) normal vajinal yolla doğdu. Doğum gestasyonel haftaları ortalama 36,7±4,3 hafta, doğum ağırlıkları ortalama 2900±935 gram ve postnatal enfeksiyon saptanma günleri median 15 gün (IQR25-75:9-43) gün olduğu saptandı. Hastaların %91(n=19)'inde santral venöz kateter, %76(n=16)'sında entübasyon öyküsü, %62(n=13)'sinde total parenteral nutrisyon alma, %62'sinde(n=13) operasyon öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 7'sinde santral sinir sistemi, 5'inde gastrointestinal sistem ve 1'inde solunum sistemine yönelik operasyon öyküsü mevcuttu. Operasyon geçirmeyenlerin(n=8) 3'ünde perinatal asfiksi, 3'ünde genitoüriner sistem anomalisi (PUV, VUR) tanısı mevcuttu. Hastaların hepsinden candida türleri izole edildi. Vakaların %81'inde (n=17) kan kültüründe, %14'ünde (n=3) idrar kültüründe ve %5'inde (n=1) BOS kültüründe candida türleri izole edildi. Hastaların 3'ünde end-organ tutulumu olarak (Böbrek, kalp ve göz tutulumları) saptandı. **Sonuç:** Organ tutulumları nadir de olsa invazif fungal enfeksiyonlar seyrinde görülebilmektedir. Steril bölgelerden fungus üreyen her hastanın kardiyak, göz ve üriner sistem açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve uzun dönem takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, fungal enfeksiyonlar, end-organ tutulumu

Giriş: Fungal enfeksiyonlar, yenidoğanlarda yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanan geç başlangıçlı yenidoğan enfeksiyonlarının üçüncü sırada sorumlu etkenidirler. Son 20 yılda gelişen teknoloji ile prematüre bebeklerin yaşam sınırı daha düşük gestasyon haftalarına çekilmiş; yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde invaziv girişimlerin, mekanik ventilasyon uygulamalarının, santral kateterlerin ve antibiyotiklerin kullanımının artışı fungal enfeksiyonların sıklığında artışı da beraberinde getirmiştir(1). Candida albicans, neonatal kandidiyazın % 75'inde rol oynar; bununla birlikte C. parapsilosis kaynaklı enfeksiyon insidansı da önemli ölçüde artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekler daha yüksek risk grubunda olup onların özel fiziksel özellikleri ve geçirdikleri tanısız ve terapötik invaziv prosedürlerle bağlantılıdır. Fungal kolonizasyon, kolonize bölgeye, mantar türüne ve kolonizasyon türüne bağlı değişebilmektedir. Serolojik testlerin özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür; çoğu durumda kolonizasyon ve enfeksiyon arasında ayırım yapmazlar. Kan kültürü, sistemik enfeksiyonu

belirlemek için en iyi tanısal test olmasına rağmen, derin organ tutulumu durumlarında bile negatif sonuç verebilir. Bu nedenle sistemik kandidiyazis tanısı spesifik klinik belirtilerinin olmaması nedeniyle zordur ampirik tedaviyi uygun hale getirebilir. Prognoz ilgili mikro organizmaya bağlıdır; *C. albicans* varlığında mortalite daha yüksektir. Prognoz yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan, risk faktörlerini azaltmaya yönelik önleme tedbirleri kritik öneme sahiptir(2).

Materyal-metod: 2020 yılı içerisinde (ocak-aralık) yenidoğan yoğun bakımımızda tedavi edilen hastalarımızda steril bölgelerden alınan kültürlerinden herhangi birisinde (hemokültür, idrar kültürü ve BOS kültürü) fungus üremesi olan hastalar(n=21, %71 erkek) çalışmaya alındı. Kültür üremesi olan tüm bebeklerde santral kateter, entübasyon öyküsü, total parenteral nutrisyon, operasyon öyküsü ve eşlik eden doğumsal anomaliler olup olmadığı kaydedildi. Üremesi olan tüm bebeklere kranial, batın ve ürener ultrasonografi, ekokardiyografi ve göz muayenesi yapıldı.

Bulgular: Tüm bebeklerin %67(n=14)'sı sezaryen doğum,%33(n=7) normal vajinal yolla doğdu. Doğum gestasyonel haftaları ortalama 36,7±4,3 hafta, doğum ağırlıkları ortalama 2900±935 gram ve postnatal enfeksiyon saptanma günleri median 15 gün (IQR25-75:9-43) gün olduğu saptandı. Hastaların %91(n=19)'inde santral venöz kateter, %76(n=16)'sında entübasyon öyküsü, %62(n=13)'sinde total parenteral nutrisyon alma, %62'sinde(n=13) operasyon öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 7'sinde santral sinir sistemi, 5'inde gastrointestinal sistem ve 1'inde solunum sistemine yönelik operasyon öyküsü mevcuttu. Operasyon geçirmeyenlerin(n=8) 3'ünde perinatal asfiksi, 3'ünde genitoüriner sistem anomalisi (PUV, VUR) tanısı mevcuttu. Hastaların hepsinden candida türleri izole edildi. Vakaların %81'inde (n=17) kan kültüründe, %14'ünde (n=3) idrar kültüründe ve %5'inde (n=1) BOS kültüründe candida türleri izole edildi. Hastaların 3'ünde end-organ tutulumu (Böbrek, kalp ve göz tutulumları) saptandı(tablo 1).

Tablo 1: Kültürlerinde üreme saptanan hastaların tanımlayıcı istatistikleri

Cinsiyet	%71(n=15) erkek	%29(n=6) kız
Doğum Şekli	%67(n=14) sezaryen doğum	%33(n=7) normal vajinal doğum
Doğumda Gestasyonel Hafta	36,7±4,3 hafta	
Doğum ağırlığı	2900±935 gram	
Kültür pozitif saptandığında postnatal yaş	Median 15 gün (IQR25-75:9-43)	
Santral venöz kateter	%91(n=19)	
Entübasyon öyküsü	%76(n=16)	
Total parenteral nutrisyon öyküsü	%62(n=13)	
Operasyon öyküsü olan	%62(n=13) SSS(n=7) GİS(n=5) SS(n=1)	
Operasyon öyküsü olmayan	%38(n=8) Perinatal asfiksi(n=3) GÜS anomalisi(PUV, VUR)(n=3)	
Üreme	%81(n=17) Hemokültür %14(n=3) İdrar kültürü %5(n=1) BOS kültürü	
Üreyen mikroorganizma	Candida albicans (n=15) Candida parapsilosis (n=6)	
Uç organ tutulumu	Kardiak tutulum(n=1) Renal tutulum(n=1) Göz tutulumu(n=1)	

SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem, SS: Solunum sistemi, GÜS: Genitoüriner sistem

Tartışma: İnvazif Kandida enfeksiyonları(İKE), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hala önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. YYBB'lerde hastaneye yatırılan bebekler, çeşitli risk faktörleri nedeniyle yüksek İKE riski altındadır. Ana risk faktörleri prematürite,düşük doğum ağırlığı,geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı,santral venöz kateter ve diğer invazif girişimler,steroid ve H2 reseptör kullanım öyküsü total parenteral beslenme ve major cerrahi geçiren bebeklerdir(3).Bizim çalışmamızda risk faktörlerine bakıldığında olguların %91'inde santral venöz kateter, %76'sında entübasyon öyküsü, %62'sinde total parenteral nutrisyon öyküsü, %62'sinde operasyon öyküsü mevcuttu. Olgularımızın %25'inde GİS majör cerrahi öyküsü mevcut olup, GİS cerrahisi geçiren olgularda intestinal bariyerin bozulmasına bağlı olarak kolonize olan candida türlerinin translokasyonun kolaylaşması sonucu candidemi görülebilmektedir(4). Santral venöz kateter ilişkili sepsiste en sık 3. neden olarak candida türleri saptanmaktadır(5). Çalışmamızda hastaların %38(n=8)'inde kateterden alınan kan kültüründe üreme saptandı. Parenteral nutrisyon genellikle uygun bir mikrobiyal büyüme ortamı olarak kabul edilir ve özellikle lipid bileşenleri mikrobiyal büyüme için spesifik bir risk oluşturur(6). Bizim de çalışmamızda hastaların %62'sinde total parenteral nutrisyon öyküsü mevcuttu. Patojenlerin yayılmasından endotrakeal tüpler, drenler veya üriner kateterleri gibi cerrahi ve mekanik cihazlar da sorumlu olabilir. Bir epidemiyolojik çalışmaya göre, iki invaziv girişim enfeksiyon riskini 2,6 kat ve üç girişim ise 3,6 kat artırdığı belirtilmektedir(7). Çalışmamızda hastaların %76'sında entübasyon ve invaziv girişim öyküsü mevcuttu. Geniş bir epidemiyolojik çalışmada Candida albicans (% 52.5) ve Candida parapsilosis (% 28) oranında görülen baskın türlerdir(8). Bizim çalışmamızda candida albicans %71,4 ve candida parapsilosis %28,6 oranında tespit edildi.

Yenidoğanda İKE genelde hematojen yayılıma bağlı olarak end-organların invazyonu ile sonuçlanmaktadır(9). Bu nedenle candida üremesi saptanan hastalarda steril bölgelerden kültürler alınmalı, fundoskopik göz muayenesi ile endoftalmit, ekokardiyografi ile kardiyak trombus ve/veya vejetasyon taranmalı, karaciğer, böbrekler ve dalak görüntüleme ile gözden geçirilmelidir(10). Yaygın enfeksiyonu olan bebeklerde santral sinir sistemi tutulumu sıktır (%10-64) (11). Bizim çalışmamızda SSS enfeksiyonu bir hastada tespit edildi, kültür steril ve bos bulguları normale dönene kadar antifungal tedavi devam edildi. Literatürde kandidemiye bağlı kardiyak tutulum olan vakalar bildirilmiştir (12). Bizim de bir hastamızda kardiyak Eko-kardiografide mantar topu saptanan bir hastamızda 6 haftalık anti-fungal tedavi sonrası görüntülemelerde mantar topu bulgusu kaybolmuş ve kültür üremeleri düzelmiştir. Candida enfeksiyonunun hematojen yolla göze yayılımı Optik enfeksiyonlar, korioretinal tutulum veya daha nadir olarak lens apsesi ile sonuçlanabilmektedir.Kuşkulu veya kanıtlanmış kandidemisi olan tüm bebeklerde, candida koryoretiniti açısından indirekt oftalmoskopik muayene yapılmalıdır (1).Bizim çalışmamızda end-organ tutulumu olarak bir vakada endoftalmit tespit edildi, 4 haftalık sistemik antifungal tedavi ile tam iyileşme sağlandı. Kandidaya bağlı idrar yolu enfeksiyonu sıklığı yaklaşık %0,5 civarında bildirilmiştir (13).Çalışmamızda candida üremesi olan olguların %14 ünde idrar yolu enfeksiyonu saptandı,tanı konanlarda sistemik enfeksiyon için değerlendirme yapıldıktan sonra olgulara renal penetrasyonu iyi olan nonlipozomal amfoterisin B ile tedavisi sağlanmıştır.

Sonuç: Organ tutulumları nadir de olsa invazif fungal enfeksiyonlar seyrinde görülebilmektedir. Steril bölgelerden fungus üreyen her hastanın kardiyak, göz ve üriner sistem açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve uzun dönem takibi gerekmektedir.

Referanslar

- 1-Long SS. Classification of Fungi. In: Text Book of Pediatric Infectious Disease, Pickering LK, Prober CG (editors). 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 2008. p.1170-225.
- 2-Stronati M, Decembrino L. Neonatal invasive candidiasis. Minerva Pediatr. 2006 Dec;58(6):537-49. English, Italian. PMID: 17093376.
- 3-De Rose, D. U., Santisi, A., Ronchetti, M. P., Martini, L., Serafini, L., Betta, P., ... & Auriti, C. (2021). Invasive Candida Infections in Neonates after Major Surgery: Current Evidence and New Directions. *Pathogens*, 10(3), 319.
- 4-Yan L., Yang C., Tang J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in Candida albicans infections. *Microbiol. Res.* 2013;168:389–395. doi: 10.1016/j.micres.2013.02.008.

5-Dubbink-Verheij, G. H., Bekker, V., Pelsma, I., van Zwet, E. W., Smits-Wintjens, V. E., Steggerda, S. J., ... & Lopriore, E. (2017). Bloodstream infection incidence of different central venous catheters in neonates: a descriptive cohort study. *Frontiers in pediatrics*, 5, 142.

6-Austin P.D., Hand K.S., Elia M. Systematic review and meta-analyses of the effect of lipid emulsion on microbial growth in parenteral nutrition. *J. Hosp. Infect.* 2016;94:307–319.

7-Becerra M.R., Tantaleán J.A., Suárez V.J., Alvarado M.C., Candela J.L., Urcia F.C. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatrics*. 2010;10:66. doi: 10.1186/1471-2431-10-66

8-Warris, A., Pana, Z. D., Oletto, A., Lundin, R., Castagnola, E., Lehrnbecher, T., ... & Roilides, E. (2020). Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: An 11-year multinational retrospective study. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(2), 114.

9-Levy I, Shalit I, Askenazi S, et al. Duration and outcome of persistent candidaemia in newborn infants. *Mycoses* 2006; 49: 197-201

10-Gülasi, S., & Çelik, Ü. (2016). Fungal Infections in Newborn/Yenidoğanda Fungal Enfeksiyonlar. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 10(4), 143.

11-Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 458-63

12-İrdem, A., Başpınar, O., Gökaslan, G., & Kılınç, M. (2014). A rare case of infective endocarditis caused by *Candida albicans*. *EUROPEAN JOURNAL OF THERAPEUTICS*, 20(3), 284-286.

13-Philips JR, Karłowicz MG. Prevalence of *Candida* species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 16: 190-4.

Presentation ID/Sunum No= 216

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acil Servise Bilinç Bulanıklığı ile Gelen Hastalarda; Optik Diskin Ultrasonografi ile Değerlendirilmesinin, Tanı ve Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolünün Belirlenmesi

Dr. Adıye Özgüven¹, Prof.Dr. Erden Erol Ünlüer²

¹*İzmir Medikalpark Hastanesi*

²*İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Bilinç bulanıklığı acil servise sık başvuru nedenlerinden biri olmakla beraber, ayırıcı tanısı güçtür. Kafa içi basınç artışının bulunduğu bilinç bulanıklıkları genellikle yapısal nedenlere bağlıdır. Çalışmamızda, acil servise bilinç bulanıklığı ile gelen hastalardaki kafa içi basınç artışının saptanmasında, yatak başı kullanılabilen optik sinir ultrasonografisinin (USG) değeri araştırılmaktadır. Bilinç bulanıklığı yakınması nedeni ile bilgisayarlı tomografi (BT) ve / veya magnetik rezonans (MR) elde edilmiş olan hastalar geçmişe yönelik taranmıştır. Bu hastalar arasında kafa içi basınç artışını saptamak amacıyla yatak başı optik sinir USG kullanılmış 61 hastanın kaydına ulaşılmıştır. Veriler SPSS 15.0 paket programına girilmiştir. Kafa içi basınç artışı saptanmasında optik sinir USG ile beyin BT ve MR bulguları karşılaştırılmıştır. Ayrıca, bilinç bulanıklığına neden olan hastalıklar ile optik sinir USG bulguları karşılaştırılmıştır. Bilinç bulanıklığına neden olan hastalıklara ilişkin son tanımlar ile yapılan analize ait veriler anlamsız çıkmıştır. Kafa içi basınç artışı saptanmasındaki BT ve/ veya MR bulguları ile Optik sinir USG karşılaştırılmasında, optik sinir USG 'nin bilinç bulanıklığı olan hastalarda kafa içi basıncı artmış olanları-olmayanlardan ayırabileceği saptanmıştır. Kafa içi basınç artışının saptanmasında optik sinir USG'un duyarlılığı % 97, özgüllüğü %59,1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bilinç bulanıklığı bulunan hastalarda kafa içi basınç artışının saptanmasında optik sinir USG nin kullanılabileceği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: acil servis, bilinç bulanıklığı, optik sinir, ultrasonografi

Giriş

Acil servislerde yatak başı ultrasonografi (USG) kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Kullanım alanları günümüze kadar gelişmiş ve çekirdek eğitim programlarına dahil edilmiştir. İlk olarak travma ve abdominal aort anevrizmasında kullanılan USG; günümüzde gebelik, kardiyak değerlendirme, safra kesesi, üriner sistem değerlendirilmeleri, girişimsel USG alanında da kullanılmaktadır.(1) USG son 20 yılda derin venöz trombozu (DVT), yumuşak doku-kas iskelet sistemi, toraks, göz incelemelerinde de acil serviste kullanılır hale gelmiştir.(2) Deneyimli kişiler tarafından uygulanan USG ile yatak başı tanı konulabilmekte ve hasta taşınmasında zaman kaybedilmemektedir.

Bu çalışma, kafa içi basınç artışı tanısında, optik sinir çapının USG ile yatak başı değerlendirilmesi amaçlı yapılmıştır. Çalışmaya hasta grubu olarak, erişkin akut bilinç bulanıklığı gelişen ve acil serviste

tanı konulması için magnetik rezonans (MR) beyin ve /veya bilgisayarlı tomografi (BT) beyin görüntüleme yöntemi kullanılmış olan hastalar alınmıştır.

Optik sinir USG; kafa içi basınç artışı hakkında bilgi veren optik sinir çapı ölçümüdür.(3) Optik sinir çapının kafa travmalı hastalarda, kafa içi basınç artışı ile ilişkili olduğunu belirten çok sayıda çalışma vardır. Ölçüm globun posteriorundan ve 3 mm aşağıdan yapılır. Çalışmaların çoğunda 5 mm üzerindeki optik sinir çapı ölçümlerinin, artmış kafa içi basıncını belirleyebildiği gösterilmiştir.(3,4,5). Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda optik sinir USG nin, ventrikülo-peritoneal şanlı çocuklarda, şant disfonksiyonu sonucu gelişen kafa içi basınç artışı belirlemede kullanılabileceği saptanmıştır.(6,7)

Bilinç, bireyin uyanık olarak kendisinin ve çevresinin farkında olması, dış uyaranlara ve iç gereksinmelere gerekli düzeyde cevap verme durumunun olması olarak tanımlanır. (6) Bilinç bulanıklığı; acil servislere sık başvuru nedenleri arasında olup, erken tanı konulması sağkalım ve sakatlık oranı açısından önemlidir.İlaç zehirlenmeleri, enfeksiyonlar, nörolojik hastalıklar, metabolik nedenler..v.b durumlara bağlı gelişmiş olabilir. Erken dönemde solunumsal sorunların gelişme riski çok yüksektir.Görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı yapılır. Tüm bu tanı yöntemleri için hastanın bir yerden bir yere taşınması ve görüntülerin elde edilmesi; acil servis ve ilgili klinik hekimleri ve radyoloji hekimleri tarafından yorumlanması esnasında geçen zaman gözardı edilemeyecek kadar çoktur.(8) Kafa içi basınç artışında; optik sinir çapının ilk etkilenen ve hızlı değerlendirilebilen bir alan olması tanıya giden yolda yardımcıdır.(9)

Bu çalışma travmasız bilinç bulanıklığı olan hastalarda, optik sinir değişikliklerinin USG ile değerlendirilmesinin, kafa içi basınç artışı için, hızlı ve kolay erişilebilir yeni bir tanı aracı olarak kullanılabilirliğine ilişkin değerli bilgiler sunması hedeflenmektedir.

Materyal ve metod

Bu çalışma , İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İKÇÜAEAH), acil servisine travmasız bilinç bulanıklığı nedeniyle gelen hasta kayıtları taranarak, retrospektif kohort olarak gerçekleştirilmiştir. İKÇÜAEAH acil servisine, yeni gelişen (ilk 24 saatiçindeki) bilinç bulanıklığı yakınması ile gelmiş olan hastaların kayıtları dahil olma ve dışlama kriterleri gözönünde tutularak çalışmaya alınmıştır.

Hastayı ilk değerlendiren hekim tarafından , kafa içi basıncın değerlendirilmesi amacıyla , optik sinir çapı yatak başı optik sinir USG ile ölçülmüş olan ve elde edilen ölçüm sonuçları kaydedilmiş olan hastalar arasından ; görüntüleme tetkiği olarak beyin BT ve\veya MR istenmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Ayrıca; hasta dosyaları taranarak, her hasta için hastanın adı-soyadı, protokolü, cinsiyeti, yaşı gibi demografik verileri yanında görüntüleme tetkiği endikasyonu, ek hastalıkları, vital bulguları, hastaların fizik muayene bulguları optik sinir ultrasonografisi ölçümleri, Glaskow Koma Skalası skorları ve ayırıcı tanıları, klinik değerlendirme varsa taraf bulguları ve en son aldıkları tanı ile ilişkili verilerden de faydalanılmıştır.

Kafa içi basınç artışı ve hastaların aldıkları son tanı ve kafa içi basınç artışı bulguları , bu tetkikler ile yatak başı USG ile ölçülmüş optik sinir çapı sonuçlarıyla karşılaştırılarak, istatistiksel analiz yapılmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Acil servise ilk 24 saat içindeki bilinç değişikliği ile başvuran hastalar
- BT\MR endikasyonu konularak tetkik istenmiş olan hastalar
- En az 2 yıllık acil tıp asistanı tarafından yatak başı optik disk USG yapılmış ve kaydedilmiş olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 18 yaş altındaki hastalar
- Bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerinden 24 saatten uzun zaman geçmiş olan hastalar

- Travmaya bağlı gelişen bilinç bulanıklığı olan hastalar
- İntoksikasyonlar
- Gebeler

İstatistiksel yöntemler:

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tüm veriler tablolar ile özetlendi. Gruplar arasında karşılaştırmalarda cinsiyete göre yaş değişkeni için independent sample t test; Optik sinir USG sonuçları ile diğer tanı yöntemlerinin uyumu için Kappa uyum analizi yapılarak, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değer, pozitif ve negatif olabilirlik oranları hesaplandı. Bulunan sensitivite ve spesifite değerleri için ROC eğrisi çizildi. Sonuçlar %95 güven aralığında $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, $p > 0,05$ istatistiksel anlamsız olarak değerlendirildi.

Test/Tetkik/Ölçek adı :

Beyin bilgisayarlı tomografisi(BBT):

Kafa içi basınç artışına neden olabilecek çok çeşitli hastalıklar kümesine (kanama, kitle, iskemi,..) tanı konulmasını sağlamakla birlikte; direkt olarak kafa içi basınç artışı olup olmadığı ile ilişkili bulgular da sağlar. Yapılan bir çalışmaya göre; beyin BT 'de saptanabilen kafa içi basınç artışı ile ilişkili bulgular:(10)

- Orta hat şifti (3 mm ve üzeri)
- Kitle /kitle etkisi
- Beyin sulkuslarında yaygın silinmeye neden olan beyin ödemi
- Hidrosefali
- Üçüncü ventrikülde kapanma
- Anormal mesensefalik sisterna bulunması

Bu bulgulardan en az birinin bulunması, kafa içi basıncını 20 mmHg nin üzerinde olduğunu, yani kafa içi basıncının arttığını gösterdiği bulunmuştur.(9,10)

Çalışmamız yapılırken hastaların aldıkları son tanıları ve elde edilmiş kraniyal BT deki ; kafa içi basınç artışına ilişkin bulgular taranmıştır. Kraniyal BT ye göre kafa içi basıncı artmış olan hastalar ile optik sinir ultrasonografisinde elde edilen optik sinir çapı sonuçları karşılaştırılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Çalışmamızda; **Toshiba Asteion** marka ,4 detektör özellikli BT cihazı kullanılmıştır.

Beyin manyetik rezonans(Beyin MR):

Beyin MR , çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların son tanılarının konulmasında yardımcı olmuştur. Özellikle erken iskemi lezyonlarının net olarak ortaya konulmasında difüzyon MR dan faydalanılmıştır. Bu tetkik sonuçlarının radyoloji tarafından raporlanmış verileri ile optik sinir USG ile ölçülmüş optik sinir çapları karşılaştırılmıştır. Hastalar kafa içi basınç artışı ile ilişkili olarak değerlendirilmiş ve yukarıda bahsedilen bulgulardan en az biri bulunması halinde kafa içi basınç artışı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda; **Philips** marka 1,5 tesla özellikli MR cihazı kullanılmıştır.

Optik sinir ultrasonografisi:

Yüksek rezolüsyonlu 7,5-10 MHz lineer ultrasonografi probu okuler değerlendirme yapılması için kullanılır. Bu çalışmada; **Mindray DC -3** marka ultrasonografi (USG) cihazı kullanılmıştır.

Hasta gözleri kapalı halde, USG jeli ile göz çukuru doldurulmuş bir şekilde yüzeysel prob kullanılarak ve direk olarak göze temas etmeyecek şekilde uygulama yapılmıştır. Her iki gözden iki kere optik sinir çapı ölçümü yapılarak ortalama değer alınarak ve kaydedilmiştir. Derinlik; tüm ekranı göz ile ilişkili görüntü kaplayıncaya kadar olmalıdır. Göz sıvı dolu bir yapı olduğundan; içerisindeki oluşumların detaylarını incelemeye olanak tanıyan mükemmel bir akustik penceredir.

Normal bir göz,sirküler hipoekoik bir yapıdır. Kornea göz kapağına paralel uzanan ince, hipoekoik bir tabakadır. Ön kamara; kornea,iris ve lens kapsülünün ön kısmı ile sınırlanan anekoik bir sıvı ile doludur. İris ve siliyer cisim; lensin karşısında globun periferinden uzanan ekojenik lineer yapılardır. Normal lens anekojeniktir. Normal vitröz oda anekoik sıvı ile doludur.

Normal retina USG de diğer koroidal yapılardan ayırt edilemez. Retrobulber alanda optik sinir, ekstraokuler kaslar ve orbital kemik bulunur. Optik sinir glob posteriorunda lineer şekilde uzanan hipoekoik yapı olarak görülür.(Resim:1)



*Resim1.*Optik sinir ok ile gösterilmiş

Kafa içi basınç artışı-optik sinir çapı ölçümü:

Kafa içi basınç artışının saptanmasında basit, non invaziv ve faydalı bir yöntem olarak USG ile optik sinir çapı ölçülmesi kullanılır.(11) Optik sinir çapı ölçümü globun posteriorundan ve globun 3 mm altından yapılmaktadır. (Resim 2)

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, optik sinir çapı için ölçülen değer 5mm ve üzerinde olması ,kafa içi basınç artışı varlığını işaret eder (11,12,13)

Çalışmamızda İKÇÜAEAİ acil servisindeki ,eğitimin bir parçası olarak en az 2 yılını tamamlamış orta kıdemli ve kıdemli asistanlar tarafından, kafa içi basınç artışından şüphelenen hastalarda rutin olarak uygulanan optik sinir ultrasonografisi kayıtları kullanılmıştır.



Resim 2: Optik sinir ölçümü globun 3mm aşağısından yapılır.

Bulgular:

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine, 1 OCAK 2011 ile 1 OCAK 2012 tarihleri arasında, 215.267 hasta başvurmuştur. Bu hastalardan 678 tanesi bilinç bulanıklığı yakınması ile başvurmuştur.

Acil serviste ilk değerlendirilme ve fizik muayenelerinin yapılmasının ardından kafa içi basınç artışından şüphe edilerek optik sinir USG yapılan ve kayıtları tutulmuş olan hastalardan, BT ve/veya MR yapılmış olan 61 tane hastaya ait veriler çalışmamıza dahil edilmiştir. Kadın ve erkek olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 1)

Tablo 1: Olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

	n	Ort.±SS	P
Erkek	25	68,28±16,06	0,311
Kadın	36	72,08±12,92	

Olguların ilk değerlendirilmeleri yapıldığı sıradaki nabız sayısı, kan basıncı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve genel durumu sonucuna göre kayıtlardan 50 olgunun stabil olduğu, 11 olgunun un-stabil olduğu belirlenmiştir.

Hastaların acil servis hekimi tarafından ve /veya konsültasyon yoluyla hastayı değerlendiren hekimi tarafından belirtilen glaskow koma skorları incelendiğinde; 13 tane olgunun skoru 8 veya 8 in altında olduğu saptanmıştır.

Tablo 2: Olguların genel durum, EMV, ektremite tutulumu ve acil serviste BT/MR istemi dağılımı

		N	%
Genel durum	Stabil	50	82,0
	Unstabil	11	18,0
EMV	8 veya 8 in altında	13	21,3
	9,10	8	13,1
	11,12	11	18,0
	13,14	26	42,6
	15	3	4,9

İlk olarak optik sinir çapı ölçümü ultrasonografisi kayıtları incelendiğinde, ayrı ayrı her iki göze ait ölçümlerden, herhangi birinde ölçülen değer 4,8 mm ve üzerinde ise; optik sinir çapı genişlemesi olduğu belirtilmiş ve (+) pozitif olarak kabul edilerek istatistiksel analiz yapılmıştır. Olguların son aldıkları tanılar incelendiğinde; kitle (n:3), iskemi (n:22), spontan serebral hemoraji (n:14), metabolik nedenler (n:12) ve pulmoner nedenler (n:7) olarak saptanmıştır.

Tablo 3: Optik disk USG (Cut-off 4,8mm) sonuçları ile hastaların aldıkları son klinik tanılarının dağılımı ve hesaplanan Kappa katsayıları

		SAĞ-SOL (Cut-Off: 4,8mm)				Toplam		Kappa	p
		4,8mm ve üzeri (+)		4,8mm'den küçük (-)					
		N	%	n	%	n	%		
Kitle	Var	3	6,8	0	0,0	3	9,4	0,0	0,270
	Yok	4	93,2	1	10,0	5	85,1		
	Toplam	4	72,1	1	27,9	6	100,0		
İskemi	Var	1	31,8	8	47,8	2	36,1	-	0,266
	Yok	3	68,2	9	52,2	3	39,9		
	Toplam	4	72,1	1	27,9	6	100,0		
Subaraknoid Kanama	Var	4	9,1	2	11,8	6	8,9	-	0,753
	Yok	4	90,9	1	88,2	5	90,2		

	Topla	4 72	1 27	61 1		
	m	4 ,1	7 ,9	61 00,0		
İntraparankımal kanama	Var	7 15	1 5,	8 1	61 0,0	0, 298
	Yok	7 84	6 94	53 8		
	Topla	4 72	1 27	61 1		
	m	4 ,1	7 ,9	61 00,0		
Metabolik nedenler	Var	9 20	3 17	12 1	18 0,0	0, 805
	Yok	5 79	4 82	49 8		
	Topla	4 72	1 27	61 1		
	m	4 ,1	7 ,9	61 00,0		
Pulmoner Nedenler	Var	4 11	3 17	7 1	- 0,038	0, 515
	Yok	4 88	1 82	54 8		
	Topla	4 72	1 27	61 1		
	m	4 ,1	7 ,9	61 00,0		
Arrest	Var	1 2,	2 11	3 4,	- 0,055	0, 124
	Yok	4 97	1 88	58 9		
	Topla	4 72	1 27	61 1		
	m	4 ,1	7 ,9	61 00,0		

BT / MR ile elde edilen son tanımlar ile optik sinir USG sonuçları dağılımları ve incelenen parametreler ile optik disk USG sonuçları arasındaki uyum için hesaplanan Kappa katsayıları ve “p” değerleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Bulunan Kappa katsayıları incelendiğinde parametreler ile optik USG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı uyum saptanmamıştır ($p>0,05$). İncelenen parametreler ve Optik disk USG bulguları için yapılan çalışmada ROC eğrisi altında kalan alanlar hesaplanmış ve tanıda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (AUC: 0,5; $p>0,05$)(Tablo 4, Grafik 1). Olguların BT/MR kraniyel görüntülemeleri ile elde edilen son tanımları ile yatak başı yapılan optik sinir çapının ultrasonografi ile ölçümü karşılaştırıldığında sonuçlar anlamsız çıkmıştır. Bilinç bulanıklığının nedeni olabilecek çok çeşitli grup hastalıklarının tanınmasında optik sinir çapı ölçümünün fayda sağlamadığı görülmüştür.

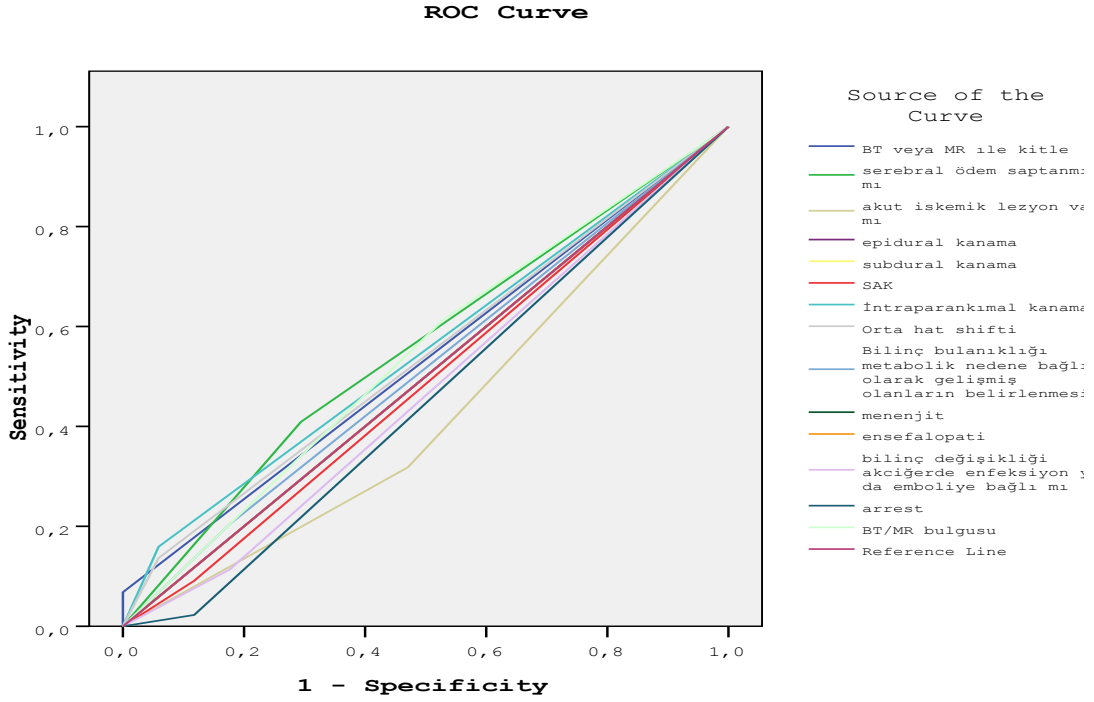
Tablo 4:

Bulguların optik disk USG (Cut-off: 4,8mm) ile duyarlılığına yönelik istatistiksel hesaplamalar

	Duyarlılık (Sensitivity) 95% CI	Özgüllük (Specificity) 95% CI	Pozitif Prediktif Değer 95% CI	Negatif Değer (-PV) 95% CI	Prediktif
Kitle	6,8	100,0	100,0	29,3	
	1,4-18,7	80,5-100,0	29,2-100,0	18,1-42,7	
İskemi	68,2	47,1	76,9	36,4	
	52,4-81,4	23,0-72,2	60,7-88,9	17,2-59,3	
SAK	90,9	11,8	72,7	33,3	
	78,3 - 97,5	1,5 - 36,4	58,9 - 84,0	4,3 - 77,7	
İntraparankimal kanama	15,9	94,1	87,5	30,2	
	6,6 - 30,1	71,3 - 99,9	47,3 - 99,7	18,2 - 44,5	
Metabolik nedenler	20,5	82,4	75,0	28,6	
	9,8 - 35,3	56,6 - 96,2	42,8 - 94,5	16,5 - 43,4	
Pulmoner nedenler	11,4	82,4	62,5	26,4	
	5,6 - 29,4	56,6 - 96,2	59,5 - 84,8	16,2 - 39,8	
Arrest	2,3	88,2	33,3	25,9	
	1,1-3,9	61,3-97,5	21,4-74,6	4,0 - 99,8	

	Pozitif Olabilirlik Oranı (+LR) 95% CI	Negatif Olabilirlik Oranı (-LR) 95% CI	ROC Eğrisi Altında Kalan Alan (AUC) 95% CI	AUC: 0,5; p
Kitle	-	0,9	0,534	0,076
	-	-	0,402-0,663	
İskemi	1,3	0,7	0,576	0,289
	0,7-2,2	0,4-1,3	0,443-0,702	
SAK	1,0	0,8	0,5	0,771
	0,3 - 3,8	0,3 - 2,0	0,382-0,643	
İntraparankimal kanama	2,7	0,9	0,55	0,216
	1,4 - 5,4	0,1 - 6,0	0,417-0,678	
Metabolik nedenler	1,2	1,0	0,514	0,805
	0,6 - 2,2	0,3 - 2,7	0,383-0,644	
Pulmoner nedenler	0,6	1,1	0,469	0,705
	0,4-2,1	0,3 - 1,5	0,303-0,634	
Arrest	0,2	1,1	0,453	0,568
	0,3 - 4,1	0,03 - 1,4	0,285-0,620	

Grafik 1: Bulgu ve optik disk USG (Cut-off: 4,8 mm) sonuçları için çizilen ROC eğrisi



Son tanıya yönelik yapılan analiz sonucunda; bilinç bulanıklığı ayırıcı tanısında , optik sinir çapı ölçümü ultrasonografisi kullanımını, nörolojik hastalıklar dışındaki tanıların kısıtladığı görülmektedir. Alt grup olarak pulmoner nedenler, metabolik nedenler ve arrest dahil edildiğinde anlamlı veriler elde edilemezken; sadece son tanı olarak, kitle, iskemi, kanama gibi intrakraniyal hadiseler incelendiğinde tanısal olarak anlamlı olarak değerlendirilebilmektedir.

BT / MR görüntüleme raporlarında serebral ödem, kitle, orta hat şifti, sulkuslarda silinme ve kanama bulunması kafa içi basıncın artmış olduğunu düşündüren bulgulardır. Sadece bilinç bulanıklığı olup kafa içi basınç artışından şüphe edilen hastalar incelendiğinde ve optik sinir çapı genişliği için üst sınır 5 mm olarak alındığında ,aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 5 :

Optik disk USG sonuçları (Cut-Off: 5,0 mm) ile BT/MR görüntüleme ile kafa içi basınç artışı bulguları dağılımı

		SAĞ-SOL (Cut-Off: 5,0)				Toplam	Kap pa	p
		5 ve üzeri (+)		5'ten küçük (-)				
		n	%	n	%			
A	KİB bulgusu	Var	3 8	9 7,4	5 9	4 0,9	4 7	77, 0
		Yok	1 6	2, 3	5 9,1	1 4	23, 0	
		Toplam	3 9	6 3,9	2 6,1	3 10,0	6 10	0,0

Olguların beyin BT ve/veya MR görüntüleme raporları incelendiğinde; 47 tanesinde kafa içi basınç artışına ait bulgu olduğu saptanmıştır. BT/MR bulgusu olarak pozitif bulunan 47 olgunun optik sinir USG'de 38'i pozitif (optik sinir çapında artış var), 9'u negatif olarak; BT/MR bulgusu olarak negatif bulunan 14 olgunun optik disk USG'de 1'i pozitif ve 13'ü de negatif olarak bulunmuştur. (Tablo 5) Optik sinir USG bulguları ile BT veya MR bulgusu uyumu için Kappa katsayısı 0,614 (p=0,001) olarak hesaplandı ve optik sinir USG sonuçları ile BT veya MR bulguları arasında önemli derecede ve istatistiksel olarak anlamlı uyum bulundu (p<0,05).

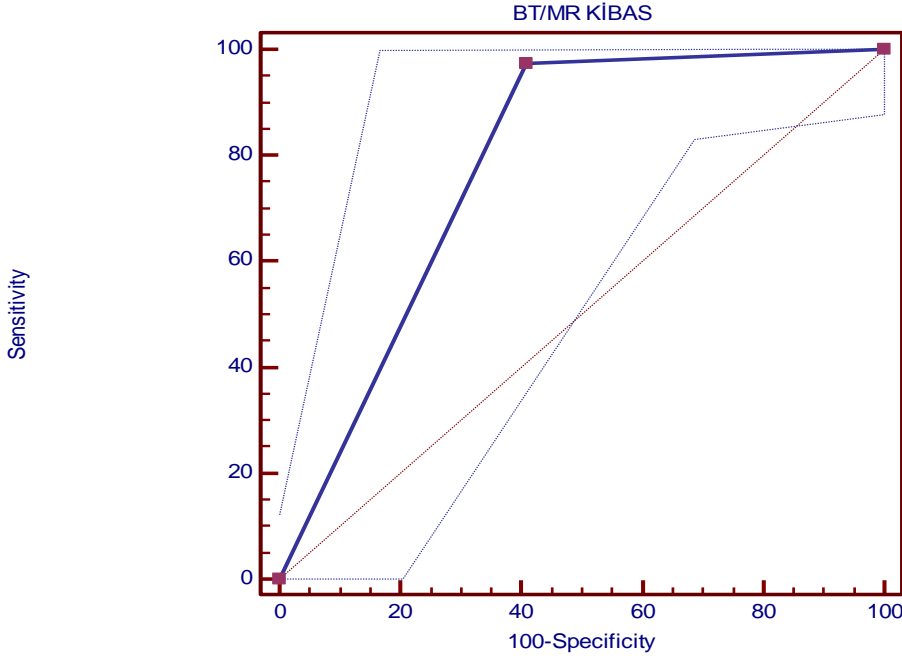
BT veya MR'da kafa içi basınç artışı bulgusu ve optik sinir USG bulguları için yapılan çalışmada ROC eğrisi altında kalan alan 0,783 (%95 CI: 0,658-0,878) olarak hesaplanmış ve tanıda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (AUC: 0,5; p=0,001) (Tablo 6, Grafik 2).

Tablo 6:

BT/MR da KİBA bulgusunun optik sinir USG (Cut-off: 5,0 mm) ile duyarlılığına yönelik istatistiksel hesaplamalar

		95 % CI
Duyarlılık (Sensitivity)	97,4	86,5-99,9
Özgüllük (Specificity)	59,1	36,4-79,3
Pozitif Prediktif Değer (+PV)	80,9	66,6-90,9
Negatif Prediktif Değer (-PV)	92,9	66,1-99,8
Pozitif Olabilirlik Oranı (+LR)	2,38	1,7-3,4
Negatif Olabilirlik Oranı (-LR)	0,043	0,006-0,3
ROC Eğrisi Altında Kalan Alan	0,783	0,658-0,878

Grafik 2: BT/MR bulgusu ve optik disk USG (Cut-off: 5,0 mm) sonuçları için çizilen ROC eğrisi



ROC eğrisi altında kalan alan geniştir, bu da anlamlılığını desteklemektedir. Bulgular kafa içi basınç artışını göstermekte optik disk ultrasonografisinin , BT ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu yönünde çıkmıştır. Kafa içi basınç artışını saptamada optik sinir USG % 97,4 sensitiviteye sahip olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre kafa içi basınç artışını dışlamada ,en az BT ve MR kadar kullanılabilir bir tanı aracı olarak bulunmuştur.

Tartışma:

Bu çalışmada, acil servise bilinç bulanıklığı ile gelen hastalarda; yatak başı olarak kullanılabilen, hızlı ve girişimsel olmayan yeni bir tanı aracı olarak optik sinir ultrasonografisinin tanısal değeri araştırılmıştır.

Bilinç bulanıklığı; kişinin kendinin ve çevresinin farkındalığının azalması veya tam olarak kaybolması olarak tanımlanabilir. Birçok hastalığa bağlı gelişmiş olabilecek bir sonuçtur. Bu sonuca neden olan hastalık bir enfeksiyon olabileceği gibi metabolik bir bozukluk da olabilir. Geniş bir yelpazeye sahip olan bu hastalıkların hızla acil serviste tanımlanabilmesi gerekmektedir. Bilinç bulanıklığına neden olan hastalıkların en sık nörolojik hastalıklar olduğu bilinmektedir.(14,15). Merkezi sinir sistemini etkileyen enfeksiyonlar, beyinde yer kaplayan oluşumlar (kitle, abse, kanama) ve iskemik inme en sık nedenlerdir. Bilinç bulanıklığına neden olan hastalıkların çoğunda kafa içi basınç değişiklikleri olmaktadır.

Çalışmamızda, bilinç bulanıklığı ile acil servise gelmiş ve ilk değerlendirmenin ardından, kafa içi basıncı hakkında bilgi sahibi olmak için optik sinir ultrasonografisi yapılmış olan hastalar değerlendirilmiştir.

Retrospektif olarak değerlendirilme yapıldığı için çalışmamızda ultrasonografinin ne kadar sürede yapıldığı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada; yatak başı optik sinir çapının ultrasonografi ile değerlendirilerek kafa içi basınç artışı hakkında bilgi edinilmesi için geçen süre yaklaşık olarak 2 dakika olarak bulunmuştur. Oldukça hızlı bir yöntemdir. (1,33-2,23 dakika) (9).

Optik sinir çapının, artmış kafa içi basınca bağlı olarak, beklenen değerinin üzerine çıkacağını destekleyen, daha önce yapılmış birçok çalışma mevcuttur. (5,9,10, 16- 31) Kafa içi basınç artışı nöroloji yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar için sık karşılaşılan bir problemdir.(32,33) Kafa içi basıncın ölçülmesi için yoğun bakım ünitelerinde kullanılan standart yöntemler vardır. Bu yöntemler girişimsel yöntemler olup, sürekli kafa içi basınç değişikliklerinin izlemine olanak sağlarlar.(34,35) Kafa içi basınç ölçümleri girişimsel yöntemler kullanılarak kesin olarak değerlendirilebilmektedir.(9,32,33) Girişimsel kafa içi basınç ölçümü yöntemleri; parankime yerleştirilen bir katater veya ventrikül içine yerleştirilen bir diren olabilir. Bu yöntemlerin kullanılabilmesi için beyin cerrahisi uzmanına ve uygun ekipmana ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca kanama ve pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda kullanılması uygun değildir. Yöntemin kendisi hem beyin kanaması, hem de parankimal yaralanma için riski arttırmaktadır. Ayrıca, enfeksiyon gelişimi riski de vardır. Üstelik, katater tıkanıklığı veya kataterin yerinden ayrılması da bu yöntemlerin kullanılabilirliğini kısıtlayan faktörlerdir.(5,9,34,35)

Kafa içi basınç değişikliklerini saptamak için kullanılacak, girişimsel olmayan bir yöntem geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır.(9,18,24) Girişimsel olmayan yöntemler olarak, transkraniyel doppler ultrasonografisi ile orta serebral arterin değerlendirilmesi ve böylece beyin kan dolaşımı hakkında bilgi edinilmesi araştırılmıştır. Ancak; kafa içi basınç artışı olan hastaların sadece %5 lik kısmında bu yöntem anatomik olarak kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.(36,37) Diğer girişimsel olmayan bir yöntem olarak; bilgisayarlı tomografi ile beyin görüntüleri incelenerek, kafa içi basınç artışı ile oluşabilecek değişiklikler belirlenmeye çalışılmıştır.(9,34,35) Bir çalışmada, ciddi kafa travması olan yoğun bakım ünitelerinde bulunan hastalar araştırılmıştır. Kafa içi basınç artışına ait BT bulguları tanımlanmıştır. (9)

Acil serviste bilinç bulanıklığına neden olan altta yatan hastalıkların hızlı bir şekilde tanı alabilmesi erken tedavi edilebilecek hastalıkların atlanmaması açısından önemlidir. Çalışmamızda, 61 tane bilinç bulanıklığı bulunan hasta vardır. Bu hastalarda beyinde kitle(n:3) ,akut iskemi (n:22), subaraknoid kanama (n:6) ve parankimal kanama(n:8) BT ve MR ile saptanmış son tanılardır. Metabolik hastalıklar(n:12) ve pulmoner hastalıklar (n:7) da bilinç bulanıklığı ile gelen 61 hastanın son tanıları arasındadır. 3 hasta acil servise bilinç bulanıklığı ile gelip arrest olmuştur. Ayrıca 61 hastanın BT ve MR tetkikleri incelendiğinde ; 47 tanesinde, serebral ödem (n:23), orta hat şifti (n:7), kitle (n:3) ve kanama (n:14) olmak üzere , kafa içi basınç artışına ilişkin bulgulara rastlanmıştır.

Son yıllarda acil servislere USG kullanımı konusunda gelişme kaydedilmiştir. Bu gelişme sadece teknolojik alandaki ilerlemeler nedeniyle değil,acil tıp uzmanlık eğitiminde USG eğitiminin önem kazanmasıyla da olmuştur.Acil tıp asistanları ve uzmanları yatak başı USG kullanımı ile ; kritik hasta değerlendirilmesi, travmalı hastanın karın içi kanama olup olmadığının değerlendirilmesi, ekokardiyografi v.b yapabilmektedirler. Son 20 yılda ultrasonografinin optik sinir çapı ölçümünde kullanımı geliştirilmektedir. Kafa içi basınç değişikliklerini göstermek için kullanılan diğer girişimsel olmayan yöntem de optik sinir ultrasonografisidir.(5,9,10,18-21) Yapılan bazı çalışmalarda kafa içi basınç artışı değişikliklerinin saptanmasında girişimsel yöntemler kadar başarılı bulunmuştur. (5,9,10,18-21)

Optik sinir merkezi sinir sisteminin bir parçası olup, etrafında dura mater ve subaraknoid boşluk bulunmaktadır. Bu nedenle serebral dolaşımdan ve kafa içi basınç değişikliklerinden direkt olarak etkilenmektedir.(38) Kafa içi basınç artışına bağlı papil ödemi gelişimi, saatler ve bazen günler içinde gerçekleşirken; optik sinir çapındaki artışlar saniyeler içerisinde gelişmeye başlamaktadır.(16,17) Bir çalışmada; travmatik beyin yaralanması ve travmasız beyin kanaması mevcut olan hastalarda, ultrasonografik optik disk çapı ölçümünün , kafa içi basınç artışı tanısında girişimsel olmayan, hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir.(19)

Yapılan bir çalışmada; kafa içi basınç artışına bağlı herhangi bir klinik yakınması olmayan ve kafa içi basınç değişiklikleri frontal parankimal katater ile girişimsel olarak takip edilen ,erişkin ciddi kafa travmalı hastaların ; yatak başı yapılan optik sinir ultrasonografileri karşılaştırılmıştır. Kafa içi basıncı 20 mmHg olduğunda, optik sinir çapının artmaya başladığı bulunmuştur.(9) Benzer bir çalışmadaki hastalık grupları; beyin kanaması olan hastalar, iskemik inme geçirmiş olan hastalar ve beyin kitlesi saptanmış olan hastalar olarak alınmıştır. Bu çalışmada optik sinir çapının USG ile ölçümü, girişimsel yöntemler kullanılarak ölçülen kafa içi basıncı ile karşılaştırılmıştır; kafa içi basıncı tanımda optik sinir USG için sensitivitesi %96, spesifisitesi %94 olarak bulunmuştur. Ayrıca, çalışmaya göre kafa içi basınç 20

mmHg' nin üzerine çıkmaya başladığında alınan ölçümlerle ortalama optik sinir çapı 4,8 mm olarak değerlendirilmiştir.(5,9,19) Erişkinlerde kafa içi basıncı artmaya başladığında elde edilen optik sinir çapı ölçümü verilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda optik sinir çapının sınır değeri ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir.(5,9,10,18,22,24) Bir çalışmada girişimsel yöntemlerle kafa içi basınç değişiklikleri takip edilirken, intratekal salin infüzyonu yapılarak basınç artışı meydana getirilerek, optik sinir çapının seri ölçümleri alınmıştır.(16)

Yapılan farklı çalışmalardaki optik sinir ölçüm sınır değerleri 4,8 ile 5,2 arasında değişmektedir. Çalışmalarda optik sinir çapı ölçümlerinin her iki göz için ayrı ayrı hesaplandığı görülmüştür. Bir çalışmada ;sağ optik sinir çapı ile sol optik sinir çapı ortalamaları karşılaştırılmıştır. Sağ-sol optik sinir çapları arasında ortalama 0,1-0,3 mm fark olduğu belirlenmiştir.(10) Bu çalışmaya göre kafa içi basınç artışı araştırılırken sadece tek bir taraftan optik sinir çapı ölçümü yapılmasının yeterli olabileceği bulunmuştur.

Çalışmamızda, her iki optik sinir çapının ayrı ayrı ölçülerek kaydedildiği veriler kullanılmıştır. Optik sinir çapı ölçümlerinin sağ ya da sol taraftan herhangi birinde sınır kabul edilen değer üzerinde olması, 'optik sinir çapı artışı var' olarak kabul edilerek istatistiksel analizler yapılmıştır. Tablolarda ölçüm değerlerinin sayısal verileri ayrıca belirtilmemiştir.

Kafa içi basınç artışına neden olabilecek çeşitli hastalık gruplarında, optik disk çapının ne olduğu net olarak ortaya konulamamakla birlikte,beklenen değer üzerinde olduğunu destekleyen literatür bilgisi mevcuttur.(9,10,16-18,22)

Çalışmamızda, bilinç bulanıklığına neden olan altta yatan hastalık tanıları ile ölçülen optik sinir çapı değerleri karşılaştırıldığında, optik sinir ölçümü sağ ve sol göz için ayrı ayrı kaydedilen değer, herhangi birinde 4,8 mm ve üzerinde ise optik sinir çapı artışı mevcut olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız sadece kafa içi basınç artışı şüphesi olan hasta grubunda yapılmamış olup, bilinç bulanıklığına neden olan metabolik ve pulmoner hastalıkları da kapsamaktadır. Yapılan istatistiksel analize göre, optik sinir USG ile optik sinir çapı 4.8 mm ve üzerinde ölçümleri bulunan hastaların bilinç bulanıklığına neden olan hastalıkların ayırıcı tanısı ile korelasyonu mevcut olmadığı görülmüştür. Optik sinir çapının 4.8 mm ve 5 mm arasında ölçüldüğü durumlarda kafa içi basınç artışı ile korelasyonu olmadığı görülmüştür. Ancak optik sinir çapının 5 mm ve üzerinde ölçüldüğü hastalarda kafa içi basınç artışı ile ilişkili BT ve/veya MR bulgularının anlamlı düzeyde bulunduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda bilinç bulanıklığı ile gelen 61 hastanın 47 tanesinde kafa içi basınç artışına ait bulgu saptanmıştır. Optik sinir çapı sağ ya da soldan birinde 5mm ve üzerinde ölçülen hastalarda kafa içi basınç artışı mevcut olarak kabul edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde kafa içi basınç artışının saptanmasında optik sinir USG un duyarlılığı % 97, özgüllüğü %59,1 olarak bulunmuş olup kafa içi basınç artışı tanısının konulmasında en az BT ve MR kadar kullanılabilir olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; ultrasonografi'nin dinamik bir yöntem olması ve kullanan hekimlerin deneyimlerine bağımlı olması. Kayıt sisteminin güvenilirliği, tek merkezli olması ve düşük hasta sayısı da bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Optik sinir ultrasonografisinin kafa içi basınç artışının saptanmasında kullanımının artması için gelecekte çok merkezli, daha fazla hasta sayısına sahip, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç:

Çalışmamızda, acil servise bilinç bulanıklığı ile gelen ve ilk değerlendirilmesinin ardından yatak başı optik sinir USG yapılmış ve kaydedilmiş olan hastalar alınmıştır. Bu hastalara tanı konulabilmesi için beyin BT ve /veya MR istenmiş olanlar araştırılmıştır.

İstatistiksel analizler doğrultusunda çalışmamız değerlendirildiğinde; kafa içi basınç artışının saptanmasında optik sinir USG yüksek oranda anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ayrıca bilinç bulanıklığı yapan nedenler ile optik sinir USG bulguları karşılaştırılmıştır. Ancak, son tanılarına göre yapılan analizler istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır.

Bilinç bulanıklığı olan hastalardaki optik USG kullanımının yeri ; kafa içi basınç artışına neden olan hastalıkları, olmayan hastalıklardan ayırt edebilmesi olarak saptanmıştır. Bu çalışmaya göre; optik sinir ultrasonografisi acil servislerde kafa içi basınç artışı olup -olmadığının saptanması için girişimsel olmayan bir tanı aracı olarak kullanılabilir olduğu saptanmıştır.

Kaynaklar:

1. American College of Emergency Physicians.ACEP .Emergency ultrasound guidelines-2001.Ann Emerg Med 2001;38:470-81.
2. American College of Emergency Physicians, Emergency Ultrasound Guidelines.Ann Emerg Med 2009;53:550-70
3. Blavis M.Bedside emergency department ultrasonography in the evaluation of ocular pathology.Acad EmergMed 2000;947-50
4. Harbison H,Shah S ,Noble V.Validation of ocular nevre sheath diameter measurements with ultrasound.Acad EmergMed 2006;13:s 198-b-199s-b
5. Kimberly HH,ShahS,Marill K,Noble V.Correlation of optik nevre sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure.AcadEmergMed 2008;15:201-4
6. Hall MK,Sabbaj A ,Spiro D,Meckler GD.Optic nevre sheath ultrasound for the evaluation of children with suspected ventriculo-peitoneal shunt failure.Ann Emerg Med 2009;54:s87-s88.
7. Le A,Hoehn ME,Smith ME,Spentzas T,Schlappy D,Pershad J.Bedside sonographic measurement of optic nevre sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children .AnnEmergMed 2009;53:785-91
8. Huff SJ.Alterd Mental Status And Coma.Tintinalli JE,Kelen GD,Stapczynski JS.Emergency Medicine 7 th ed.New York:McGraw-Hill Companies 2011;1135-42
9. Venkatakrishna R,Monique V,Jeffrey JF,Teresa LJ.Optic nerve ultrasound fort he detection of raised intracranial pressure.Neurocrit Care 2011;15:506-15.
10. Soldatos T, Karakistos D, Chatzimichail K, Papatthasiou M, Gouliamos A, Karabinis A. Optic nerve sonography in the diagnostic evaluation of adult brain injury. Crit Care. 2008;12(3):150.R67
11. Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski P. Elevated intracranial pressure detected by bedside emergency ultrasonography of the optic nerve sheath. Acad Emer Med.2003;10:376-81.
12. Blaivas M, Theodoro D, Sierzenski P. A study of bedside ocular ultrasonography in the emergency department. Acad Emer Med.2002;9:791-9.
13. Dewitz A. Soft tissue applications. In:Ma OJ, Mateer J, eds. *Emergency Ultrasound*. McGraw-Hill: New York,2003;385.
14. Young GB, Pigott SE. Neurobiological basis of consciousness. Arch Neurol 1999; 56: 153-7
15. Aminoff MJ. Training in neurology. Neurology 2008; 70: 1912-15.
16. Hansen HC, Helmke K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. J Neurosurg. 1997;87: 34-40.
17. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. Pediatr Radiol. 1996;26: 701-5.
18. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Kumar M, Gore MA. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. Intensive Care Med. 2007;33:1704-11.
19. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigue' B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. Intensive Care Med. 2008;34(11):2062-7.
20. Moretti R, Pizzi B. Optic nerve ultrasound for detection of intracranial hypertension in intracranial hemorrhage patients. J Neurosurg Anesthesiol. 2009;21(1):16-20.

21. Moretti R, Pizzi B, Cassini F, Vivaldi N. Reliability of optic nerve ultrasound for the evaluation of patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11:406-10.
22. Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, Saydjari C, Turner B, Foulkes MA, Jane JA, Marmarou A, Marshall LF, Young HF (1990) Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 73:688–98
23. Miller M, Pasquale M, Kurek S, et al. Initial head computed tomographic scan characteristics have a linear relationship with initial intracranial pressure after trauma. *J Trauma*. 2004;56: 967-73.
24. Rosenberg JB, Shiloh AL, Savel RH, Eisen LA. Non-invasive methods of estimating intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2011. doi:10.1007/s12028-011-9545-4.
25. Rajajee V, Thyagarajan P, Rajagopalan RE. Optic nerve ultrasonography for detection of raised intracranial pressure when invasive monitoring is unavailable. *Neurol India*. 2010;58(5):812-3.
26. Strumwasser A, Kwan RO, Yeung L, Mirafior E, Ereso A, Castro-Moure F, Patel A, Sadjadi J, Victorino GP. Sonographic optic nerve sheath diameter as an estimate of intracranial pressure in adult trauma. *J Surg Res*. 2011. doi:10.1016/j.jss.2011.03.009.
27. Craig DGN, Van der Most RN, Hayes PC, Lee A. Transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath diameter in acute liver failure. *J Hepatol*. 2010;52(Suppl 1): S321.
28. Jang TB, Casey RJ, Dyne P, Kaji A. The learning curve of resident physicians using emergency ultrasonography for obstructive uropathy. *Acad Emerg Med*. 2010;17(9):1024-7.
29. Garnt EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.
30. Hansen HC, Lagreze W, Krueger O, Helmke K. Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal pressure—an experimental ultrasound study. *Acta Ophthalmol*. 2011. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02159.x.
31. Copetti R, Cattarossi L. Optic nerve ultrasound: artifacts and real images. *Intensive Care Med* [On-line] 2009. doi:10.1007/s00134-009-1494-4.
32. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. AANS/CNS. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 6. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 2007;24(suppl):S37-44
33. Morgenstern LB, Hemphill JC III, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, Macdonald RL, Messe SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ, American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association \ American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41(9):2108-29.
34. Ngo QN, Ranger A, Singh RN, Kornecki A, Seabrook JA, Fraser DD. External ventricular drains in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(3):346-51.
35. Ross IB, Dhillon GS. Ventriculostomy-related cerebral hemorrhages after endovascular aneurysm treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(8):1528-31.
36. Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J: Transcranial Doppler Ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1988,68:745-51
37. Aaslid R, Huber P, Nornes H: A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology* 1986,28:11-6
38. Hayreh SS. Pathogenesis of oedema of the optic disc (papilloedema). *Br J Ophthalmol*. 1964;48:522–43

Presentation ID/Sunum No= 217

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Perkütan Kapama Yapılan Atriyal Septal Defekt Hastalarında Atriyal İleti Zamanlarının Değerlendirilmesi

Dr. Emre Aruğaslan¹ , Prof.Dr. Osman Bolca²

¹Ankara Şehir Hastanesi

²Dr Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Giriş: Atriyal septum morfolojisi uygun olduğunda perkütan kapama, atriyal septal defekt (ASD) hastalarında tercih edilen tedavidir. Atriyal elektromekanik gecikme (AEMG) süresi ASD hastalarında uzamıştır. Bu hasta grubunda uzamış AEMG supraventriküler taşikardilere zemin oluşturmaktadır. Çalışmamızda ASD hastalarında kapama işlemi öncesi ve sonrası AEMG değerlerini karşılaştırmayı hedefledik. Metod: Dışlanma kriterleri sonrasında başarılı perkütan kapama işlemi yapılan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Atriyal ileti zamanlarının ölçümü ve hastaların klinik değerlendirmeleri işlem öncesi ve sonrası 6. ayda yapıldı. EKG'de P dalgasının başlangıcından doku Doppler trasesinde geç diyastolik dalganın başlangıcına kadar geçen zaman aralığı PA aralığı olarak tanımlandı. PA aralıkları lateral (lateral PA) ve septal (septal PA) mitral anulusta ve lateral triküspid anulusta (PA triküspid) ölçüldü .Lateral PA ve septal PA ile septal PA ve triküspid PA arasındaki farklar sırasıyla sol ve sağ intra-atriyal EMG olarak isimlendirildi. Lateral PA ve triküspid PA arasındaki fark ise inter-atriyal EMG olarak tanımlandı. Sonuç: Perkütan kapama işlemi tüm hastalarda başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Tüm hastalarda sağ kalp boşlukları küçüldü ve fonksiyonel kapasite düzeldi. Kapama sonrası TAPSE (Triküspit kapak anüler planın apekse doğru sistolik hareketi) değerlerinde artış görüldü. 6 aylık takipte atriyal PA zamanları kısaldı. İşlem öncesi ve takipteki ileti süreleri sırasıyla sol-intra EMG için 12.8 ± 4.7 msn vs 11.5 ± 3.3 msn (p 0.07) ; sağ-intra EMG için 10.6 ± 4.7 msn vs 8.9 ± 3.4 msn(p:0.02); inter-atriyal EMG için 22.4 ± 7.6 msn vs 20.6 ± 5.7 (p:0.04) ölçüldü. Sonuç: Transkateter ASD kapama ile inter ve intra atriyal ileti zamanları kısalmıştır, kısalmış atriyal ileti zamanlarının ASD kapama hastalarındaki atriyal aritmi yükü üzerine azaltıcı etkisinin olabileceği öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Septal Defekt, Perkütan Kapama, Atriyal Electromekanik Gecikme

Assessment of Atrial Electromechanical Delay in Patients Undergoing Transcatheter Atrial Septal Defect Closure

Abstract

Background and Aim:Percutaneous closure is the treatment of choice when feasible morphology of atrial septum is present .Atrial electromechanical delay (AEMD) is prolonged in patients with atrial septal

defect(ASD). Higher electromechanical delay is associated with paroxysmal supraventricular tachycardia in ASD patients. We aim to compare pre and post closure AEMDs in secundum type ASD patients. Methods: After exclusion criteria 34 patients who underwent percutaneous atrial septal defect closure were prospectively enrolled in this study. Echocardiographic evaluation of atrial conduction times and clinical assessment were performed before intervention and at 6 months follow up. To assess atrial electromechanical coupling (PA), the time intervals from the onset of P wave on ECG to the beginning of late diastolic wave (A') at the septal (PA septal) and lateral (PA lateral) mitral annulus and lateral tricuspid annulus (PA tricuspid) were measured on Tissue Doppler Echocardiography . The differences between PA septal-PA lateral, PA septal-PA tricuspid, and PA lateral-PA tricuspid were defined as left intra-atrial, right intra-atrial, and interatrial EMD, respectively. Results :Percutaneous closure was performed successfully in all patients. All patients had decreased right heart dimensions and increased functional capacity. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) was improved after closure. Atrial conduction times were decreased at 6 months follow up. Pre-procedure and follow up measurements were 12.8 ± 4.7 msn vs 11.5 ± 3.3 msn (p 0.07) for left-intra EMD; 10.6 ± 4.7 msn vs 8.9 ± 3.4 msn(p:0.02) for right-intra EMD; 22.4 ± 7.6 msn vs 20.6 ± 5.7 (p:0.04) for interatrial EMD respectively. Conclusion: Transcatheter closure of ASD was associated with decreased intra and interatrial conduction times so shortened atrial conduction times may have positive effect on atrial arrhythmia burden in ASD closure patients.

Keywords: Atrial Septal Defect, Percutaneous Closure, Atrial Electromechanical Delay

Introduction

Secundum type atrial septal defect (ASD) is the most common congenital heart malformation in adults excluding bicuspid aortic valve (1). This defect can lead to complications such as right heart failure, supraventricular tachyarrhythmias, paradoxical embolism and Eisenmenger syndrome (2). Percutaneous closure is the treatment of choice when feasible morphology of atrial septum is present (3).

Atrial tachyarrhythmias may be detected at follow up with an incidence of 4 % after closure (4). Atrial Electromechanical Delay (AEMD) has been shown to be associated with development of paroxysmal atrial fibrillation (5). Atrial tachyarrhythmias are among complications of ASD due to atrial volume load. AEMDs were longer in ASD patients compared with control group (6).

The purpose of this study is to assess the effect of percutaneous closure of ASD on AEMD and the relationship of AEMD with development of post procedural arrhythmias.

Method

This prospective study included 34 adults (25 female, 9 male) patients with secundum type ASD who had undergone percutaneous closure between December 2012 and August 2013. Patients were evaluated by clinical, electrocardiographic, and echocardiographic examinations before closure and post procedure follow up at sixth month. Patients with permanent pacemakers, moderate to severe structural heart disease other than atrial septal defect, heart failure, cardiomyopathy, coronary artery disease, and any previous atrial fibrillation episode and conduction defects were excluded. Informed consent was obtained from all patients.

Echocardiography

All patients had undergone transthoracic and transesophageal echocardiographic examinations to assess the anatomical properties and the feasibility of the subject for percutaneous closure. Right heart dimensions and functions were determined according to recent guidelines. Doppler tissue echocardiography was performed using transducer frequencies between 3.5 and 4.0 MHz with a nyquist limit of 15 to 20 cm/sec. The monitor sweep speed was set at 50 to 100 mm/sec to optimize the spectral display of myocardial velocities. In the apical 4-chamber view, the pulsed-Doppler sample volume was subsequently placed at the level of left ventricular (LV) lateral mitral annulus, septal mitral annulus and right ventricular (RV) tricuspid annulus. The time interval from the onset of P-wave on surface ECG to the beginning of late diastolic wave (A-wave), which is called (PA) was defined as the electromechanical

delay. The difference between septal PA and RV PA was defined as right intra-AEMD (septal PA–RV PA), the difference between lateral PA and septal PA was defined as left intra-AEMD (lateral PA–septal PA), and the difference between lateral PA and RV PA (lateral PA–RV PA) was defined as inter-AEMD. At least three cycles were obtained and average measurements were used. All echocardiographic evaluations were performed by two investigators. Mean values of measurements of the two observers were taken.

Percutaneous closure of the atrial septal defect procedure

Indications of ASD closure were significant left to right shunt, presence of symptoms related to ASD and history of paradoxical embolism. All of the procedures have been performed with multiplane transesophageal echocardiography guidance. Cardi-o-Fix septal occluders (CSO, Starway Medical Technology Inc, Beijing, China) were used in all cases. Patients received dual antiplatelet therapy for 6 months.

Follow up of Arrhythmic Events

We had clinical, electrocardiographic and echocardiographic examinations at baseline and 6th month follow up. Twenty-hour rhythm monitoring was performed 6 months after the procedure and any supraventricular arrhythmias recorded were included in the analysis. Holter recordings were analysed for supraventricular tachycardia, atrial fibrillation episodes. In addition 12 leads ECGs were obtained when patients had palpitation to detect any arrhythmias.

Statistical analysis

Statistical analysis were performed using SPSS software 15.00 version. Categorical variables are expressed as numbers and percentages. We assessed continuous variables between groups with students T test. Categorical variables are compared by using chi square test. Pearson or Spearman correlation tests were used. P values less than 0.05 were considered significant.

Results

Patient demographics and procedure related data are shown in Table 1. Mean diameter of defect and device implanted were 18.1 ± 5.4 mm ; 22.1 ± 5.9 mm respectively. All procedures were successful and only 2 patients had hemodynamically insignificant residual shunts detected at post procedural first day which disappeared at 3 months and 6 months follow up respectively. No major complications (device migration, cardiac perforation, peripheral embolism, aortic regurgitation) related to the procedure was observed during the hospitalization and follow-up period. Right ventricle, atrial diameters decreased and pulmonary artery pressures and severity of tricuspid regurgitation significantly reduced after the procedure. PA septal, PA lateral and PA tricuspid left and right intra and inter AEMD durations decreased at 6 months follow up compared with preprocedural values: left intra atrial : 12.8 ± 4.7 msn , 11.5 ± 3.3 msn (p 0.07); right intra atrial : 10.6 ± 4.7 msn, 8.9 ± 3.4 p:0.02; inter atrial: 22.4 ± 7.6 msn, 20.6 ± 5.7 (p:0.04) (Table 2). In follow up period only one patient developed atrial fibrillation and 3 others experienced supraventricular tachycardias. There was no association between AEMD and development of these tachyarrhythmias.

Discussion

In this study we have shown that percutaneous closure of ASD resulted in reduced atrial electromechanical delay; but no association between this finding and development of atrial arrhythmias was found due to small patient population.

Atrial arrhythmias are important complications of percutaneous closure (7). It may be possible to predict these arrhythmias by means of non invasive tools such as electrocardiography and echocardiography. Electrocardiographic markers of atrial instability were also studied in atrial septal defect patients. P wave dispersion was increased compared to control group (8) and was found to decrease in post closure period (9,10) ; but this ECG finding was not evaluated as predictor of post procedural tachycardia (11). So another non invasive and simple parameter , AEMD may be valuable in this setting.

It was demonstrated that left and right intra - and inter - AEMD durations were prolonged in patients with ASD compared with control group (6); but another study revealed no association (12). Inter AEMD and intra-left AEMD were found to be significantly prolonged in atrial septal aneurysm and these parameters were significantly higher in atrial arrhythmia subgroup (13) . In a study patients with atrial septal defect had increased inter AEMD and intraleft AEMD ; higher electromechanical delay was associated with paroxysmal supraventricular tachycardia. This study had a larger patient population compared to our study (14). Another study revealed that AEMD was decreased after closure of ASD (15) . Longer AEMDs were predictor of new atrial fibrillation episode including patients with hypertension , lone atrial fibrillation and mitral stenosis (16-18). So we could hypothesize that changes in AEMD may predict atrial arrhythmias after closure. Detection of these tachycardia is important because additional anticoagulation may be warranted due to increased ischemic embolism risk .

We have shown that electromechanical delay decreases after percutaneous closure. Possibly due to small sample size and short follow up we could not observe any relationship between AEMD changes and development of atrial arrhythmias. A study with larger sample size and longer follow up is need to clarify this issue.

Limitations

Although prospectively designed short follow up period and small number of patients enrolled in single center are major limitations.

References

1. Popelova J, Oechslin E, Kaemmerer H, Sutton M. Atrial Septal defect. In: Congenital Heart Disease in Adults. 2nd ed. Informa UK Ltd. 2008; 6-17
2. Webb G, Smallhorn J, Therrien J, Redington A. Congenital Heart Disease. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2012; 1426-28
3. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N et al; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Atrial septal defect: ESC guidelines for management of grown up congenital heart disease. Eur Heart Journal 2010 Dec 31(23):2915-57
4. Johnson JN, Marquardt ML, Ackerman MJ et al. Electrocardiographic changes and arrhythmia following percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale closure. Catheter Cardiovasc Interv 2011 August 1;78(2):254-61
5. Deniz A, Yavuz B, Aytemur K, Hayran M, Kose S, Okutucu S et al. Intra left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. Echocardiography 2009;26:779-84
6. Erturk M, Aslan M, Aksu HU, Akturk IF, Gul M, Uzun F et al. Evaluation of atrial electromechanic delay and left atrial mechanical functions in the patients with secundum type atrial septal defect. Echocardiography 2013;30:699-705.
7. Chessa M, Carminati M, Butera G. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1061-5
8. Ho TF, Chia EL, Yip WC et al. Analysis of P wave and p Wave dispersion in children with secundum atrial septal defect. Ann Noninvasive Electrocardiol 2001;6:305-309
9. Kaya MG, Baykan A, Doğan A et al. Intermediate term effects of transcatheter secundum atrial septal defect closure on cardiac remodelling in children and adults. Pediatr Cardiol 2010 may;31(4) :474-82

10. Grignani RT, Tolentino KM, Rajgor DD et al. Longitudinal evaluation of P wave dispersion and P wave maximum in children after transcatheter device closure of secundum atrial septal defect. *Pediatr Cardiol* 2015 Jun;36(5) :1050-6
11. Ozyilmaz I, Ozyilmaz S, Tola HT et al. Holter Electrocardiography Findings and P-Wave Dispersion in Pediatric Patients with Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;mar;19(2):174-81
12. Oflaz MB, Karapınar H, Küçükdurmaz Z et al . Is atrial electromechanical coupling delayed in patients with secundum type atrial septal defect ? *Echocardiography* 2013 Jul;30(6):706-11
13. Okutucu S, Evranos B, Aytemir K et al Relationship between atrial septal defect and atrial mechanical delay. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011 april;27(4):505-13
14. Russo V, Rago A, Di Meo F et al . Atrial Septal Aneurysms and Supraventricular Arrhythmias: The Role of Atrial Electromechanical Delay. *Echocardiography* 2015 Oct;32(10):1504-14
15. Aslan M, Erturk M, Turen S, Uzun F, Surgit O, Ozbay S et al. Effects of percutaneous closure of atrial septal defect on left atrial functions mechanical and conduction functions. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging*. 2014 Oct; 15(10):1117-24
16. Calık AN, Ozcan KS, Cagdas M et al. Electromechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography is associated with the frequency of attacks in patients with lone atrial fibrillation. *Cardiology J* 2014;21(2):138-43
17. Zhang X, Zeng W, Li Y et al. Evaluation of p wave dispersion and tissue Doppler imaging for predicting paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. *Heart Surgery Forum* 2018Feb22;21(1)
18. Candan O, Geçmen C, Kalaycı A et al. Left atrial electromechanical conduction time predicts atrial fibrillation in patients with mitral stenosis: a 5 year speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017 Oct33(10):1491-1501

Table 1. Patient and Procedure Characteristics

Male, n(%)	9 (26.4)
Age(years)	39.9±12.8
Hypertension,(%)	5 (14.7)
Hyperlipidemia, n(%)	1 (3)
Diabetes Mellitus, n(%)	4 (11.7)
Smoking, n(%)	3 (8.8)
Defect Size (mm)	18.1±5.4
Occluder size (mm)	22.1±5.9

Table 2. Echocardiographic Parameters

	Pre procedure (n=34)	Follow up (n=34)	P
RV Diastolik Diameter (mm)	46.6±4.7	38.4±3.6	0.01
RA-ML Diameter (mm)	43.6±4.4	37.7±4.5	0.01
RA-AB Diameter (mm)	53.4±5.4	44.7±5.1	0.01
TAPSE (mm)	25.5±3.5	29.2±2.6	0.01
EMD Lateral (msn)	77.9±9.1	65.5±8.9	0.01
EMD Septal (msn)	65.1±9.1	53.9±8.6	0.01
EMD Tricuspid (msn)	54.7±9.5	44.9±8.5	0.01
Left Intraatrial EMD(msn)	12.8±4.7	11.5±3.3	0.07
Right Intraatrial EMD(msn)	10.6±4.7	8.9±3.4	0.02
Interatrial EMD (msn)	22.4±7.6	20.6±5.7	0.04

AB: Apicobasal, EMD: Elektromechanical delay , ML: Mediolateral, RA-AB: Right atrial apicobasal, RA-ML: Right atrial mediolateral, RV: Right Ventricle, TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

Presentation ID/Sunum No= 220

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Karvedilol İntoksikasyonu: Olgu Sunumu

Exp. Dr. Berkay Küçük¹

¹Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

Özet

Karvedilol intoksikasyonları kardiyovasküler kollaps bulguları geliştirerek hayatı tehdit edebilir. Kırk iki yaşında erkek hasta özkıyım amaçlı yüksek doz karvedilol aldıktan sonra acil servise getirildi. Yoğun bakıma kabul edilen hastaya intravenöz sıvı ve yüksek doz inotropik ajan uygulandı. Destek tedavisine rağmen kardiyovasküler kollaps tablosu düzelmedi. Tedavisine glukagon eklendikten sonra hemodinamik stabilite sağlandı. Takiplerinde inotropik ajan ve glukagon desteği azaltılarak kesilen hasta 5.gün şifa ile taburcu edildi. Karvedilol intoksikasyonları hayati risk taşıması nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidirler. Destek tedavi öncelikli olup, kalp hızı ve kalbin kasılma fonksiyonunun düzenlenmesi temel amaçtır. İnotropik ajanlar ve glukagon tedavide önceliklidir. Biz de bu olgu ile hayati tehlike yaratabilen bu intoksikasyonlara dikkat çekmek ve destekleyici tedavinin zaman kaybedilmeden başlanılmasını; destek tedavi yeterli olmadığında başka medikal ve girişimsel tedavilerin akılda bulundurulması gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Karvedilol, Beta Bloker, İntoksikasyon, Glukagon

Carvedilol Intoxication: Case Report

Abstract

Carvedilol intoxications can be life threatening by developing signs of cardiovascular collapse. Forty two year old male patient was brought to the emergency room after taking high dose carvedilol for suicide purposes. Intravenous fluid and high dose inotropic agent were administered to the patient who was admitted to intensive care unit. Despite supportive treatment, the picture of cardiovascular collapse did not improve. Hemodynamic stability was achieved after glucagon was added to the treatment. The patient, whose inotropic agent and glucagon support was reduced during the follow-up, was discontinued on the 5th day and was discharged with full recovery. Carvedilol intoxications should be followed up in intensive care units because they are life-threatening. Supportive treatment is a priority, and the regulation of heart rate and contractile function of the heart is the main goal. Inotropic agents and glucagon take priority in treatment. With this case, we draw attention to these life-threatening intoxications and initiating supportive treatment without delay; We wanted to emphasize that other medical and interventional treatments should be kept in mind when supportive treatment is not sufficient.

Keywords: Carvedilol, Beta Blocker, Intoxication, Glucagon

Giriş

Karvedilol, non-selektif beta-adrenoreseptör antogonisti ve α_1 adrenoreseptör antogonisti olan bir ilaçtır(1). Özellikle hipertansiyon, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü sonrasında kullanımında olumlu sonuçları kanıtlanmıştır(2). Bu olumlu etkilerinin yanında istemli özkıyım amaçlı ya da yanlışlıkla kullanımı sonucunda başta bradikardi ve hipotansiyon gibi kardiyak etkilerinin yanı sıra nöbet, koma hatta ölüm gibi sonuçlarla karşılaşılabilir. Destekleyici tedavi öncelikli olup, solunumun kontrolü ile kalp hızı ve kalbin kasılma fonksiyonunun düzenlenmesi öncelikli amaçtır(3). Biz de özkıyım amaçlı yüksek doz karvedilol alımı sonrasında yoğun bakımda takip ettiğimiz hastamızı sunmayı amaçladık.

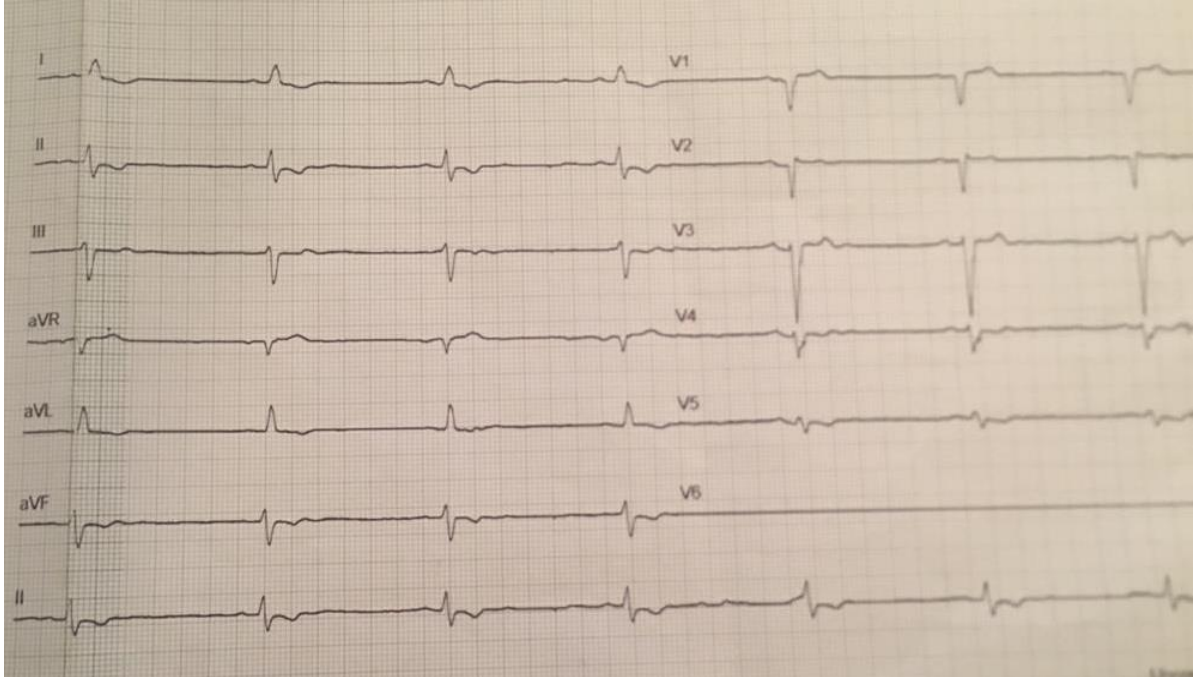
Olgu

Kırk iki yaşında, bilinen ek hastalığı olmayan erkek hasta özkıyım amaçlı 60 adet karvedilol(Carvexal 25 mg tb, toplamda 1500 mg) içtikten yaklaşık 3 saat sonra baş dönmesi ve halsizlik şikayetleriyle hastanemiz acil servisine yakınları tarafından getirilmiştir. Acil serviste mide lavajı ya da aktif kömür uygulaması yapılmamıştır. Hasta monitörize edildikten sonra fizik muayenesi yapılmış ve laboratuvar tetkikleri gönderilmiştir. Bradikardik ve hipotansif seyreden hastaya 1mg atropin uygulandıktan sonra, 5 mcg/kg/dk dopamin infüzyonu başlanarak yoğun bakıma kabulü yapılmıştır. Hastanın acil servisteki kabul ve yoğun bakım takibine ait fizik muayene ve tedavi çizelgesi **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Yoğun bakıma kabulünde solunum sayısı 16/dk, 2 lt/dk nazal kanül ile oksijen saturasyonu 95 idi. Kan basıncı 86/48 mmhg ve kalp hızı 44 idi. Çekilen Ekg, sinüs bradikardisiydi.(**Resim 1**). PR:0,16 saniye, QTc:0,366 saniye tespit edildi. Kan gazında pH: 7,357 pCO₂:46 pO₂:88 HCO₃:25,2 laktat:1,56 mmol/L idi. Tam kan sayımında lökosit 6280/mm³, hemoglobin 11,7 g/dL, trombosit 232000/mm³. Biyokimyasal incelemede kan glukoz düzeyi 102 mg/dL ve diğer parametreler normal sınırlar içinde idi. Hastaya sağ internal juguler venden santral venöz katater ve sağ radyal arterden arter katateri takıldı. Bradikardik ve hipotansif olan hastaya 1500 ml %0.9 sodyum klorür intravenöz yükleme yapıldı. Dopamin dozu 10 mcg/kg/dk ya çıkılan hastada bradikardinin devam etmesi üzerine 5mg subkutan glukagon yapıldıktan sonra 5 mg/saatten glukagon infüzyonu başlandı. Kan şekeri takibi yapıldı. Hastanın bulantı-kusması olması üzerine glukagon infüzyonu durduruldu. Bradikardisi devam eden hastaya 1mg atropin uygulandı. Hasta kardiyolojiye konsulte edildi. Hastada pacemaker endikasyonu bulunmadığı belirtildi. Hastaya dopamin infüzyonunun yanına tekrar glukagon infüzyonu eklendi. Nabızlarında yükselme görülen ve kan basıncı yükselen hastada dopamin dozu azaltıldı. 3.gün glukagon infüzyonu durdurulan hastada dopamin dozu da 2 mcg/kg/dk ya kadar azaltıldı. 4.gün dopamin infüzyonu da durdurulan hastada ek sorun yaşanmadı. Kalp hızı 50'nin üstünde seyreden hasta iç hastalıkları, kardiyoloji ve psikiyatri kliniklerinin de önerileri alınarak 5.gün şifa ile taburcu edildi.

Tablo 1: Hastanın acil servisteki kabul ve yoğun bakım takibine ait fizik muayene ve tedavi çizelgesi

Zaman	Kalp Hızı/dk(en az – en çok)	Kan Basıncı (mmHg)(en az –en çok)	Kan şekeri (mg/dL)	Glaskow Koma Skalsı	Glukagon (mg)	Dopamin (mcg/kg/dk)	Atropin (mg)
Acil kabul	38	92/36	164	15	-	5	1
Yoğun Bakım(YB) kabul	44	86/48	102	15	-	5	-
YB 0-24 saat	42-54	81/43 121/68	148	15	5	10	1
YB 24-48 saat	46-64	94/44 134/72	174	15	5	10	-
YB 48-72 saat	40-68	108/58 124/62	158	15	5	5	-
YB 72-96 saat	52-70	105/61 122/68	128	15	-	2	-
Taburculukta	62	117/69	136	15	-	-	-

Resim 1: Hastanın yoğun bakıma kabul EKG’si



Tartışma

Karvedilol, β_1 , β_2 ve α_1 adrenerjik reseptörü etkileyen beta-bloker ilaçtır(1). Karvedilol, sempatik aktiviteyi bloke etmesi ve vazodilatör etkisi sayesinde artmış periferik vasküler direnci azaltarak kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır(4). Karvedilol orta düzey lipid çözünürlüğüne sahip bir beta-bloker olup, yarılanma ömrü 7-10 saattir(5). Ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilir ve yaklaşık 1-2 saat içinde en yüksek plazma seviyesine ulaşır(6).

Karvedilol intoksikasyonları istemli özkıyım şeklinde ya da yanlışlıkla kullanım şeklinde olmaktadır. Kanıta dayalı çalışmalar, yetişkinler için en düşük toksik oral karvedilol dozunun 1050 mg olduğunu göstermektedir. Maksimum tek terapötik doz tipik olarak 50 mg olarak önerilmektedir(7). Bizim olgumuzda 60 adet karvedilol (Carvexal 25 mg tb, toplamda 1500 mg) alımı mevcut olup, toksik dozun oldukça üstündedir. Karvedilol intoksikasyonlarında beta reseptör blokajına bağlı olarak kalp hızı, kalp kası kasılabilirliği ve kan basıncı azalması görülmektedir. Bradikardi ve hipotansiyon en sık görülen belirtiler olmakla beraber aritmi, nöbet, şok gibi ciddi durumlar da görülebilmektedir(8). Bizim olgumuzda da bradikardi ve hipotansiyon ön plandaydı. Hastamızın çekilen EKG'sinde sinüs bradikardisi mevcut olup, AV blok saptanmadı.

Karvedilol intoksikasyonlarında destekleyici tedavi öncelikli olup, solunumun kontrolü ile kalp hızı ve kalbin kasılma fonksiyonunun düzenlenmesi öncelikli amaçtır(3). Hastaların ilk başvurusunda aktif kömür, gastrik lavaj, tüm bağırsak irrigasyonu önerilmekle birlikte olgumuzun acile başvurusu 3 saati bulunduğu için bu işlemler uygulanamamıştır. Hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps tedavisinde ise sıvı, atropin, vazopresör ve ya inotropik ajanlar, glukagon, yüksek doz insülin ve öglisemi tedavisi ve intravenöz lipit infüzyonu gibi tedaviler uygulanmaktadır(9). Olgumuzda intravenöz sıvı ve dopamin infüzyonuna rağmen hipotansiyon ve bradikardi devam etmiş olup, hastaya glukagon infüzyonu başlanmıştır. Kalp hızı yükselen hastada bulantı-kusma görülmesi üzerine glukagon infüzyonuna ara verilmiş olup, atropin uygulanmıştır. Kardiyoloji tarafından pacemaker endikasyonu konulmayan hastaya tekrar glukagon infüzyonu başlanmıştır. Takiplerinde kalp atım hızı ve kan basıncı yükselen hastada üçüncü gün glukagon infüzyonu, dördüncü gün de dopamin infüzyonları durdurulmuş olup, kardiyoloji ve psikiyatri önerileri alınarak beşinci gün şifa ile taburcu edilmiştir. İnotropik ajan ve glukagon tedavisine yanıt alınan hastamızda yüksek doz insülin ve öglisemi tedavisi ile intravenöz lipit infüzyonu tedavileri kullanılmamıştır. Glukagon, katekolaminlere benzer şekilde adenil siklazı uyararak miyokardiyum üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiler gösterir(10). Glukagon 3-5 mg dozunda intravenöz uygulandıktan sonra 2-5 mg/saat (en fazla 10 mg/saat) infüzyon şeklinde uygulanabilir(10). Farmakolojik olmayan tedaviler arasında kalp pili, ekstrakorporeal dolaşım desteği ve aortik balon pompası düşünülebilir(11).

Sonuç

Karvedilol intoksikasyonları hayatı tehdit edebilir. Semptomu olan, özellikle de kardiyovasküler kollaps bulguları olan hastalar; bulgular kaybolana kadar monitörizasyon eşliğinde ve yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Tedavide inotropik ajanlar ve glukagon öncelikli düşünülmelidir. Destek tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda hiperinsülinemik öglisemi tedavisi ve intravenöz lipit infüzyonu akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Dargie HJ. Effect of karvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
2. Keating GM, Jarvis B. Karvedilol: A review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 2003; 63: 1697-741.
3. Lee J. Glucagon use in symptomatic beta blocker overdose. *Emerg Med J* 2004; 21: 7555.
4. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: Principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 39-52.
5. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004; 47:11-33.
6. Dunn CJ, Lea AP, Wagstaff AJ. Karvedilol: A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs* 1997; 54: 161-85.
7. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA *et al* beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin. Toxicol. (Phila)* 2005; 43: 131-46.
8. Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 2755.

9. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 81:453-61.
10. Kerns W 2nd. Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2007; 25: 309–31
11. Koschny R, Lutz M, Seckinger J, Schwenger V, Stremmel W, Eisenbach C. Extracorporeal life support and plasmapheresis in a case of severe polyintoxication. *J. Emerg. Med.* 2014; 47: 527–31.

Presentation ID/Sunum No= 232

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Erzurum İli 65 Yaş Üzeri Alzheimer Demans Hastalarında Bilinçsel Bozukluğun İşlevsel Yönüyle Değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Ayfer Ertekin

Siirt Özel Hayat Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ayferteakin1976@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-4313-2826

Bu sözlü bildiri, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalında yapılan "Erzurum İl Merkezinde 65 Yaş ve Üzeri Alzheimer Hastalığı Prevalansının Araştırılması" adlı Tıpta Uzmanlık Tez çalışmasından türetilmiştir.

Özet

Giriş: Demans bellek bozukluğuna lisan, yönelim, praksi, soyut düşünme, problem çözme gibi bilişsel işlevlerden en az birinin eşlik etmesiyle iş ve/veya sosyal yaşamda fonksiyon kaybının ortaya çıkmasıdır. Alzheimer hastalığı, demansın en sık görülen tipidir. Tüm demans tiplerinin %50-60'ını oluşturur. Yaşla doğru orantılı olarak prevalans artmaktadır. 65 yaş ve üzeri için prevalans %10.3, 80 yaş ve üzeri için %47'dir(2). Demansta kognitif değerlendirmenin birincil amacı normal ya da yaşla özgü değişiklikler ile patolojik süreçlerin ayırt edilebilmesi; ikincil amacı ise kognitif bozukluğun niteliğinin belirlenmesi, belli bir tanıya ulaşılmasıdır. Demanslı hasta popülasyonuna uyarlanabilecek; kognitif, davranışsal, işlevsel alan içinden bir kısım özellikleri ölçen ve genellikle nicel bilgi sağlayan bir dizi değerlendirme aracı, yani ölçekler geliştirilmiştir. Söz konusu ölçekler, genel demans değerlendirme ölçekleri, kognitif tarama ölçekleri, genel ve özgül davranışsal ölçekler, günlük yaşam aktivitelerini (GYA) değerlendirme amaçlı işlevsel ölçekler, demans evrelendirme ölçekleri olarak sınıflandırılabilir. Bilinçsel tarama testleri, özellikle Alzheimer hastalığında (AH) kognitif yıkımın ağırlığını saptamak, yıkımın zaman içindeki ilerleme hızını ve ilaca cevabı izlemekte kullanılan kısa global kognitif muayene araçlarıdır (24). Bu tür birçok test geliştirilmişse de, uluslararası literatür de en fazla adı geçen ve yurdumuzda da yaygın olarak kullanılanların başında Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE), Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC), Kısa Mental Durum Testi (STMS) sayılabilir (24). Materyal ve Method: Haziran 2010 - Temmuz 2011 tarihleri arasında Erzurum il merkezinde yaşayan 65 yaş ve üzerindeki kişilerde örneklem hacmi 455 kişi üzerinden basit rastgele yöntemle kapı kapı dolaşmak suretiyle yüz yüze görüşme yöntemi uygulanarak yapıldı. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden kişilere sosyodemografik bilgileri ve risk faktörlerini sorgulayan anket yapıldı. Kognitif tarama testi olarak mini mental test(MMTE) uygulandı. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda eğitimsizlerde MMSE 19/20, eğitimlilerde MMSE 23/24 puan demans için eşik değer olarak kabul edildi. Katılımcıların SMMT'den aldıkları puanlara göre bilişsel bozulma tesbit edilen denekler tekrar değerlendirildi. Tanısında tereddüt edilen veya tetkik ihtiyacı duyulan bireyler nöroloji polikliniğine çağrıldı. Gerek görülen hastalara beyin MRG, EEG, nöropsikolojik testler ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Demans polikliniğinde DSM-IV kriterlerine göre Alzheimer tipi demans (American Psychiatric Association, 1994) tanısı kesinleştirildi. Minimental durum değerlendirilmesi: 60-80 yaşlar için 27 puan ve yukarısı normal sınır, 23-27 puanlar hafif kognitif etkilenme (HKE) ile denk düşmektedir. 23-24<demans ile uyumlu kabul edildi(4). Katılımcıların işlevsel fonksiyonu değerlendirme ölçeği; Günlük Yaşam Ölçeği(GYÖ):1-2 Normal, GYÖ:3 HKE'ye denk düşmektedir. 3 puan ve sonrası demans sınırlarında kabul edildi (8). *İstatistiksel*

analiz; verilerin analizi SPSS 20 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov Testi'yle analiz edildi. Bundan sonra tek değişkenli (univariate) analizler yapıldı. Bu analizlerde Ki Kare(x^2) test, Ki Kare Trend test, Fisher's Exact test, Student T testi kullanıldı. Değişkenlerin %95 Güven aralığında Odds oranları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p<0.05$ alındı. Sonuç: AH tanısı alan hasta sayısı 29 kişi, AH prevalansı ise %6,4 olarak hesaplandı. AH tanısı dışlanan denek sayısı ise 426 kişi (%93,6) idi. AH tanısı alan grubun yaş ortalaması $80,79\pm 9.147$ iken, sağlam grubun yaş ortalaması ise; 71.08 ± 6.122 idi. İki grup arasında yaş dağılımı açısından student-t testi ile yapılan istatistiki karşılaştırmada anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Yaş dağılımına göre işlevsellik değerlendirildiğinde;65-74 yaş grubunda her iki cins için GYÖ 'ne göre, ileri evre Alzheimer hastası yok iken, yaş grubu ilerledikçe 75yaş ve üzeri ileri evre Alzheimer hasta sayısında artış görüldü. 75-84 yaş grubunda ise orta evre Alzheimer hasta grubunda kadın hakimiyeti(14 kişi) vardı. 75-84, 85 yaş ve üzerine çıkıldıkça AH gelişme riski artmakta, hafif kognitif etkilenme oranında azalma görüldü ki bu da ileri yaşla beraber Alzheimer demans sıklığının arttığını göstermektedir. Bu çalışmada Erzurum ili 65 yaş üzeri Alzheimer Demans hastaların bilinçsel bozukluğun işlevsel yönüyle değerlendirilmesi amaçlandı.

Anahtar kelimeler: Demans, Alzheimer, Kognisyon, Günlük Yaşam Ölçeği

Giriş:

Alois Alzheimer, daha sonra kendi adı ile tanınacak olan bu hastalığı, 1907 yılında tanımlamıştır (1).Alzheimer hastalığı, demansın en sık görülen tipidir. Tüm demans tiplerinin %50-60'ını oluşturur. Yaşla doğru orantılı olarak prevalansı artmaktadır. 65 yaş ve üzeri için prevalansı %10,3, 80 yaş ve üzeri için %47'dir (2). Dünya Sağlık Teşkilatı raporuna göre 60 yaş üstü bireylerde dizabilite için geçirilen yılların %11,2'sinden sorumlu olduğu bildirilen demans; inmeler %9,5, kas iskelet sistemi hastalıkları %8.9, kardiyovasküler hastalıklar %5.0 ve tüm kanserlerden %2.4 daha yüksek bulunmuştur(3).60 yaşından sonra yapılan patolojik incelemelerde ventriküllerin progresif olarak büyüdüğü gösterilmiştir(3). Ventriküler sistem genişledikçe lateral ventriküllerin açıklarının yuvarlaklaştığı, 3 ventrikülün kalınlaştığı ve hipokampusun temporal hornları normal şekilde doldurmadığı görülür. Bu bulgular doğrultusunda ventrikül genişlemesi ve kortikal atrofının yaşlanmanın doğal seyrini göstermediği ve patolojik yaşlanmanın bir özelliği olduğu vurgulanmıştır (4). Nörofibriler yumaklar(NFY) bazı nöronların sitoplazmasında biriken fibröz proteinlerdir. Sıklıkla hipokampus ve parahipokampal girus, frontotemporal serebral korteks, hipotalamik nükleus, amigdala, Meynert bazal nükleusu, substansiya nigra, lokus seruleus ve rafe nükleusunda görülür (5). NFY, yaşın ilerlemesi ve özellikle Alzheimer hastalığının varlığında sayıca artar (6).NFY'lerin limbik sistemde birikip neokortekse geçmesi ve burada yaygınlaşmasının, normal yaşlanma - hafif kognitif bozukluk (Mild Cognitive Impairment=MCI) - demans devamlılığının patolojik karşılığı olduğu öne sürülmektedir (7).

Senil plaklar amiloid, dejenere nöron ve reaktif glia hücrelerinden oluşan heterojen strüktürlerdir (8). Alzheimer hastalığı olan hastaların damar duvarında amiloide yüksek oranda rastlanıldığı bilinmektedir(9). Damarların yanısıra leptomeninkslerin kendilerinin de normal yaşlı bireyler ve Alzheimer hastalarında yüksek oranda amiloid içerdiği bilinmektedir (10). Erken demansı olan olguların beyin dokuları ve BOS'unda artmış Amiloid $\beta 42$ ve Amiloid β oligomerleri bulunur ve bu düzeyler kognitif azalma ile koreledir (11,12).

Demansa kognitif değerlendirmenin birincil amacı normal ya da yaşla özgü değişiklikler ile patolojik süreçlerin ayırt edilebilmesi; ikincil amacı ise kognitif bozukluğun niteliğinin belirlenmesi, belli bir tanıya ulaşılmasıdır. Demanslı hasta popülasyonuna uyarlanabilecek, kognitif, davranışsal ve işlevsel alan içinden bir kısım özellikleri ölçen ölçekler geliştirilmiştir. Söz konusu ölçekler, genel demans değerlendirme ölçekleri, kognitif tarama ölçekleri(MMTE), genel ve özgül davranışsal ölçekler, günlük yaşam aktivitelerini değerlendirme amaçlı işlevsel ölçekler, demans evrelendirme ölçekleri olarak sınıflandırılabilir.

Bu çalışmada Erzurum ili 65 yaş üzeri Alzheimer hastalığı tanısı alan hastaların bilinçsel etkilenmenin günlük yaşam aktivitesine göre değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal ve method

Bu çalışma Haziran 2010 - Temmuz 2011 tarihleri arasında Erzurum il merkezinde yaşayan 65 yaş ve üzerindeki kişilerde gerçekleştirilmiştir. Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü onayı ile Sağlık Müdürlüğüne bağlı olan il merkezindeki aile hekimlerinin nüfus kayıtları kullanılarak yapıldı. Erzurum il merkezinde yaşayan 65 yaş ve üzeri kişilerin evrenini temsil edecek örnekleme alınacak kişi sayısını saptamak için Minimum Örneklem Büyüklüğü formülü kullanıldı. Örneklem hacmi belirlenirken Alzheimer hastalığı prevalansı (p) %5 d = 2 alındı ve %95 güven aralığında, $n=Nt2p.q/d2(N-1)+t2pq$ formülü ile örneklem hacmi 455 olarak hesaplandı. Basit rastgele yöntemle 30 hekim seçildi ve aile hekimlerinin her birisi bir küme kabul edildi. Her bir kümede 14-15 kişiye ulaşıncaya kadar, kapı kapı dolaşmak suretiyle yüz yüze görüşme yöntemi uygulanarak yapıldı. Görüşme öncesinde çalışmanın amacı kişilere teker teker anlatıldı, gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden kişilere sosyodemografik bilgileri ve risk faktörlerini sorgulayan anket yapıldı. Kognitif tarama testi olarak minimental test(MMTE) uygulandı. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda eğitimsizlerde MMSE 19/20, eğitimlilerde MMSE 23/24 puan demans için eşik değer olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan katılımcılardan 5 yıl ve üstü eğitim düzeyi olanlara eğitimliler için SMMT uygulanırken; okur-yazar olmayan, okur-yazar olan fakat 5 yıldan daha az eğitim süresine sahip olanlara eğitimsizler için SMMT uygulandı. Test puanlamaları 30 puan üzerinden değerlendirildi. En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekan oryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel-mekansal işlevleri ölçen maddelerden oluşur(13). Murden ve arkadaşları, 8 yıl ve üstündeki eğitim grubunda, 23/24 eşik değerinde Murden ve arkadaşları, 8 yıl ve üstündeki eğitim grubunda, 23/24 eşik değerinde duyarlılığı %93, özgüllüğü %100, 8 yıl ve altı eğitim grubunda,17/18 eşik değerinde duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %100 saptamışlardır (5). Katılımcıların SMMT'den aldıkları puanlara göre bilişsel bozulma tesbit edilen denekler tekrar değerlendirildi. Minimental durum değerlendirilmesi: 60-80 yaşlar için 27 puan ve yukarısı normal sınır, 23-27 puanlar hafif kognitif etkilenme (HKE) ile denk düşmektedir. 23-24<demans ile uyumludur(4).İşlevsel fonksiyonu değerlendirme ölçeği; GYÖ:1-2 Normal, 3 HKE'ye denk düşmektedir. 3 puan ve sonrası demans sınırlarında kabul edildi (8).

Hasta, hasta yakınları tarafından alınan öykü derinleştirildi. Fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Alzheimer hastalığı tanısı için DSM-IV tanı kriterleri kullanıldı. Tanısında tereddüt edilen veya tetkik ihtiyacı duyulan bireyler nöroloji polikliniğine çağrıldı. Gerek görülen hastalara beyin MRG, EEG, nöropsikolojik testler ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Demans polikliniğinde **DSM-IV kriterlerine göre Alzheimer tipi demans (American PsychiatricAssociation, 1994)** tanısı kesinleştirildi.

DSM-IV kriterleri(American PsychiatricAssociation, 1994):

A. Birden çok alanda kognitif kayıp gelişimi

(1) Hafıza bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması)

(2) Aşağıdakilerden en az bir tanesi

Afazi (dil bozukluğu)

Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma)

Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesnelere tanımakta zorluk)

Yürütücü fonksiyonlarda bozulma (Planlama, organizasyon, soyutlama gibi.)

B.Sosyal ve mesleki işlevlerde bozulma ve daha önceki işlev seviyesine göre anlamlı gerilemeye yol açan kognitif kayıp

C.Sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici kognitif ve fonksiyonel gerileme ile giden bir seyir

D.A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıdaki sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir(sistemik, metabolik, iatrojenik, nörolojik, psikiyatrik)

E.Bozukluk deliryum seyri dışında ortaya çıkmıştır.

F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

DSM-IV'de demans tanı kriterlerine göre, kognitif kayba sosyal ve mesleki fonksiyon kaybının eşlik etmesi gerekir.

Özellikle eğitim düzeyi düşük toplumlarda kognitif testlerin demans tanısı koyma da yetersiz olabileceği düşünülmektedir. Örneğin vakalarda işlevsel kayıp olmadan kognitif test puanlarında düşüklük olabilir. Bu nedenle tüm olgularda **Global Yıkım Ölçeği** (GYÖ)'ne göre işlevsel bozulma da değerlendirildi. GYÖ; normal yaşlanmadan, şiddetli demansa kadar olan spektrum boyunca bilişsel ve işlevsel kapasite boyutunu derecelendirilmesine yönelik yedi aşamalı bir sınıflama aracıdır

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 20 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov Testi'yle analiz edildi. Bundan sonra tek değişkenli (univariate) analizler yapıldı. Bu analizlerde Ki Kare(χ^2) test, Ki Kare Trend test, Fisher's Exact test, Student T testi kullanıldı. Değişkenlerin %95 Güven aralığında Odds oranları ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p<0.05$ alındı.

Sonuçlar

Erzurum il merkezinde yaşayan ve çalışma grubunu oluşturan 455 kişiye ulaşıldı. Katılımcıların 225'i kadın (%49.5) , 230'u (%50.5) erkek idi. 65-74 yaş aralığında toplam 323 kişi (%71.0), 75-84 yaş aralığında 109 kişi (%24.0), 85 yaş ve üzeri ise 23(%5.1) kişiden oluşmaktaydı. 65-74 yaş grubunda; kadın 3 kişi(%2.0), erkek 2 kişi(%1.2), 75-84 yaş grubunda kadın 14 kişi (%23.3), erkek 4 kişi (%8.2), 85 yaş ve üzerinde ise kadın 4 kişi (%38.6), erkek 2 kişi (%22.2) idi. (Tablo1-2). Katılımcıların yaş ortalaması 71.70 ± 6.77 idi. Buna göre Alzheimer hastalığı (AH) alan hasta sayısı 29 kişi, AH prevelans ise %6.4 olarak hesaplandı. AH tanısı dışlanan denek sayısı ise 426 kişi (%93.6) idi. Alzheimer hastalığı (AH) tanısı alan grubun yaş ortalaması $80,79 \pm 9.147$ iken, sağlam grubun yaş ortalaması ise; 71.08 ± 6.122 idi. İki grup arasında yaş dağılımı açısından student-t testi ile yapılan istatistiki karşılaştırmada anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$) .

		yaşgrup					
		65-74		65-74		65-74	
		kadı n	kadı n	kadı n	kadı n	k adı n	ka dı n
Alzhei mer	v ar	2,0%	1,2%	23,3 %	8,2%	2 8,6 %	2 2,2%
	y ok	98,0 %	98,8 %	76,7 %	91,8 %	7 1,4 %	7 7,8%

Tablo 1. AH'nın yaş grupları ve cinsiyet durumuna göre % dağılımı

		Kadın n	Erkek n	total n
Yaş Grupları	65-74	151	172	323
	75-84	60	49	109
	85 ve +	14	9	23
Total n		225	230	455

Tablo 2. 65 yaş ve üzeri katılımcıların yaş gruplarına göre sayısal dağılımı

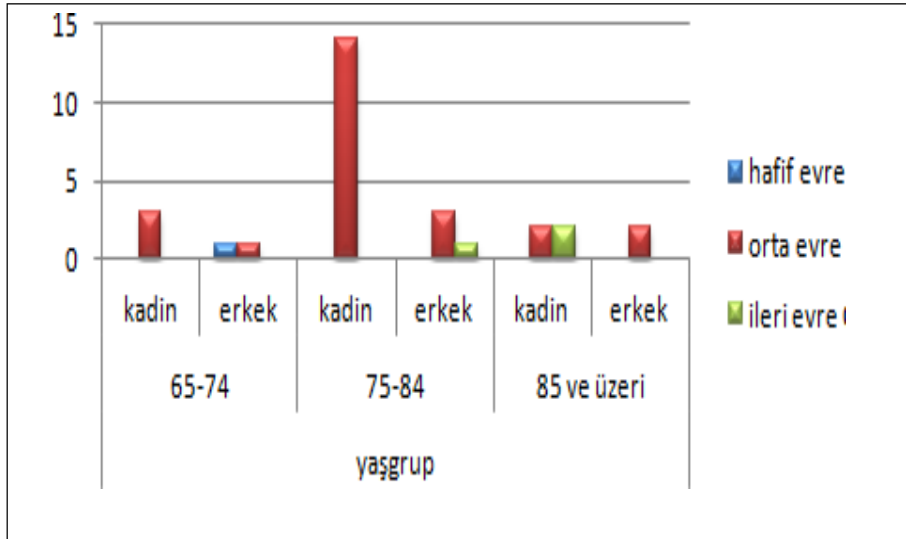
Katılımcıların bilişsel bozulma tesbit edilen denekler tablo 3 de gösterilmiştir

	Bilişsel bozukluklar			
	Yok		Var	
	sayı	%	sayı	%
Unutkanlık (amnezi)	250	54.9	205	45.1
Konuşma bozukluğu(afazi)	441	96.9	14	3.1
El becerilerinde bozulma(apraksi)	434	95.4	21	4.6
Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma	423	93.0	32	7.0
Algısal bozukluk(agnozi)	447	98.2	8	1.8
Hesap yapma yeteneğinde bozulma (akalkuli)	421	92.5	34	7.5
Yazma yeteneğinde bozulma (agrafi)	421	92.5	34	7.5
Okuma yeteneğinin kaybı (aleksi)	426	93.6	29	6.4
Muhakeme-Problemçözmede bozulma	427	93.8	28	6.2
Kişilik değişiklikleri	431	94.7	24	5.3
Uyumsuz-Tekrarlayıcı davranışlar	448	98.5	7	1.5
Yürüyüş bozukluğu	425	93.4	30	6.6
Hareket bozuklukları	416	91.4	39	8.6
Kişilerarası ilişkilerde azalma	444	97.6	11	2.4
Soyut düşünmede zayıflama	365	80.2	90	19.8
Duyusal oynamalar	444	97.8	10	2.2
İnkontinans	375	82.4	80	17.6

Tablo3. Katılımcılarda tesbit edilen bilişsel bozuklukların dağılımı

			Hafif evre (GYÖ4)	Orta evre (GYÖ5)	İleri evre (GYÖ6)
			n	n	n
Yaş Grup	65-74	kadin	0	3	0
		erkek	1	1	0
	75-84	kadin	0	14	0
		erkek	0	3	1
	85 ve üzeri	kadin	0	2	2
		erkek	0	2	0

Tablo4. Alzheimer hastalarının yaş grupları ve cinsiyete göre Global Yıkım Ölçeği(GYÖ)



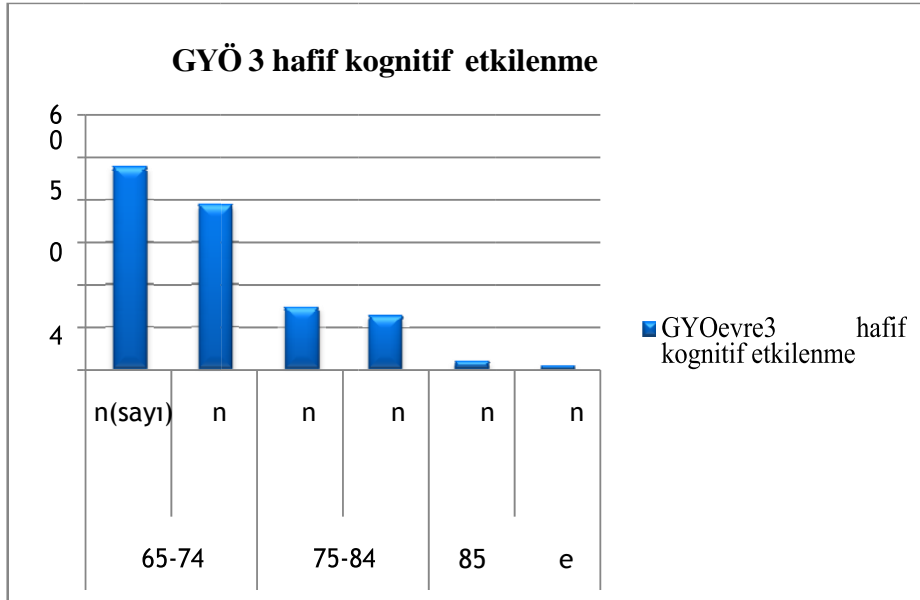
Şekil 1. Alzheimer hastalarının (AH) yaş grupları ve cinsiyete göre GYÖ evrelemlerinin sayısal dağılımı

Yukarıdaki tabloya göre Alzheimer hastalarını oluşturan katılımcıların dağılımı şu şekilde tesbit edilmiştir: 65-74 yaş aralığında; hafif evre: 1 erkek, kadın denek yok, orta evre: 3 kadın, 1 erkek, ileri evre de ise denek yok. 75-84 yaş grubunda; hafif evre: denek yok, orta evre: 14 kadın, 3 erkek, ileri evre: 3 erkek, kadın denek yok. 85 yaş ve üzeri; hafif evre: denek yok, orta evre: 2 kadın, 2 erkek, ileri evre denek sayısı ise 2 kadından oluşmakta idi (Tablo4). 75-84 yaş, 85 yaş ve üzeri gruplarda hafif evre(GYÖ4) Alzheimer hastası yok iken, 64-74 yaş grubunda 1 erkek hasta vardı. Yaş ilerledikçe orta(GYÖ5) ve ileri evre (GYÖ6) de Alzheimer hastası artmakta, 65-74 yaş grubunda ise olmadığı görülmektedir

65-74 yaş grubunda her iki cins için GYÖ 'ne göre, ileri evre Alzheimer hastası yok iken, yaş grubu ilerledikçe 75-84 ve 85 yaş üzeri ileri evre Alzheimer hasta sayısında artış görülmüştür. 75-84 yaş grubunda ise orta evre Alzheimer hasta grubunda kadın hakimiyeti (14 kişi) vardı. 75-84, 85 yaş ve üzerine çıkıldıkça AH gelişme riski artmakta, hafif kognitif etkilenme oranında azalma görülmektedir ki bu da ileri yaşla beraber Alzheimer demans sıklığının arttığını göstermektedir (Şekil1).

		65-74		75-84		85 ve üzeri	
		kadın	erkek	kadın	erkek	kadın	erkek
		n (sayı)	n	n	n	n	n
GYÖ	Hafif	48	39	15	13	2	1
evre3	Kognitif						
	Etkilenme						

Tablo 5. Katılımcıların yaş grupları ve cinsiyete göre Global yıkım ölçeği (GYÖ) 3 arasındaki sayısal dağılım



Şekil 2. Katılımcıların yaş grupları ve cinsiyete göre GYÖ (evre 3) arasındaki sayısal dağılım

Örneklem hacminde yaş gruplarına göre HKE yaygınlığı şu şekilde tesbit edilmiştir. Toplam 118 kişi (%25.9); 65-74 yaş grubu: 48 kadın (%40.6), 39 erkek (33.05) ; 75-84 yaş grubu: 15 kadın (%12.7),13 erkek (%11.01) ; 85 ve +: 2 (%1.6) kadın, 1 erkek (%0.8) idi (Tablo 5).

HKE'si olan deneklerde cinsiyet açısından tüm yaş gruplarında kadın hakimiyeti mevcuttu. Yaş ilerledikçe HKE oranının azalmakta olduğu demans oranının ise arttığı tesbit edilmiştir. GYÖ 1-2 grubundaki diğer katılımcılar ise normal olarak değerlendirildi (Şekil2).

Tartışma

Demans bellek bozukluğuna lisan, yönelim, praksi, soyut düşünme, problem çözme gibi bilişsel işlevlerden en az birinin eşlik etmesiyle iş ve/veya sosyal yaşamda fonksiyon kaybının ortaya çıkmasıdır. Kazanılmış entellektüel işlevsellikte düşüş vardır(14). Erken evre demans hastaları yeterli içgörüyü sahiptirler ve bellek kusurlarının farkındadır. Hafif ve orta derecedeki demans olguları normal yaşlılara göre daha fazla bellek yakınması getirirler (15,16). Kelime bulma güçlüğü ve yeni olaylara ilişkin bellek kusurları şiddetli demans gelişimi ile korele bulunmuştur(17).

Alzheimer hastalığı Avrupa ve Amerika' da en sık demans nedeni olarak değişik kliniko-patolojik serilerde tüm demansların %50-80'ini oluşturmaktadır. Standart tabanlı kriterler kullanılarak yapılan tüm halk tabanlı çalışmalarda insidansın yaşla birlikte katlanarak arttığı bildirilmektedir. Türkiye'de AH ile ilgili ileri yaşlı çalışmaları son derece azdır. Bugünkü kanıtlar Alzheimer hastalığına bağlı patolojik değişikliklerin klinik bulgular ortaya çıkmadan 15-20 yıl önce başladığına işaret etmektedir (18). Alzheimer Demans sadece hastanın bilişsel fonksiyonlarını bozmakla kalmaz, aynı zamanda bu bozuklukların davranışlara ve hastanın günlük yaşam aktivitelerine(GYA) yansması da söz konusudur (19,20).

Preseptomatik dönemde başka nedenlerle ölen ve otopsi yapılan kişilerin beyinlerinde yavaş ilerleyen Alzheimer hastalığına ait patolojik bir sürecin varlığı gösterilmiştir. Fakat bu dönemde mental veya davranışsal semptomlar, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve nöropsikolojik değerlendirmelerde bozukluk yoktur. **Preklinik dönemde** bellekte kolayca fark edilemeyen bozukluklar, ancak nöropsikolojik testlerle ortaya konabilir. Bu dönemde de günlük aktivitelerde bir bozukluk yoktur. Erken “şüpheli” Alzheimer hastalığı evresindeki kişilerde demansı akla getirecek işlevsel ve kognitif bozulmanın müphem bulguları ortaya çıkar. Bu kişiler hafif unutkanlık ve beraberindeki karar verme yeteneğinde, evdeki, işindeki ve toplumdaki etkinliklerinde hafif bozulma gösterirler (18).

Hafif Evre, yakın bellek bozukluğu ve yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlük önemli bir özelliktir. Eşyaların yerini karıştırmak, konuşmaların tekrarlanması, isim unutkanlıkları, soruların tekrar tekrar sorulması, alışveriş listesinin unutulması v.s. gibi güçlükler hastalığın bu evresinin genel özellikleridir. Yeni bir bilgi öğrenme kapasitesi çok kısıtlı hale gelmiştir. Yer-yön bulma güçlüğü çok belirgin evrede ki yakınmalar günlük yaşam aktivitelerini çok etkilese de bağımsızlık korunmuştur. Sosyal aktivitelere katılımda, kişisel bakımda sorun yaşanması beklenmez. Nöroloji muayene de patolojik bulgu saptanmaz. Mental muayenede belleğin kayıt fazı genellikle korunmuş, geri çağırma ve tanıma fazı bozulmuştur. Dikkat ve planlama, akıl yürütme bozukluğu şeklinde hafif yütütücü işlev bozukluğu yanısıra kelime bulma güçlüğü ile karakterize dil bozukluğu saptanabilir. Yakınmaların farkında olan bazı hastalarda reaktif depresyon gelişebilir (21).

Orta Evre, başlangıç belirtilerinin ağırlaşması ve günlük yaşam bağımsızlığın, çoğu işlevde kaybı sözkonusudur. Yeni bir bilgi öğrenme tamamen durmuştur. Var olan bilgiyi de, geriye dönük kronolojik seyirle, kaybolma sürdürmektedir. Ev dışında tek başlarına dolaşamazlar. Dışarı çıktıklarında kaybolmalar görülebilir. Alışveriş, parasal işleri çekip çevirmede ciddi sorunlar yaşanır. Giyinme-soyunma, elbise değiştirme, banyo yapma ya da zamanlamasına karar vermede, tuvalet gereksinimlerinin karşılanmasında ciddi yardım gerekir. Yemek yerken döküp saçma görülebilir. Dilsel işlevlerde bozulmalar, tutarlı bir sohbeti sürdürmeyi kılacak düzeye ulaşmıştır. Zaman oryantasyon bozuklukları, gece-gündüz ayırımının bozulması, hava kararmasının hemen ardından yatmaya gitme davranışı baş göstermiştir. Bu evrede psikiyatrik belirtiler ortaya çıkar. Ajitasyon, yerinde duramama, kendiliğinden ya da yemek yerken yahut banyo-tuvalet sırasında yardım ederken yardımcıya fiziksel müdahale, suçlayıcı davranışlar, şüphecilik başlıca belirtileridir (21).

İleri Evre, hastanın en temel günlük yaşam aktivitelerini dahi sürdürmeleri bir başkasının yardımını gerektirmektedir. Beslenme, giyinme tamamen bağımlı hale gelmiştir. Sosyal ortamlarda çıkarmakta da sorunlar olabilir. Zihinsel işlevler en alt düzeye iner; bellekte sadece parçacıklar kalmıştır. Yakın akrabalarını gördüğünde tanıyamaz. Hatta hasta aynada kendisini bile tanıyamayabilir. Konuşmaları

anlamsız kelimeler ya da sesler çıkarma düzeyindedir. Niyetlerini ifade etme de neredeyse olanaksızlaşır. Sfinkter kusuru belirgindir. Sıklıkla bezlenmeleri gerekir. Tekrarlayıcı, amaçsız motor davranışlar ortaya çıkabilir. Evrenin sonuna doğru hastalar yatağa bağımlı hale gelir. Fokal nörolojik muayene bulguları gelişebilir. Myokloni, refleks canlılığı, ekstrapiramidal bulgular, epileptik nöbetler bu evrede olağandır. Yatak yarası enfeksiyonları, akciğer embolisi veya enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, beslenme bozukluklarının, yarattığı komplikasyonlar başlıca ölüm nedenlerini oluşturur (21).

Nöropsikolojik testler bilişsel bozuklukları saptarlar ama davranış ve günlük yaşam aktivitesinde (GYA) ki problemlerin varlığı ve düzeyi konusunda çoğu zaman yeterli bir yol gösterici olamazlar. Halbuki davranış ve GYA ile ilgili sorunlar hasta ve yakınları için en büyük problemleri yaratan sorunlardır(22). Kognisyon, GYA ve davranışların tümünü birden değerlendiren global skalalar da mevcuttur. Bunlardan pratikte kullanılan Günümüzde en yaygın olarak kullanılanlar Global Gerileme (bozulma) Skalası (Global Deterioration Scale -GDS-)dır

GDS, özellikle normal yaşlanma, amnestik MCI, Alzheimer tipi demansa kadar uzanan ilerleyici bellek bozukluğunu derecelendirmeye uygun bir ölçektir. Bellek bozukluğu toplam 7 puanlık bir şiddet ölçeğinde derecelendirilir. Reisberg ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (23).

GDS1 bellek yakınması olmayan normal yaşlıya, GDS2 ise sübjektif bellek yakınmaları objektif olarak gösterilemeyen kaygılı yaşlıya karşılık gelir. GDS 3 bellek yakınmaları objektif olarak da gösterilen, GDS 4 bellek dışına da taşan sorunları olan hastaları karşılar. GDS 5'de orta evre demansa karşılık gelen işlevsel bozukluk örnekleri sıralanır. GDS 6 ve GDS 7 ise ağır evreye karşılık gelecek şekilde, önce ağır davranışsal sorunlar sergileyen, sonrasında da giderek yatağa bağlanan hastaları tanımlar. GDS3'ler genellikle hafif bilişsel bozulma (MCI) tanısı alan hastalar olmakla birlikte bunlar arasında çok erken evre AH'li hastalarda olabilir (24).

Sonuç:

Yaşlı nüfus büyüdükçe demans ve AH yaygınlığı artmaktadır. Bu artış genç nüfusun artışı ile orantısız olduğu için demans gelecek yıllarda büyük bir toplumsal ve ekonomik yük getirecektir. Araştırmacılar ve klinisyenler bilişsel sorunları erken tanıyıp demansın başlamasının geciktirip önleyecek tedavileri belirlemelidir. Güncel çalışmalar hafif kognitif bozukluğun AH'nın ve diğer demans hastalıklarının ilerlemesini yavaşlatacak ya da durduracak tedavilerin bulunması demansın güvenilir biyolojik belirteçlerinin belirlenmesine odaklanmıştır. Hızlı yaşlanan dünyada önemli bir sorun olan ve sağlık harcamalarının büyük kısmını kapsayan demansın erken tanınması ve tedavisi, ayrıca yaşlı bireylerin fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halinin sağlanması ve idamesi için son derece önemli bu sağlık problemine yönelik daha çok epidemiyolojik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1.İçelli. i. Demans ve Komorbid durumlar. Psikiyatri Dünyası 2001;5:49-54.
- 2.Koçer B. Demans Epidemiyolojisi. Demans Dizisi 1999;1:41-44.
- 3.Selekler K. Alzheimer Hastalığı'nın Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri ve Koruyucu Faktörleri. Türkiye Klinikleri J Neurol -Special Topics 2009;2(1):10-3.
- 3.Hubbard BM, Anderson JM. Age, senile demantia and ventriculer enlargement. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1986;44:631-635.
- 4.Golomb J, de Leon MJ, Kluger A ve ark. Hipocampal atrophy in normal aging association with recent memory impairment. Arch Neurol 1993;50:967-97.
- 5.Hirano A, Liena JF. Structures of neurons in the aging nervous system. Neurodegenerative Diseases, DB Calne (Ed), Philadelphia, WB Saunders 1994; s.3- 14.
- 6.Nazlıel B. Yaşlanma. Demans Dizisi 1999;1:5-11.
- 7.Gürvit H. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. In: Öge AE; eds. Nöroloji. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004: 367-415.

8. Dickson D. The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 321-339.
9. Vinters HV, Wang ZZ, Sector DL. Brain parenchymal and microvascular amyloid in Alzheimer's disease. *Brain Pathology* 1996;6:179-195.
10. Hamato T, Yoshimura M, Yamazaki T ve ark. Amyloid B-protein(AB) accumulation in the leptomeninges during aging and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*.1997; 56:922-932.
11. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, et al. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000; 283:1571.
12. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 2273.
13. Masliah E, Mallory M, Hansen L ve ark. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology* 1993;43:192-197.
14. Green RC. Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. *Clinical Neurology*, RJ Joynt (Ed), Lippincot-Raven, Philadelphia, 1995; s.1-83.
15. O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M ve ark. Memory complaints and impairment in normal, depressed and demented elderly persons identified in a community study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 224-227.
16. Schmand B, Jonker C, Hooijer C ve ark. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology* 1996;46:121-125.
17. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB ve ark.(1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44: 1427-1432.
18. Daffner KR, Scinto LFM. Alzheimer hastalığının erken tanısı. In: Scinto LFM, Daffner KR (eds). Çeviri editörü: Ertuş M. Alzheimer hastalığının erken tanısı. Totowa, New Jersey: Humana Yayıncılık, 2000; 1-27.
19. Gwyther L. Interventions to manage the loss of functional abilities. *Alzheimer Insights*, Special Ed, Basel, Gardiner-Caldwell Communications Ltd 1999; 5: 2-4.
20. Gauthier S. PDS: What, why and how? *Alzheimer Insights*, Special Ed, Basel, Gardiner-Caldwell Communications Ltd 1999; 5:12-13.
21. Şahin HA. Alzheimer hastalığının klinik belirtileri ve seyri. *Türkiye Klinikleri* 2009;2(1): 31-35.
22. Bingöl A. Demansta Tetkik Yöntemleri: *Demans Dizisi* 1999;3: 82-89.
23. Reisberg B, Ferris S, de Leon M, Crook T. The global deterioration scale for the assessment of primary progressive dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
24. Gürvit ve ark. Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler. *Archives of Neuropsychiatry* 2007; 44: 58-6.
25. Ertekin, A., Erzurum İl Merkezinde 65 Yaş Ve Üzeri Alzheimer Hastalığı Prevalansının Araştırılması, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Tıpta Uzmanlık Tezi 2012.

Presentation ID/Sunum No= 241

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kronik Böbrek Hastalığında Aterojenisite; Etkileyen Faktörler ve Asimetrik Dimetilarjininin Yeri

Dr.Öğr.Üyesi Seval Akpınar¹, Prof.Dr. Sedat Üstündağ²

¹Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Özet

Asimetrik dimetilarjininin kronik böbrek hastalığındaki (KBH) erken-hızlanmış ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda 32 sağlıklı birey ve 3-4 KBH olan 65 hastada asimetrik dimetilarjininin ateroskleroz gelişimindeki yeri araştırıldı. Sağlıklı kontrol grubuna göre hastalarımızda, ateroskleroz göstergesi olan karotis arter intima-media kalınlığı belirgin artmış ($p=0.0004$) bulundu. Hastalarımızda, intima media kalınlığı ile hasta yaşı ($r=0.619$; $p<0.001$), malondialdehit ($r=0.434$; $p=0.005$), C-reaktif protein ($r=0.482$; $p<0.003$), sistolik kan basıncı ($r=0.402$; $p=0.009$), bel/kalça oranı ($r=0.377$; $p=0.015$), diyastolik kan basıncı ($r=0.332$; $p=0.034$), asimetik dimetilarjinin ($r=0.320$; $p<0.041$), homosistein ($r=0.335$; $p=0.043$), ve üriner protein atılımı ($r=0.308$; $p=0.049$) pozitif; total nitrit/serum kreatinin oranı ($-r=0.415$; $p=0.011$) negatif doğrusal ilişkili bulundu. Çok değişkenli nedensellik ilişkisi araştırmasında sadece hasta yaşı ($p=0.00007$) ve plazma asimetrik dimetilarjinin düzeyinin ($p=0.03$) intima media kalınlığının bağımsız belirleyicileri olduğu; yaştaki her 1 yıl artışın intima media kalınlığını 0.011 mm, asimetrik dimetilarjinin düzeyindeki her 1 $\mu\text{mol/L}$ artışın intima media kalınlığını 0.336 mm artırdığı saptandı. Hastalarımızda, asimetrik dimetilarjinin düzeyleri E-selektin ($r=0.376$; $p=0.004$), C-reaktif protein ($r=0.335$; $p=0.012$), homosistein ($r=0.305$; $p=0.022$) ve malondialdehit ($r=0.282$; $p=0.025$) ile pozitif; Arjinin/ asimetrik dimetilarjinin ($-r=0.573$; $p=0.001$) ve total nitrit/serum kreatinin oranı ($-r=0.362$; $p=0.006$) negatif doğrusal ilişkili bulundu. Çok değişkenli nedensellik ilişkisi araştırmasında sadece C-reaktif proteinin ($p=0.002$) plazma asimetrik dimetilarjinin düzeyinin bağımsız belirleyicisi olduğu, her 1 mg/dL C-reaktif proteinin artışının plazma ADMA düzeyini 0.100 $\mu\text{mol/L}$ artırdığı saptandı.Özetle, çalışmamızda hasta yaşı ve plazma asimetrik dimetilarjinin artışının ateroskleroz gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğunu saptadık. Hastalarımızdaki asimetrik dimetilarjinin artışından, öncelikle inflamasyon artışı ile ilişkili gelişen yıkılım azlığının sorumlu olabileceğini belirledik. Bulgularımız, hastalarımızda aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir tek bağımsız göstergesi olarak ortaya çıkan plazma asimetrik dimetilarjinin düzeylerini azaltmaya yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilerek-uygulanabilmesi durumunda, kronik böbrek hastalarında gözlenen erken-hızlanmış ateroskleroz gelişiminin azaltılabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, Ateroskleroz, Nitrik Oksit, Asimetrik dimetilarjinin

Abstract

Asymmetric dimethylarginine may play an important role in early-accelerated atherosclerosis development in patients with chronic renal disease. Our study aimed to define the role of asymmetric dimethylarginine in atherosclerosis development in 32 healthy controls and 65 patients with chronic renal disease. Intima and media thickness of carotid artery were found to be significantly ($p=0.0004$) increased in patients compared to controls, indicating existence of atherosclerosis. Patient age ($r=0.619$; $p<0.001$), malondialdehyde ($r=0.434$; $p=0.005$), C-reactive protein ($r=0.482$; $p<0.003$), systolic blood pressure ($r=0.402$; $p=0.009$), waist/hip ratio ($r=0.377$; $p=0.015$), diastolic blood pressure ($r=0.332$; $p=0.034$), ADMA ($r=0.320$; $p<0.041$), homocysteine ($r=0.335$; $p=0.043$), urinary protein excretion ($r=0.308$; $p=0.049$) were positively and total nitrite/serum creatinine ratio was ($-r=0.415$; $p=0.011$) negatively correlated with intima and media thickness of carotid artery. In multivariate analysis only patient age ($p=0.00007$) and plasma asymmetric dimethylarginine level ($p=0.03$) were found to be independent predictors of intima and media thickness of carotid artery. Increase of each one year in patient age and 1 $\mu\text{mol/L}$ plasma asymmetric dimethylarginine level resulted an increase of 0.011 (0.06-0.16) mm and 0.336 (0.035-0.637) mm in intima and media thickness of carotid artery independent of other factors, respectively. In our patients e-selectin ($r=0.376$; $p=0.004$), C-reactive protein ($r=0.335$; $p=0.012$), homocysteine ($r=0.305$; $p=0.022$) ve MDA ($r=0.282$; $p=0.025$) were positively and arginine/ asymmetric dimethylarginine ($-r=0.573$; $p=0.001$) ratio and total nitrite/serum creatinine ratio ($-r=0.362$; $p=0.006$) were negatively correlated with asymmetric dimethylarginine levels. But multivariate analysis revealed that only C-reactive protein ($p=0.002$) was found to be an independent predictor of increased asymmetric dimethylarginine level and each increase of 1 mg/dL in C-reactive protein level resulted in 0.1 mm increase of intima and media thickness of carotid artery. In conclusion, we showed that patient age and plasma asymmetric dimethylarginine level were independent predictors of atherosclerosis development. We also revealed that decreased metabolism as a result of inflammation could be responsible for increased plasma asymmetric dimethylarginine levels in our patients. Our results suggest that therapies aiming to decrease the levels of asymmetric dimethylarginine, the only independent and changeable parameter of atherosclerosis, in early period would prevent the development of early and accelerated atherosclerosis, hence increased morbidity and mortality.

Key words: Chronic renal disease, atherosclerosis, nitric oxide, asymmetric dimethylarginine

Giriş ve Amaç

Kronik böbrek hastalığı (KBH), farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen geri dönüşümsüz ve ilerleyici nefron kaybı ile karakterize hastalık tablosu olup, dünyada genelinde ve ülkemizde yaygınlığı giderek artan morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Kronik böbrek hastalığında morbidite ve mortalite artışının en önemli nedeni, erken ve hızlı atero-arterioskleroz gelişimine bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklardır (2). Kronik böbrek hastalığındaki erken ve hızlanmış aterosklerozun nedeni tam açıklanamamıştır. Framingham çalışması örneği ve diğer epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuş olan geleneksel ateroskleroz risk faktörleri varlığının (hasta yaşı, kan basıncı artışı, DM, dislipidemi, obezite) KBH'deki artmış aterojenisite ve aterojenik hastalıklara bağlı yüksek morbidite-mortalite hızını tam olarak açıklayamadığı görülmüştür (3). Yeni-üremiyle ilişkili geleneksel olmayan risk faktörlerinin ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (4).

Vazodilatör, monosit adezyonu-trombosit agregasyonu, düz kas hücresi proliferasyonunu azaltıcı özellikleri olan nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenen güçlü anti-aterojenik moleküldür (5) Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), NOS'un endojen inhibitörüdür (6). Asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin, genel popülasyonda akut koroner olayların güçlü bir öngörücüsü (7) ve yoğun bakımda tedavi gören kritik hastalarda kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür (8). 1992 yılında diyalize giren hastalarda ADMA düzeylerinin yüksek olduğunun gösterilmesinden sonra (9) sınırlı sayıda çalışmada ADMA'nın SDBH'de ateroskleroz gelişimine etkisi incelenmiş, 1999 yılında aterosklerotik hastalığı olan diyaliz hastalarında aterosklerotik hastalığı olmayanlara göre anlamlı artmış bulunduğu (10), 2002 yılında ise diyalize giren hastalarda karotis arter intima media kalınlık (İMK) artışının güçlü ve bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (11). Bu çalışmalar, ADMA'nın KBH'deki ateroskleroz ve buna bağlı morbidite-mortalite artışında anahtar rol oynayabileceğini düşündürmüştür (10).

Kronik böbrek hastalarındaki artmış kardiyovasküler morbidite-mortalitenin azaltılabilmesi ancak ateroskleroz gelişiminde tetikleyici faktörlerin neler olduğunun tam olarak ortaya çıkarılması ve bu faktörlere yönelik düzenleyici girişimlerin mümkün olan en erken dönemde uygulanması ile sağlanabilir. Kronik böbrek hastalarında, artmış aterosklerotik hastalık riskine katkıda bulunan faktörler ile ilgili çalışmalar büyük ölçüde kronik böbrek hasta popülasyonunun % 1.5 lik kısmını oluşturan, SDBH nedeni ile hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan hastalarla gerçekleştirilmiş (12), daha erken evre hastalardaki çalışmalar oldukça sınırlı sayıda kalmıştır (13). Bu nedenle, çalışmamızda bilinen aterosklerotik hastalık öyküsü olmayan, diyabet dışı nedenlere bağlı 3.-4. evre KBH gelişmiş hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak ateroskleroz gelişimini, ateroskleroz gelişiminde etkili faktörleri ve ADMA'nın ateroskleroz gelişimindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Diyaliz tedavisi gerektirmeyen, evre 3-4 kronik böbrek hastalarında, ateroskleroz gelişimine etkili faktörler ve ADMA'nın ateroskleroz gelişimindeki yerini araştırmak için planlanan çalışmamızın uygulama protokolü Trakya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmamız, ayaktan takip edilmekte olan 65 (38 kadın, 27 erkek) KBH'li olgu ve 32 (19 kadın, 13 erkek) sağlıklı bireyde uygulandı.

Çalışmaya alınan hastalarda, çalışma kriterlerine uygunlukları saptandıktan sonra ultrasonografi ile karotis arter İMK ölçüldü. Asimetrik dimetilarginin için "high performance liquid chromatography" (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüm yapıldı. L-arginin, SDMA standart ADMA kitinin bir alt grubu olarak mevcuttu.

Homosistein , NOx , E-selektin ölçümü ve TAC tayini mikro ELİSA yöntemi kullanılarak yapıldı. Malondialdehit ölçümü; lipid peroksidasyonun bir ölçütü olan MDA konsantrasyonları, tiobarbitürik asit reaktif maddeleri şeklinde analiz edilmiştir.

İstatiksel analizler; öncelikle, karşılaştırma yapılacak tüm gruplarda ve tüm veriler için Kolmogrov-Smirnov Testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. İki ayrı grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsuzsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun kategorik verileri arasındaki farklılığın araştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Karotis arter İMK ve ADMA ile diğer parametrik veriler arasındaki çoklu ilişkilerin incelenmesinde; veriler normal dağılıma uygun olduğunda Pearson Korelasyon Testi, verilerin en az birinin normal dağılıma uygun olmaması veya verilerin en az birinin kategorik olması durumunda Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. İMK ve ADMA ile diğer veriler arasındaki nedensellik ilişkisinin incelenmesinde her bir değişkenin ayrı ayrı katkısı veya verilerin toplu katkısını araştırmak için Tek Değişkenli Lineer Regresyon Testi (metot: Enter), İMK veya ADMA ile doğrusal ilişkili bulunan verilerin bağımsız nedensellik ilişkisinin araştırılmasında Çok Değişkenli Lineer Regresyon Testi (metot: Stepwise) kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sağlıklı kontroller ile KBH olan olguların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Sağlıklı kontrol ve KBH olgularının İMK ve ateroskleroz göstergesi olan verilerinin karşılaştırılması ise Tablo 2'de özetlenmiştir. Hasta grubu ile sağlıklı kontrollerin İMK ölçümleri ve ADMA düzeyleri sırasıyla Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Evre 3 ve Evre 4 KBH'li olguların demografik verileri ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 3'da özetlenmiştir. Hasta grubunda, kronik böbrek hastalığı evresine göre ateroskleroz göstergelerinin karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Diyabetes Mellitus dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı KBH gelişmiş olan hastalardan oluşan KBH grubumuzda olanlarda karotis arter İMK ile hasta yaşı ($r=0.619$; $p<0.001$), MDA ($r=0.434$; $p=0.005$), CRP ($r=0.482$; $p<0.003$), SKB ($r=0.402$; $p=0.009$), bel/kalça oranı ($r=0.377$; $p=0.015$), DKB ($r=0.332$; $p=0.034$ ve ADMA ($r=0.320$; $p<0.041$), homosistein ($r=0.335$; $p=0.043$), UPE ($r=0.308$; $p=0.049$) pozitif; NOx/sKr oranı ($-r=0.415$; $p=0.011$) negatif doğrusal ilişkili bulundu.

Hastalarımızda, karotis arter İMK ile genel popülasyonda ateroskleroz gelişiminde etkili olduğu bilinen lipid metabolizması bozukluğu, RAS blokeri grubu antihipertansif kullanımı, RAS blokeri dışı antihipertansif kullanımı, statin ve ASA kullanımı arasında bir ilişki saptanmadı. Karotis arter İMK ile bel çevresi ($p=0.053$), PTH ($p=0.055$), ve sigara içme ($p=0.071$) istatistiki anlamlılık sınırında ilişkili bulundu. NO prekürsörü L-arjinin, L-arjinin/ADMA oranı ve NO stereoizomeri SDMA ile İMK arasında anlamlı ilişki saptanmadı. L-arginin ve L-arjinin/ADMA oranı ile sKr ve GFR arasında bir ilişki saptanmazken; SDMA ile sKr ($r=0.703$; $p<0.001$) arasında pozitif, GFR arasında ($-r=0.672$; $p<0.001$) negatif doğrusal ilişki olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığı ile ADMA ilişkisi Şekil 3’de; hasta yaşı ilişkisi Şekil 4’de gösterilmiştir.

Geleneksel olan ve olmayan ateroskleroz risk faktörlerinin karotis arter İMK’na nedensel etkilerinin teker teker değerlendirilmesinde; hasta yaşı ($p<0.001$, $R^2=0.367$), SKB artışı ($p=0.008$, $R^2=0.145$), DKB artışı ($p=0.034$, $R^2=0.088$), BKO artışı ($p=0.015$, $R^2=0.120$), ADMA artışı ($p=0.041$, $R^2=0.080$), NOx/sKr azalması ($p=0.011$, $R^2=0.149$), CRP artışı ($p=0.003$, $R^2=0.209$), MDA artışı ($p=0.002$, $R^2=0.212$), Homosistein artışı ($p=0.044$, $R^2=0.086$) nın İMK ölçümü ile nedensellik ilişkisi olduğu saptandı. VKİ ($p=0.074$), sigara içimi ($p=0.084$), GFR ($p=0.151$), UPE ($p=0.076$) ve PTH ($p=0.130$) nın İMK üzerine etkisi anlamlılık sınırında bulundu.

Bu aşamada, İMK artışının diğer tüm faktörlerin etkisi arındırılmış, bağımsız belirleyici(leri) ni ortaya koyabilmek ve İMK ile ilişkili bulunan tüm faktörler alınarak Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi uygulandı. Bu durumda (Model için $p=0.00003$, $R^2= 0.499$) sadece hasta yaşı ($p=0.00007$) ve ADMA düzeyi ($p=0.03015$) karotis arter intima media kalınlığı artışına yol açan bağımsız faktörler olarak saptandılar. Diğer tüm faktörlerin etkisinden bağımsız olarak, hasta yaşındaki her 1 yıl artışın İMK’ni 0.011 mm, plazma ADMA düzeylerindeki her 1 $\mu\text{mol/L}$ artışın İMK’ni 0.336 mm artırdığı saptandı (Tablo 5).

Diabetes Mellitus dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı KBH gelişmiş olan hastalardan oluşan KBH grubumuzda olanlarda plazma ADMA değeri ile karotis arter İMK ilişkisi dışında, E-selektin ($r=0.376$; $p=0.004$), CRP ($r=0.335$; $p=0.012$), homosistein ($r=0.305$; $p=0.022$) ve MDA ($r=0.282$; $p=0.025$) pozitif; Arjinin/ADMA ($-r=0.573$; $p=0.001$) ve NOx/sKr oranı ($-r=0.362$; $p=0.006$) negatif doğrusal ilişkili bulundu. ADMA düzeyleri ile GFR, UAE ve UPE arasındaki pozitif doğrusal ilişki istatistiksel anlamlılık sınırında bulundu. Buna karşılık, ADMA ile hasta yaşı, cinsiyet, lipid metabolizması bozukluğu, RAS blokeri grubu antihipertansif kullanımı, RAS blokeri dışı antihipertansif kullanımı, statin ve ASA kullanımı, MDA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 6).

Asimetrik dimetiltarjinin ile NOx/sKr ilişkisi Şekil 5’de, ADMA ile CRP Şekil 6’da gösterilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda, DM dışındaki nedenlere bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiş, bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, yaş ortalamaları 50 yıl olan 3.-4. evre KBH bulunan hastalarımızda, karotis arter İMK nın, yaş ve cins dağılımı benzer olan sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunması aterosklerotik hastalık gelişiminin göstergesi olarak değerlendirilmiştir (14). Ortalama GFR değerleri 45 ml/dk/1.73 m^2 olan evre 3 hastalarımızda dahi İMK’nin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunması (Şekil 1) ateroskleroz gelişiminin böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren başladığını göstermektedir (15). Hastalarımızın % 63’ünde İMK ölçümünün, vasküler hastalık morbidite-mortalite riski açısından eşik değer olarak öne sürülen 0.750 mm’ den büyük olması, henüz 50 yaş civarında, diyabetik olmayan, hafif-orta evredeki hastalarımız açısından morbidite-mortalite riskinin ne kadar yüksek olduğunu ortaya koymuştur (16).

Ultrasonografik yöntemle ölçülen karotis arter İMK, epidemiyolojik, klinik ve gözlemsel araştırmalar da ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir, non-invazif bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (14). Otopsi çalışmalarında karotis arter ve koroner aterosklerozu arasında yakın histolojik ilişki saptanmıştır (17). Koroner anjiyografi arteriyel lümendeki lezyonlar hakkında bilgi sağlamakta, buna karşın karotis arter İMK kalınlık ölçümü ile ateroskleroz gelişimi, henüz anatomik darlığın oluşmadığı ve bozukluğun sadece damar duvarı ile sınırlı olduğu erken evrede dahi değerlendirilebilmektedir. Aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda ve farklı gözlemciler tarafından yapılan değerlendirmelerde İMK ölçüm farklılıklarının oldukça düşük olması ateroskleroz risk

göstergesi olarak güvenilirliğini artırmaktadır (18). Hodis ve ark (19) koroner arter by-pass operasyonu geçirmiş hastalarında karotis arter İMK'deki her 0.130 mm'lik artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm ve herhangi bir koroner olay gelişim riskini 1.4 kat arttırdığı, İMK'ndeki her 0.03 mm/yıl artışın ise koroner olay riskini 3.1, infarktüs geçirme veya koroner ölüm riskini 2.2 kat arttırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktör Çalışmasında, karotis arter İMK'deki her 0.100 mm'lik artışın akut miyokard infarktüsü gelişim riskini % 11 artırdığı gösterilmiştir (20). Son dönem böbrek hastalığı nedeni ile diyaliz tedavisi gören hastalarda da karotis arter İMK'nin kardiovasküler mortalitenin bağımsız göstergesi olduğu belirlenmiştir (21).

Hasta grubumuzda, hasta yaşı, SKB, DKB, sigara içimi, bel/kalça oranı, AKŞ, ürik asit, TK/HDL oranı, TG düzeyi gibi geleneksel risk faktörlerinin İMK (ateroskleroz gelişimi) üzerine ortak birleşik etkilerini değerlendirildiğimizde tüm bu geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin hastalarımızdaki İMK artışına % 41.8 oranında katkıda bulunduğunu saptadık. Bulgularımız, üremide artmış ateroskleroz gelişim ve buna bağlı morbi-mortalitenin sadece geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı yönündeki bulgularla uyumludur (3). Çalışmamızda, ateroskleroz risk faktörlerinin teker teker aterosklerotik hastalık gelişimine etkileri incelendiğinde karotis arter İMK, anlamlılık sırasına göre hasta yaşı, MDA ve CRP düzeyleri, SKB, bel/kalça oranı, homosistein, DKB, ADMA ve UPE düzeyi ile pozitif, NOx/sKr oranı ile negatif doğrusal ilişkili bulundu. Ateroskleroz risk faktörleri ile İMK arasındaki nedensellik ilişkisi araştırıldığında ise tek değişkenli analizlerde geleneksel risk faktörlerinden hasta yaşı, SKB ve DKB değeri ve bel/kalça oranının, yeni ve üremiye özgü risk faktörlerinden ADMA, NOx/sKr oranı, CRP, MDA ve homosistein düzeylerinin İMK artışı ile nedensellik ilişkisi gösterdiğini saptadık. Bu faktörlerin yanı sıra İMK ile geleneksel risk faktörlerinden sigara içimi ve VKİ değerinin, yeni-üremiye özgü ateroskleroz risk faktörlerinden GFR, UPE ve PTH değerlerinin ise anlamlılık sınırında pozitif ilişkili olduğunu gördük. Karotis arter İMK, dolayısı ile ateroskleroz gelişimi üzerine bağımsız etkisi olan faktör(leri) ortaya çıkartabilmek için uyguladığımız çok değişkenli regresyon analizinde ise sadece hasta yaşı ve plazma ADMA düzeylerinin bağımsız etkili faktörler olduklarını saptadık. Hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunan ADMA düzeylerindeki her 1 µmol/L artışın diğer tüm faktörlerin etkisi dışlandığında dahi İMK'yi 0.393 mm artırdığını gözledik.

İlk kez 1974 yılında Lindner ve ark. (22) tarafından dikkat çekilen ve henüz oluşum mekanizmasında etkili faktörler tam olarak belirlenememiş olan diyaliz tedavisi gören KBH olgularındaki artmış ateroskleroz gelişimi ve artmış morbidite ve mortalitenin nedeninin NO inhibitörü ADMA olabileceği yönündeki düşünce, Kielstein ve ark. (23) 1999'daki çalışmaları sonrası ilgi görmeye başlamıştır. Bu çalışmada, açık aterosklerotik hastalığı olan hemodiyaliz hastalarında ADMA düzeyinin aterosklerotik hastalığı olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu 7.31 ± 0.70 'e karşılık 3.95 ± 0.52 µmol/L; $p < 0.05$) bildirilmiştir. Bu tarihten sonra gerçekleştirilen az sayıdaki çalışmada diyaliz tedavisi gören ağır böbrek yetmezlikli olgularda (11), daha sınırlı sayıda araştırma da ise diyaliz öncesi evredeki KBH olgularında plazma ADMA düzeyleri ile ateroskleroz ve morbidite-mortalite ilişkisi araştırılmıştır (13). Zoccali ve ark. (24), SDBH nedeni ile diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarında ADMA konsantrasyonunun sağlıklı bireylere göre 3 kat yüksek ve ADMA düzeyleri 75. persantilin üzerinde olan hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler olay gelişim riski ve mortalitenin belirgin yüksek olduğunu, her 1 µmol/L ADMA artışının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 26 artırdığını saptamışlardır. Aynı grup daha sonra, diyaliz tedavisi gören 225 olgularından oluşan hastalarında hasta yaşının ardından İMK'nin en güçlü ve diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız belirleyicisinin ADMA olduğunu göstermişlerdir (24). Böylelikle sağlıklı bireylerde varlığı daha önce gösterilmiş olan ADMA- İMK arasındaki güçlü-bağımsız ilişkinin diyaliz tedavisi görmekte olan hastalar içinde geçerli olduğu anlaşılmıştır (25). Nanayakkara ve ark. (13), GFR değeri 15-70 ml/dk/1.73 m² aralığında değişen, diyabet dışındaki etiyolojik nedenlere bağlı KBH gelişmiş olgularında İMK artışının bağımsız belirleyicilerinin ADMA düzeyi, hasta yaşı ve ortalama arteriyel basınç artışı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, 1 µmol/L ADMA artışının İMK'yi 0.445 mm artırdığı saptanmıştır. Hodis ve ark. (19) tarafından koroner arter by-pass cerrahisi operasyonu geçirmiş hastalar için bildirdikleri karotis arter İMK'deki her 0.13 mm artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm veya herhangi bir kardiyovasküler olay gelişimini 1.4 kat arttırdığı bulgusu göz önüne alındığında, ADMA'nın KBH'deki hızlanmış ateroskleroz ve buna bağlı yüksek morbidite-mortalite gelişimindeki önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Plazma ADMA düzeyleri aterosklerotik hastalık gelişimi ve buna bağlı morbidite-mortalite artışı dışında renal hastalık progresyonu ile de ilgili bulunmuştur (26). Fliser ve ark. (26), hafif-orta evre KBH olan hastalarda ADMA'nın serum kreatinin değerlerinden sonra renal hastalık progresyonunun en güçlü belirleyicisi olduğunu, her 0.1 µmol/L ADMA artışının renal

hastalık progresyonunu 1.47 kat artırdığını ortaya koymuşlardır. Ravani ve ark. (27), GFR değerleri 8-77 ml/dk/1.73m² arasında değişen hasta grubunda ADMA düzeylerinin SDBH gelişimi ve mortalite gelişiminin bağımsız göstergesi olduğunu ve 0.1 µmol/L ADMA artışının SDBH gelişimi ve ölüm riskini yaklaşık % 20 oranında artırdığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda SDMA ile serum kreatinin değeri arasında ileri derece anlamlı pozitif, GFR arasında ileri derecede anlamlı negatif ilişki saptanmasına karşın, ADMA ile bu iki renal fonksiyon göstergesi arasında ilişki saptanmaması, hastalarımızdaki ADMA artışının primer sorumlusunun glomerüler filtrasyonundaki azalma olamayacağını düşündürmüştür. Bizim bulgumuza benzer şekilde, henüz GFR değerlerinin normal olduğu inülin klirensi ölçümleri ile gösterilen yeni başlamış böbrek hastalığı olgularında dahi ADMA'nın artmış olduğu gösterilmiştir (13). Kronik böbrek hastalarındaki artmış ADMA düzeylerinden, üremide artmış protein katabolizması, ADMA sentezinden sorumlu PRMT'nin baskı stresi veya artmış okside lipoproteinler tarafından aktivasyonu ve/veya ADMA yıkılımından sorumlu enzim olan DDAH'nin hiperlipidemi, hiperlisemi, sigara içimi, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres artışı ile baskılanmasının sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (28). Bizim çalışmamızda, hasta grubumuzdaki artmış ADMA düzeyleri, inflamasyon göstergesi olan CRP, oksidatif stres artışı göstergesi olan lipid peroksidasyon ürünü MDA ve homosistein ile pozitif doğrusal ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, nedensellik ilişkilerinin değerlendirilmesinde çok değişkenli analizde serum CRP düzeyinin diğer tüm etkili faktörlerden bağımsız olarak plazma ADMA artışının belirleyicisi olduğu CRP deki her 1 mg/dl artışın ADMA düzeyinde 0.102 µmol/L artışa yol açtığını saptadık. Bu durum hastalarımızdaki ADMA artışından oksidatif stres ve özellikle de inflamasyon artışına bağlı gelişen DDAH inhibisyonunun sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (29). Böbrekler DDAH enzimlerinin en zengin kaynaklarından biridir (28). İnflamasyon ve oksidatif stres artışı dışında böbrek yetmezliğine bağlı renal parankim kaybı da DDAH enzim miktar/aktivitesini azaltarak ADMA artışına katkıda bulunmuş olmalıdır. Öte yandan, çalışmamızda homosistein düzeyi ile ADMA arasında pozitif doğrusal ilişki saptanması ADMA artışında homosisteininde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Homosistein üretimi ile ADMA oluşum süreci ilişkilidir. Homosistein üretimi sırasında gerçekleşen, metiyonin demetilasyonundan ortaya çıkan metil gruplarının, protein metilasyonu dolayısı ile ADMA sentezi için kullanılıyor olabileceği öne sürülmüştür (30). Ayrıca hasta grubumuzda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmış bulunan homosistein, oksidatif stres artışına yola açarak, sonuçta gelişen DDAH inhibisyonu yolu ile de hastalarımızda gözlediğimiz belirgin ADMA artışına katkıda bulunmuş olabilir (31).

Çalışmamızda NOS aktivite/NO biyoyararlılığı total nitrit düzeyleri ölçülerek araştırılmıştır. Ancak, kronik böbrek yetmezliği durumunda, renal fonksiyon bozukluğuna bağlı nitrat ve nitrit birikimi, NOS aktivitesinden bağımsız olarak total nitrit artışına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, değerlendirme yaparken böbrek fonksiyon bozukluğunun etkisini ortadan kaldırmak için total nitrit düzeyinin serum kreatinine oranı hesaplayarak kullandık (32). Hasta grubumuzda NOx/sKr oranının sağlıklı kontrol grubundan, evre 4 hastalarda da evre 3 hastalardan anlamlı yüksek bulunması, hasta grubumuzda renal fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkili NO biyoyararlılık azalmasının varlığını, hasta grubunda NOx/sKr oranının İMK ile negatif doğrusal ilişki göstermesi NO biyoyararlılığının ateroskleroz gelişimindeki önemli yerini, ADMA düzeyi ile NOx/sKr arasındaki negatif ilişki ise ADMA artışının NO biyoyararlılığını azaltmadaki yerini ortaya koymuştur (33). Ateroskleroz sürecinde etkili kan basıncı artışı, dislipidemi, anemi, oksidatif stres, inflamasyon gibi geleneksel olan/olmayan risk faktörlerinin NO biyoyararlılığını azaltarak ateroskleroz sürecinin başlatıcısı olan endotel disfonksiyonuna yol açtıkları gösterilmiştir (34). Bu nedenle ADMA'nın diğer tüm risk faktörleri ile ateroskleroz gelişiminin ilk basamağı olan endotel disfonksiyonu gelişimi arasındaki köprü olabileceği öne sürülmüştür (35). Çalışmamızda, hasta yaşı dışında sadece plazma ADMA düzeyinin İMK'nin bağımsız belirleyici olarak saptanması bu görüşü desteklemektedir.

Asimetrik dimetiltarjinin ile ateroskleroz, kardiyovasküler morbidite-mortalite ilişkisinde NO aktivite azalması temel rolü oynuyor görünmektedir. Plazma ADMA konsantrasyonunun arttığı durumlarda, NO aktivite azalmasına bağlı gelişen endotel disfonksiyonu, periferik vasküler direnç artışı sonucu gelişen kan basıncı artışı-renal perfüzyon bozukluğu, renal perfüzyon bozukluğuna bağlı tuz duyarlılığı ve kardiyak disfonksiyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir (35). Ancak çalışmamızda, plazma ADMA düzeylerinin İMK ile diğer tüm faktörlerden, bu arada özellikle de NOS (NOx/sKr) aktivitesinden bağımsız ilişki göstermesi, ADMA'nın NOS inhibisyonu dışındaki mekanizmalarla da ateroskleroz

gelişimine katkıda bulunuyor olabileceğini düşündürmüştür. Hafif-orta evre KBH'si bulunan, diyabet dışı etiyolojik nedenlere KBH gelişmiş olgularda, ADMA düzeylerinin, ateroskleroz sürecinde yer alan lökosit-endothel hücre adezyonunda görevli VCAM-1 düzeyleri ile pozitif doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Dolaşımdaki lökositlerin endotele adezyonu ve subepitelyal bölgeye migrasyonu ateroskleroz sürecininin başlaması ve ilerlemesi açısından en önemli basamaklardan biridir (36). Lökositlerin endothel hücrelerine adezyon ve bunu takip eden migrasyonları, büyük ölçüde, çeşitli inflamatuvar uyarılar sonucu endothel hücre membranına eksprese olan hücre adezyon moleküllerince yürütülür (37). Çalışmamızda da plazma ADMA düzeyi ile en güçlü pozitif doğrusal ilişkiyi bir diğer hücre adezyon molekülü olan E- selektin'in gösterdiğini saptadık. Bu durum, ADMA ateroskleroz gelişimi ilişkisinde NO aktivite azalmasının yanı sıra ADMA etkisi ile gelişen lökosit adezyon moleküllerinin up-regülasyonunun da katkısı olabileceğini düşündürmüştür (13). Öte yandan Suda ve ark. (38) kronik ADMA infüzyonunun, genetik olarak eNOS nakavt olan/olmayan ratlarda benzer koroner mikrovasküler hastalık gelişimine yol açtığını, kronik ADMA uygulamasının perivasküler ACE ekspresyonunu, kardiyak süperoksit üretimini arttırdığını göstermişlerdir. Bu durumda, hastalarımızda ADMA'nın NO aktivite azaltıcı etkisinden bağımsız olarak, yol açtığı lokal ACE aktivasyonu-T1 reseptör aktivasyonu ve oksidatif stres artışı ile de İMK artışına katkıda bulunmuş olacağı düşünülebilir.

Özetle, çalışmamızda görece genç yaştaki, diyabet dışı etiyolojilere bağlı böbrek hastalığı gelişmiş, açık kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, evre 3-4 kronik böbrek hastalığı bulunan olgularımızda, karotis arter İMK'deki belirgin artışla erken dönemde ateroskleroz geliştiğini; hastalarımızın büyük bölümünde (% 63) İMK'nin vasküler hastalık ve morbidite-mortalite riski açısından sınır olan 0.750 mm'yi aştığını saptadık. Hastalarımızda saptadığımız karotis arter İMK artışına, geleneksel ateroskleroz risk faktörlerinin sadece % 42 oranında katkı yaptığını belirledik. Hastalarımızda gözlediğimiz İMK artışında ADMA artışının önemli etken olduğunu, tüm faktörler arasında sadece hasta yaşı ve plazma ADMA artışının ateroskleroz gelişiminin bağımsız belirleyicileri olduğunu saptadık. Hastalarımızdaki plazma ADMA konsantrasyon artışından, öncelikle inflamasyon artışı ile ilişkili gelişen yıkılım azlığının sorumlu olabileceğini belirledik. Bulgularımız, hastalarımızda aterosklerozun bağımsız ve değiştirilebilir tek göstergesi olarak ortaya çıkan plazma ADMA düzeylerini azaltmaya yönelik tedavilerin geliştirilerek, erken dönemde uygulanabilmesi durumunda, KBH'de gözlenen erken ve hızlı ateroskleroz gelişiminin ve yüksek morbidite-mortalitenin azaltılabileceğini düşündürmüştür.

Kaynaklar

1. Arıkan H, Tuğlular S. The growing global burden of end stage renal disease (ESRD). *Marmara Medikal Journal* 2005;18(3):143-50.
2. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):489-95.
3. Perazella MA, Khan S. Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action. *Am J Med Sci* 2006;331(3):150-3.
4. Sarnak MJ, Coronada BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57(5):327-35.
5. Pecháňová O, Šimko F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance *Physiol Res* 2007;56 (2): 7-16.
6. Doshi S, McDowel I, Goodfellow J, Stabler S, Boger R, Allen R, et al. Relationship between S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, asymmetric dimethylarginine, and endothelial function in healthy human subjects during experimental hyper- and hypohomocysteinemia. *Metabolism* 2005;54(3):351-60.
7. Maas R, Schulze F, Baumert J, Löwel H, Hamraz K, Schwedhelm E, et al. Asymmetric dimethylarginine, smoking, and risk of coronary heart disease in apparently healthy men: prospective analysis from the population-based Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg study and experimental data. *Clin Chem* 2007;53(4):693-701.
8. Böger RH. Live and let die: asymmetric dimethylarginine and septic shock. *Crit Care* 2006;10(6):169.

9. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339(8793):572-5.
10. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):594-600.
11. Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2000;58(3):1261-6.
12. Levey AS. Clinical Practice. Nondiabetic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2002;347(19):1505-
13. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int* 2005;68(5):2230-6.
14. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1245-9.
15. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:1048-56.
16. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22(4):149-57.
17. Shlipak MG, Fried LF, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(2):81-90.
18. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori C, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30.
19. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):262-9.
20. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonography utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation* 2003;107:3243-7.
21. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2458-64.
22. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-701.
23. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:594-600.
24. Zoccali C, Bode-Böger, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9299):2096-7.
25. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
26. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Böger SM, Haller H, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study for the MMKD Study Group *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 2456-61.
27. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 2449-55.
28. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG,NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem Tokyo* 1995;117:237-8.
29. Carmine Zoccali. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J Hypertens* 2006; 24:611-619.
30. Boger RH, Bode-Boger SM, Sydow K, Heistad DD, Lentz SR. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1557-1564.

31. Pulvirenti D, Signorelli S, Sciacchitano S, Di Pino L, Tsami A, Ignaccolo L. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, endothelial dysfunction in postmenopausal women *Clin Ter* 2007;158(3):213-7.
32. Wagner L, Riggleman A, Erdely A, Couser W, Baylis C. Reduced nitric oxide synthase activity in rats with chronic renal disease due to glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002;62:532-6.
33. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: The Uber marker? *Circulation* 2004;109:1813-18.
34. Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des* 2007;13(17):1741-50.
35. Lubos E, Handy DE, Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci.* 2008 May 1;13:5323-44.
36. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138(5):419-20.
37. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346(6283):425-34.
38. Kielstein JT, Simmel S, Bode-Boger SM, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Haller H, et al. Subpressor dose asymmetric dimethylarginine modulates renal function in humans through nitric oxide synthase inhibition. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:143-7.

Tablo 1. Sağlıklı kontroller ile kronik böbrek hastalığı olan olguların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

Veriler	Sağlıklı kontrol grubu (n=32)	KBH grubu (n=65)	p
Yaş (yıl)	50.1 ± 7.9	51.3 ± 11.9	0.13
Cins (K/E)	19/13	38/27	0.93
Sigara İçimi (n,%)	6 (%18.8)	10 (%15.4)	0,67
SKB (mmHg)	117 ± 10	127 ± 19	0.007
DKB (mmHg)	75 ± 7	82 ± 11	0.003
Bel (cm)	95 ± 10	92 ± 12	0.23
Kalça (cm)	108 ± 9	102 ± 9	0.0008
Bel/kalça	0.88 ± 0.09	0.90 ± 0.09	0.44
VKİ (kg/m ²)	28.0 ± 3.1	26.8 ± 4.1	0.13
AKŞ (mg/dl)	86.6 ± 10.0	90.6 ± 12.7	0.11
Ürik asit (mg/dL)	3.7 ± 1.3	6.2 ± 1.9	<0.00001
Ca ⁺² (mg/dL)	9.3 ± 0.5	9.0 ± 0.6	0.04
iPO ₄ ⁻ (mg/dL)	3.2 ± 0.6	3.6 ± 0.9	0.02
CaxP	29.8 ± 6.7	32.5 ± 8.1	0.06
PTH (ng/mL)	36.1 ± 14.4	100.2 ± 84.6	0.00001
TG (mg/dL)	133 ± 67	154 ± 95	0.28
TK (mg/dL)	182 ± 34	204 ± 63	0.06
HDL (mg/dL)	43.0 ± 10.6	45.6 ± 13.6	0.35
LDL (mg/dL)	112 ± 28	128 ± 58	0.18
sKr (mg/dL)	0.84 ± 0.16	1.96 ± 0.85	<0.00001
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	100 ± 13	36 ± 15	<0.00001
UAE (mg/gün)	14.6 ± 5.9	350 ± 445	<0.00001
UPE (mg/gün)	98.3 ± 35.8	1060 ± 1403	<0.00001

AKŞ: Açlık kan şekeri, Bel: Bel çevresi, Bel/kalça: Bel çevresi/kalça çevresi oranı, Ca⁺²: Serum kalsiyum düzeyi, CaxP: Kalsiyum fosfat çarpımı, DKB: Diyastolik kan basıncı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, iPO₄⁻: Serum fosfat düzeyi, Kalça: Kalça çevresi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, SKB: Sistolik kan basıncı, sKr: Serum kreatinin düzeyi, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, UAE: İdrar albumin atılımı, UPE: İdrar protein atılımı, VKİ: Vücut kitle indeksi *= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı

Veriler	Sağlıklı kontrol grubu (n=32)	KBH grubu (n=65)	p
İMK (mm)	0.58 ± 0.12	0.77± 0.20	0.0004
ADMA (µmol/L)	0.58 ± 0.11	0.67 ± 0.16	0.0008
SDMA (µmol/L)	0.48 ± 0.13	1.11 ± 0.55	<0.00001
Arjinin (µmol/L)	138 ± 36	136 ± 38	0.8
Arjinin/ADMA	241 ± 50	212 ± 66	0.02
Total Nitrit/sKr	115.8 ± 55.7	71.4 ± 35.2	0.0006
CRP (mg/dl)	0.26 ± 1.16	0.88 ± 1.86	<0.00001
MDA nmol/protein	6.3 ± 2.1	8.6 ± 5.2	0.006
TAC (mmol/L)	15.3 ± 7.2	12.7 ± 5.0	0.11
E-selektin (ng/mL)	10.2 ± 4.9	21.0 ± 6.1	<0.00001
Homosistein (µmol/L)	6.0 ± 3.7	17.7 ± 4.6	<0.00001

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif protein, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **MDA:** Malondialdehit, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** serum kreatinini, **TAC:** Total antioksidan kapasite.

*= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı

Tablo 2. Sağlıklı kontrol ve kronik böbrek hastalığı olan olgularının intima media kal kalınlığı ve ateroskleroz göstergesi olan verilerinin karşılaştırılm

Tablo 3. Hasta grubunda, böbrek hastalığı evresine göre demografik ve laboratuvar verilerin Karşılaştırılması

Veriler	Evre 3 (n:35)	Evre 4 (n:30)	p
Yaş	49.9 ± 12.2	53.3 ± 11.5	0.19
Cins	21/14	17/13	0.48
Sigara İçimi	4 (%10.8)	6 (%21.4)	0.30
SKB	125 ± 18	130 ± 19	0.38
DKB	82 ± 13	82 ± 10	0.96
Bel	91 ± 11	94 ± 13	0.29
Kalça	102 ± 8	103 ± 9	0.55
Bel/kalça	0.89 ± 0.09	0.91 ± 0.08	0.45
VKİ	26.9 ± 4.4	26.6 ± 3.9	0.79
AKŞ	93.0 ± 12.2	87.5 ± 12.9	0.08
Ürik asit	5.9 ± 1.8	6.5 ± 1.9	0.18
Ca ⁺²	9.1 ± 0.6	9.0 ± 0.6	0.31
iPO ₄	3.3 ± 0.6	4.0 ± 1.1	0.002
CaXP	29.8 ± 4.5	36.1 ± 10.2	0.004
PTH	77.9 ± 54.9	132.6 ± 105.8	0.008
TG	148 ± 70	163 ± 121	0.80
TK	206 ± 45	202 ± 82	0.26
HDL	51.5 ± 13.7	37.7 ± 8.7	0.00001
LDL	126 ± 42	130 ± 74	0.69
sKr	1.45 ± 0.51	2.64 ± 0.72	<0.00001
GFR	45 ± 11	22 ± 5	<0.00001
UAE	232 ± 338	506 ± 523	0.0008
UPE	665 ± 704	1582 ± 1872	0.004

AKŞ: Açlık kan şekeri, Bel: Bel çevresi, Bel/kalça: Bel çevresi/kalça çevresi oranı, Ca⁺²: Serum kalsiyum düzeyi, CaXP: Kalsiyum fosfat çarpımı, DKB: Diyastolik kan basıncı, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, iPO₄: Serum fosfat düzeyi, Kalça: Kalça çevresi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, SKB: Sistolik kan basıncı, sKr: Serum kreatinin düzeyi, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, UAE: İdrar albumin atılımı, UPE: İdrar protein atılımı, VKİ: Vücut kitle indeksi

*= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 4. Hasta grubunda kronik böbrek hastalığı evresine göre ateroskleroz göstergelerinin karşılaştırılması

Veriler	Evre 3 (n:37)	Evre 4 (n:28)	p
İMK	0.764 ± 0.175	0.784 ± 0.230	0.66
ADMA	0.64 ± 0.14	0.70 ± 0.18	0.15
SDMA	0.83 ± 0.30	1.48 ± 0.60	<0.00001
Arjinin	144 ± 38	125 ± 35	0.04
Arjinin/ADMA	227 ± 54	191 ± 76	0.02
NOx/sKr	85.5 ± 36.9	55.6 ± 25.8	0.0007
CRP	0.78 ± 0.73	1.01 ± 1.01	0.35
MDA	7.8 ± 4.4	9.5 ± 6.0	0.04
TAC	13.8 ± 4.6	11.6 ± 5.3	0.10
E-selektin	22.0 ± 6.4	19.8 ± 5.8	0.19
Homosistein	17.9 ± 5.0	17.4 ± 4.1	0.64

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif protein, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **MDA:** Malondialdehit, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin, **sKr:** serum kreatinini, **TAC:** Total antioksidan kapasite.

*= Veriler normal dağılıma uygunsuzsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 5. Karotis arter intima media kalınlığı artışının bağımsız belirleyicilerinin değerlendirilmesi

Model için	Faktör	p	Etki (%95CI)
p* _{0.00003}	Hasta Yaşı	0.00007	1 yıl artış, 0.011 (0.06-0.170) mm İMK artışı
R ² =0.499	ADMA	0.03015	1 µmol/L artış, 0.336 (0.035-0.637) mm İMK artışı

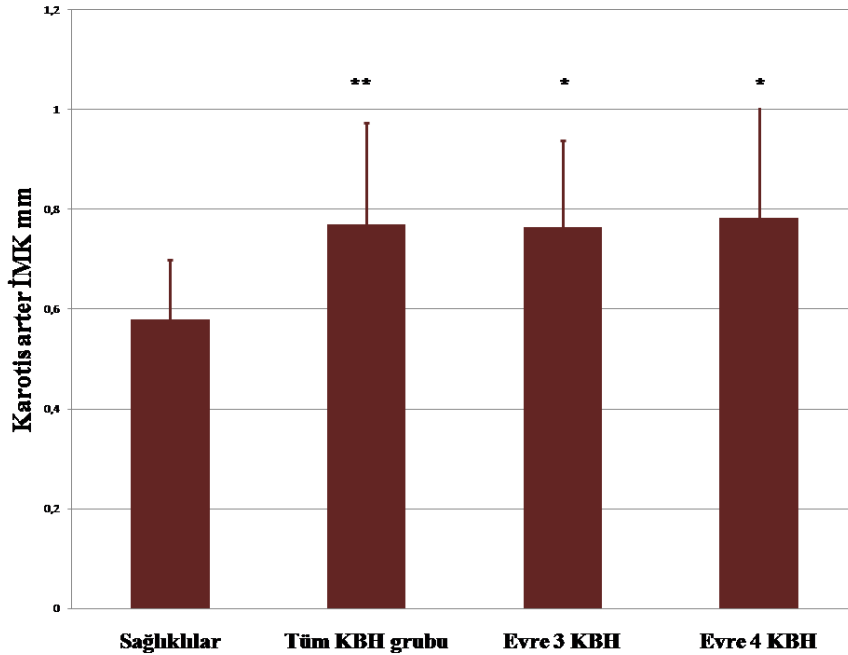
ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **İMK:** İntima media kalınlığı *= Çok değişkenli lineer lojistik regresyon analizi (model stepwise)

Tablo 6. Hasta grubunda asimetrik dimetilarjinin düzeyleri ile diğer veriler arasındaki çoklu ilişkilerin değerlendirilmesi

Veriler	r	P
Arjinin/ADMA	-0.573	<0.001
E Selektin	0.376	0.004
NOx/sKr	-0.362	0.006
CRP	0.335	0.012
Homosistein	0.305	0.022
MDA	0.282	0.025
SDMA	0.237	0.057
GFR	-0.209	0.095

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif proteini, **GFR:** Glomerül filtrasyon hızı, **MDA:** Malondialdehit, **NOx/sKr:** Total Nitrit/ serum kreatinini, **SDMA:** Simetrik dimetilarjinin.

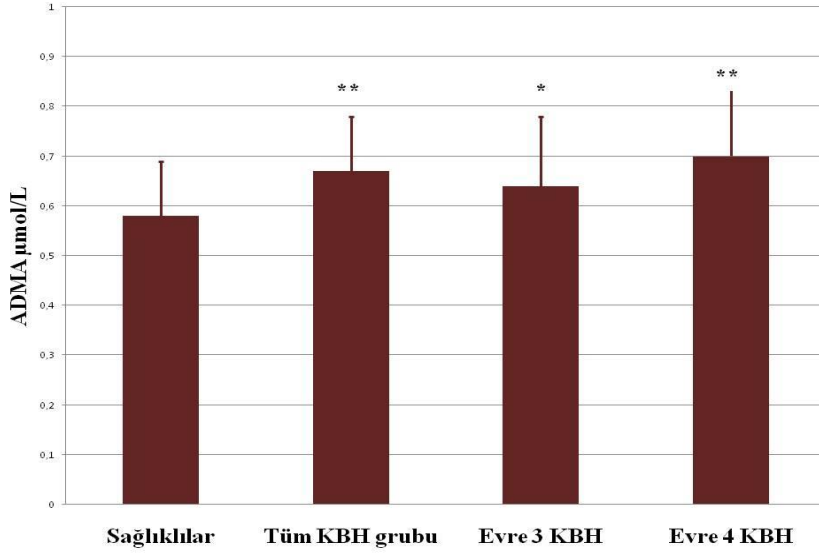
*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman Korelasyon testi kullanıldı



Şekil 1. Sağlıklı kontrol grubu ve kronik böbrek hastalığı olanlarda karotis arter intima media kalınlığı ölçümü (mm)

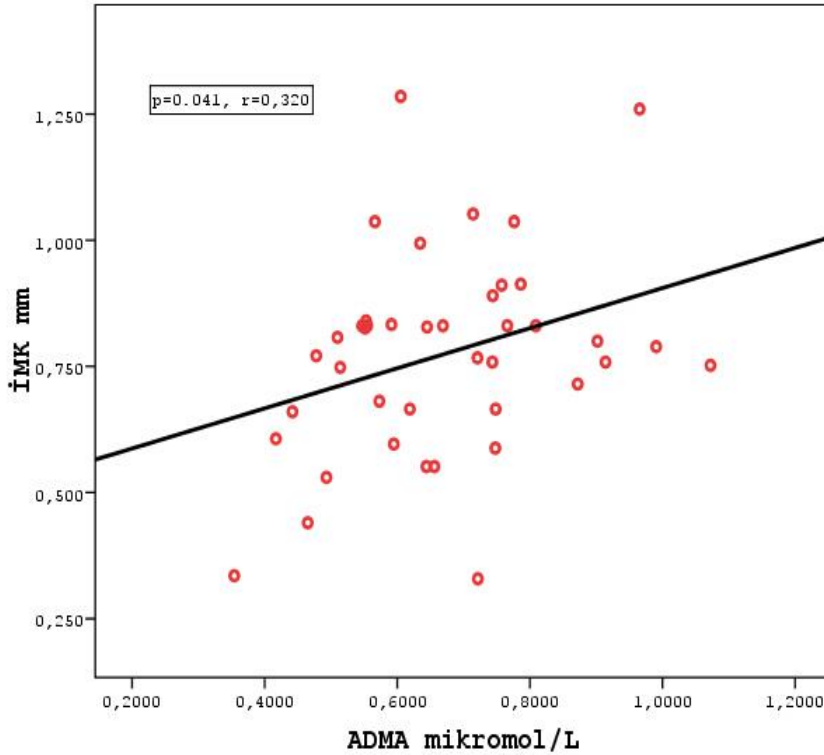
İMK: İntima media kalınlığı, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı

Sağlıklı kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada; *= $p < 0.001$, **= $p < 0.0005$ (Bağımsız Gruplarda Student T Testi)

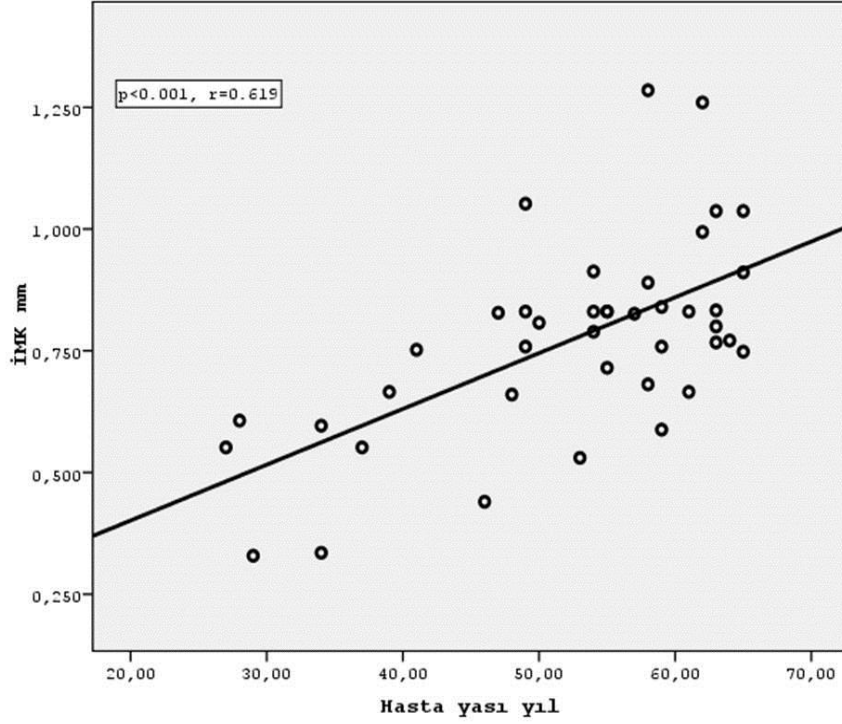


Şekil 2. Sağlıklı kontrol grubu ve kronik böbrek hastalığı olanlarda asimetrik dimetilarjinin değerleri (µmol/L)

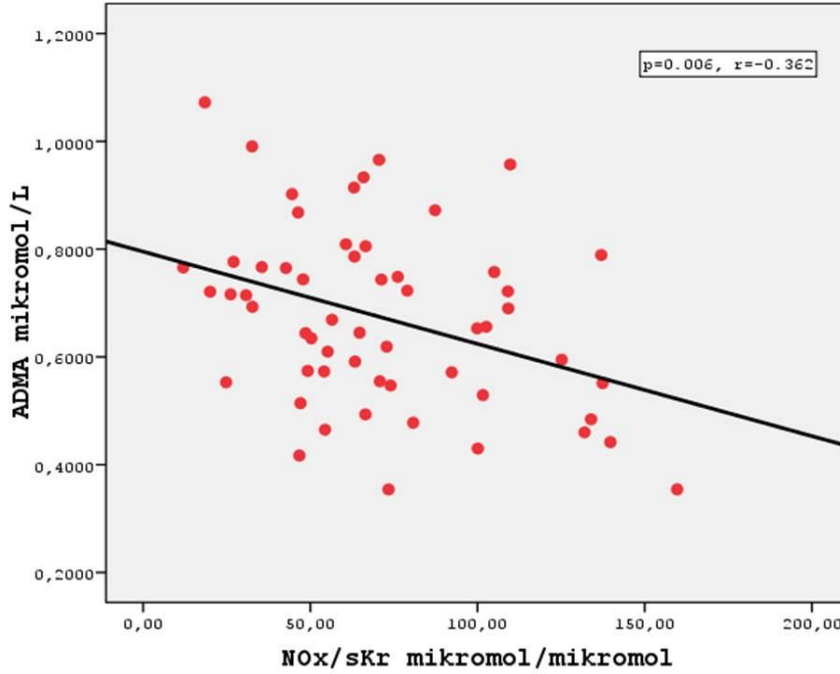
ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **KBH:**Kronik böbrek hastalığı Sağlıklı kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada; *= $p < 0.05$, **= $p < 0.005$ (Bağımsız Gruplarda Student T Testi)



Şekil 3. Hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığı (mm) ile asimetrik dimetilarjinin düzeyi ilişkisi (µmol/L)

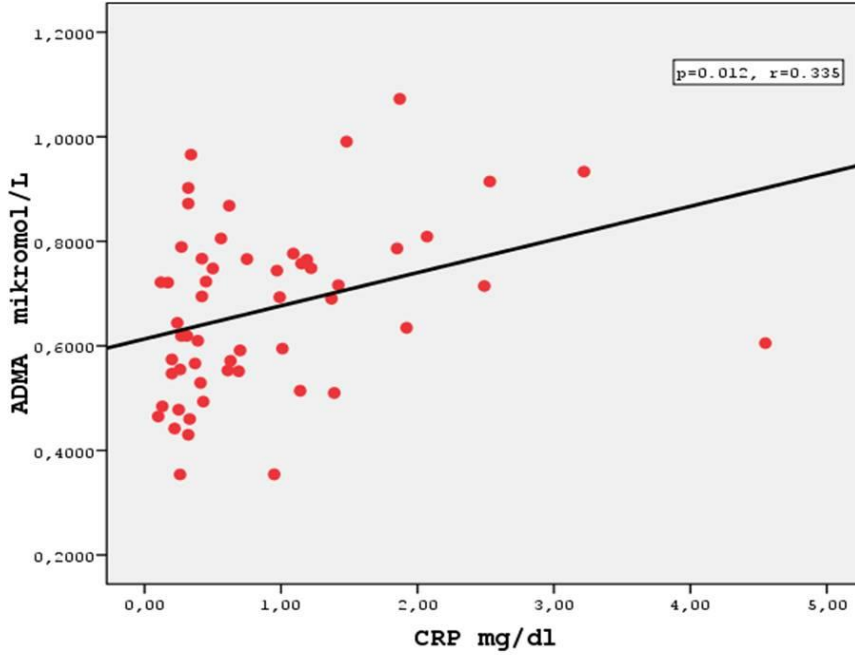


Şekil 4. Hasta grubunda karotis arter intima media kalınlığı ile hasta yaşı ilişkisi
İMK: İntima media kalınlığı



Şekil 5. Hasta grubunda asimetrik dimetilarjinin ($\mu\text{mol/L}$) ile total nitrit/ serum kreatinini oranı ($\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$) ilişkisi

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, NOx/sKr: Total Nitrit/ serum kreatinini.



Şekil 6. Hasta grubunda asimetrik dimetilarjinin ($\mu\text{mol/L}$) ile C-reaktif protein (mg/dL) ilişkisi
ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, **CRP:** C-reaktif protein

Presentation ID/Sunum No= 246

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Romatizmal Mitral Darlığında Atrial Elektromekanik Fonksiyonların Doku Velosite Doppler ile Değerlendirilmesi

Dr Sinan Cemgil ÖZBEK¹

¹Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Kırşehir / Türkiye. E-mail: ozbeksc@gmail.com

Özet

Arka Plan ve Amaç: Romatizmal mitral darlık (MD), gelişmemiş ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunudur. MD’de sol ve sağ atriumlarda (LA ve RA) kronik süreçte yapısal değişimler izlendiği bilinmektedir. Bu çalışmada MD hastalarında basit, tekrar edilebilir bir ekokardiyografik yöntemle elektriksel ve mekanik bölgesel atrial fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Metot: Çalışma prospektif karakterde olup romatizmal MD’ye sahip ve sinüs ritminde 35 hasta ile benzer demografik özelliklere sahip 35 sağlıklı birey konvansiyonel ve doku velosite dopler ekokardiyografi ile atriumların elektromekanik fonksiyonları açısından değerlendirildi. Bulgular iki grup arasında karşılaştırıldı. Bulgular: MD hastaları, kontrol grubuna göre daha uzun sol intra-atrial (29.5 ± 27.6 msn, 12.2 ± 3.5 msn; $p < 0.001$), sağ intra-atrial (16.4 ± 13.4 msn, 10.7 ± 3.9 msn; $p < 0.001$) ve inter-atrial (45.9 ± 28.3 msn, 23.0 ± 5.2 ; $p < 0.001$) elektromekanik gecikme gösterdi. MD hastalarında kontrol grubuna göre LA volüm indeksleri daha yüksek bulunurken ($p < 0.001$), boşalma volüm indeksleri hasta ve kontrol grupları arasında benzer idi ($p > 0, 5$). MD hastalarında kontrol grubuna kıyasla LA boşalma fraksiyonu anlamlı ölçüde daha düşük iken ($p < 0.001$) RA boşalma fraksiyonu, kontrol grubu ile benzerdi ($p > 0.05$). MD hastalarında LA doku dopler velositeleri (Sm, Em ve Am) kontrol grubuna kıyasla anlamlı azalmış iken ($p < 0.001$), RA doku dopler velositeleri ise kontrol grubu değerleri ile benzerdi ($p > 0.05$). Sonuç: MD hastalarının, sinüs ritminde oldukça, kontrol grubuna benzer sıralamada bölgesel elektromekanik aktivasyon göstermekte olmasına rağmen daha uzun elektromekanik aktivasyon sürelerine sahiptir. İleride yapılacak çalışmalar yardımıyla gelişebilecek atrial fibrilasyon ve/veya tromboembolik olaylar için öngörücü sınır değerlerin bulunması antikoagülan tedavi başlanması kararına etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Atrial fonksiyon, Ekokardiyografi, Elektromekanik gecikme, Mitral stenoz

Evaluation of Atrial Electromechanic Functions by Tissue Velocity Doppler in Rheumatic Mitral Stenosis

Abstract

Background and aim: Rheumatic mitral stenosis (MS) is a serious disorder in underdeveloped countries. Some structural changes are known to occur in the long run in left and right atria (LA and RA). In this study, it was aimed to evaluate electrical and mechanical regional atrial functions in MD patients with a

simple, repeatable echocardiographic method. Methods: Current study is prospective in nature. A total of 35 patients with MD and 35 healthy controls with similar demographics were assessed in regard of atrial electromechanic functions by conventional and tissue doppler echocardiography. The findings were compared between two groups. Results: When compared with the controls, MD patients had significantly prolonged left intra-atrial (29.5 ± 27.6 msn, 12.2 ± 3.5 msn; $p < 0.001$), right intra-atrial (16.4 ± 13.4 msn, 10.7 ± 3.9 msn; $p < 0.001$), and inter-atrial electromechanic delay (45.9 ± 28.3 msn, 23.0 ± 5.2 ; $p < 0.001$). While LA volume indices were higher in MD patients compared with the controls ($p < 0.001$), emptying volume indices were similar between the patient and control groups ($p > 0.05$). LA emptying fraction was found to be smaller in MD patients compared with the controls ($p < 0.001$), whereas RA emptying fraction in MD patients seemed similar to that of the controls ($p > 0.05$). Moreover, LA tissue Doppler velocities (Sm, Em and Am) were significantly decreased in MD patients ($p < 0.001$), whereas RA tissue Doppler velocities were similar to those of the controls ($p > 0.05$). Conclusion: As long as possessing a sinus rhythm, MD patients displays regional electromechanic activities in a similar sequence with the healthy subjects; however, the electromechanic activities last longer than those of healthy subjects. In future studies, demonstration of predictive cut-off values of such activities for the development of atrial fibrillation and/or thromboembolic events may affect the timing of anticoagulant therapy.

Keywords: Atrial functions, Echocardiography, Electromechanic delay, Mitral stenosis,

Giriş

Akut romatizmal ateş, A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna karşı oluşan immun reaksiyonla bağlantılı multisistemik bir hastalıktır. Sosyoekonomik koşullara bağlı olarak sıklık, morbidite ve mortalitesi değişebilmektedir. Romatizmal mitral darlık (MD), gelişmemiş ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunudur.

MD'de gerekli olan kardiyak atım hacminin devamı için sol atrium-sol ventrikül arasındaki basınç gradienti ve sol atrium (LA) basıncı artar. LA genişler ve hipertrofiye olur. Atrial kaslarda disorganizasyon meydana gelir. Bu değişikliklerle birlikte LA fibrozisi, elektriksel inhomojeniteye ve anormal iletim hızlarına neden olur. LA çapındaki genişleme ile birlikte uyarı yolu da uzar. Bununla birlikte elektromekanik gecikme artar. LA çapındaki genişleme kardiyovasküler hastalıklar, atrial fibrilasyon, inme ve ölüm için risk faktörüdür¹⁻³.

Doku velosite ekokardiyografi (DVE), sol ve RA bölgesel fonksiyonlarını da değerlendirebilen bir tekniktir. Geleneksel atrial elektriksel fonksiyonlar yüzeysel EKG ve daha doğru olarak invaziv elektrofizyolojik çalışma ile değerlendirilir. Elektrofizyolojik çalışmanın invaziv doğası ve yüksek maliyetli olması geniş kullanımını kısıtlamıştır. Bundan dolayı non invaziv, güvenilir, tekrar edilebilir yöntemlere gereksinim vardır.

Bu çalışmada kontrol MD olan hastalarda basit, tekrar edilebilir bir yöntemle elektriksel ve mekanik bölgesel atrial fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamız prospektif kayıtların retrospektif şekilde incelendiği bir çalışma olup, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve sinüs ritminde olan romatizmal mitral darlık hastaları çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi. Kontrol grubu da Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve herhangi bir nedenle ekokardiyografi yapıp ekokardiyografisi normal sınırlarda saptanmış olan bireyler seçildi.

Çalışmada dışlanma kriterleri olarak; 1.Koroner arter hastalığı öyküsü, 2.Sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, 3.Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olması, 4.Primer kardiyomyopati, 5.Dal bloğu, Atrioventriküler ileti bozukluğu, Kronik böbrek yetmezliği, 6.Antiaritmik, trisklik antidepresan, antihistaminik ve antipsikotik kullanımı, 7.Orta, ciddi mitral yetmezliği, 8. Orta, ciddi aort yetmezliği, 9.Orta, ciddi triküspit yetmezliği-darlığı, 10. Ciddi mitral anüler kalsifikasyon olarak belirlendi.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 03-09-2010, Karar no: 57) ve çalışmaya alınan her birey çalışma hakkında bilgilendirilerek ve yazılı onam (rıza) formu okutularak imzalatıldı.

Çalışmaya yukarıda tanımlanan kriterlere uyan 35 romatizmal MD (8 erkek, 27 kadın) hastası alındı. Kontrol grubu olarak 35 sağlıklı kişi (9 erkek, 26 kadın) alındı. Hastaların boyu, kilosu ölçüldü ve vücut yüzey alanı (VYA) hesaplandı. Sfingometre ile kan basınçları ölçüldü.

Görüntüleme Yöntemleri

Ekokardiyografi

Çalışmaya dahil edilen kişilerin hepsine, sol yan yatar pozisyonda, 3.5 mHz prob kullanılarak Vivid 7 ekokardiyografi cihazı (GE Medical Systems, Norway) ile, DII derivasyonunun monitörizasyonu eşliğinde standart 2D, doppler kokardiyografi inceleme yapıldı. Ayrıca hastaların DVE görüntüleri kayıt edildi. Standart parasternal kısa aks, uzun aks, apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk görüntüler ekspiriyum sonunda hastanın nefesi tutularak alındı. Frame hızı saniyede en az 100 olacak şekilde görüntüler alındı, off-line analiz için üç ardışık kalp siklusu dijital ortama kayıt edildi. Ekokardiyografik görüntüler off-line analiz edildi, ölçümler yapıldı.

Standart 2D ve Doppler Ekokardiyografi

Sol yan pozisyonda parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk ve apikal 2 boşluk görüntüleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine uygun olarak görüntüler elde edildi, ölçümler yapıldı⁴. Parasternal uzun eksen görüntülerinde sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları ölçüldü. Daha sonra Teichholz yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. LA postero-anterior çapı (LA PAÇ), parasternal uzun eksen görüntüsünde, sistol sonunda aortun arka duvarı ile LA arka duvarı arkasındaki en uzun çap olarak alındı ve vücut yüzey alanına göre indekslendi. Apikal 4 oda görüntüsünde örnekleme noktası mitral yaprakçık uçlarının arasına yerleştirildi ve pulsed-wave Doppler ile mitral içe akım hız-zaman eğrisi elde edildi. Bu eğriden, erken diyastolik dolun sırasında oluşan E ve geç diyastolde sol atriyumun kasılması ile oluşan A dalgalarının zirve hızları ölçüldü. Apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerden LA ve sağ atrium (RA) maksimum ve minimum volümleri ile p dalgasının başlangıcındaki volümü (Vp) Simpson metodu kullanılarak hesaplandı ve vücut yüzey alanına göre indekslendi. LA ve RA toplam boşalma indeksi, indekslenmiş maksimum volümden minimum volümün çıkartılması ile bulundu. LA ve RA pasif boşalma indeksi, indekslenmiş maksimum volümden Vp çıkartılması ile bulundu. LA ve RA aktif boşalma indeksi, indekslenmiş Vp'den minimum volümün çıkartılması ile bulundu. LA ve RA toplam boşalma fraksiyonu maksimum volümden minimum volümün çıkartılması ile elde edilen değer maksimum volüme bölünmesiyle bulundu. LA ve RA pasif boşalma fraksiyonu maksimum volümden, Vp'nin çıkarılması ile elde edilen değer maksimum volüme bölünmesiyle bulundu. LA ve RA aktif boşalma fraksiyonu, Vp'den minimum volümün çıkartılmasıyla elde edilen değer Vp'ye bölünmesiyle bulundu. Mitral kapak alanı ölçümleri, apikal dört boşluk görüntülerde sürekli dalga Doppler ile "pressure half time" yöntemi kullanılarak yapıldı. Sistolik pulmoner arter basıncı Bernoulli denklemi ile triküspid akım hızı kullanılarak hesaplanan değer üzerine sağ atriyal basıncın (10 mmHg) eklenmesiyle hesaplandı⁵.

Doku Velosite Ekokardiyografi (DVE)

Apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüde DVE görüntüleri dijital ortama kayıt edildi. Off-line analizlerde 2 mm örnekleme volümü kullanılarak apikal 4 boşluk görüntülerde sağ atrial serbest duvar, interatrial septum ve sol atrial lateral duvar; 2 boşluk görüntülerde sol atrial inferior ve anterior duvar mid kesiminden atriumların hareketlerini temsil eden sistolik ve diyastolik dalgalar (Ventrikül sistolü sırasında oluşan pozitif Sm, erken diyastolik dolun sırasında oluşan negatif Em ve geç diyastolde sol atriyumun kasılması ile oluşan negatif Am) görüntüldü. EKG'de p dalgasının başlangıcı ile Am dalgasının başlangıcı arasındaki zaman aralığı "PA başlama" olarak, EKG'de p dalgasının başlangıcından Am dalgası zirvesine kadar olan zaman aralığı "PA zirve", Am dalgasının başlangıcı ve bitişi arasındaki

zaman aralığı “Am dalga zamanı”, EKG’de p dalgasının başlangıcından Am dalgasının sonuna kadar olan zaman aralığı “toplam elektromekanik aktivite (TEMA)” olarak isimlendirildi. Apikal 4 boşluk görüntüde LA lateral duvar, interatrial septum, RA serbest duvar; apikal iki boşluk görüntüde LA anterior duvar, LA inferior duvar mid kesiminden ölçümler yapıldı. Apikal 4 boşluk görüntüden eş zamanlı, RA serbest duvar, interatrial septum LA lateral duvar mid kısmından elde edilen, geç diyastolde sol atriyumun kasılması ile oluşan negatif Am dalgasının başlangıcı arasındaki zaman farkı ölçüldü. LA lateral duvar ve RA serbest duvar Am başlangıcı arasındaki zaman farkı “inter-atrial gecikme”, interatrial septum ve RA serbest duvar Am dalgası başlangıcı arasındaki zaman farkı “intra-atrial gecikme”⁶ ve LA lateral duvar ve inter atrial duvar Am dalgası başlangıcı arasındaki zaman farkı “LA lateral-interatrial duvar arası gecikme” olarak isimlendirildi. Tüm zaman aralıkları ölçümleri R-R mesafesinin karaköküne bölünerek kalp hızına göre düzeltilti⁶. Ayrıca her bir atrium duvarının mid kısmından Sm, Em, Am dalgalarının zirve hızları ölçüldü. LA lateral duvar, LA anterior duvar, LA inferior duvar ve interventriküler septum duvar Sm, Em, Am dalgalarının zirve hızlarının ortalaması alınarak “LA ortalama Sm”, “LA ortalama Em”, “LA ortalama Am” bulundu.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri “SPSS 16.0 for Windows” programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normallik analizi Kolmogorov Smirnow testi analiz edildi. İki grubun karşılaştırılmasında varsayımlara bakılarak sürekli değişkenler için Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki grup arasındaki korelasyon varsayımlara göre Pearson ya da Spearmann korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 23-75 yaş arasında 8 erkek ve 27 kadın olmak üzere toplam 35 miral darlığı olan hasta alındı. Kontrol grubu olarakda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’na başvuran 18-72 yaş arasında 9 erkek ve 26 bayan olmak üzere toplam 35 sağlıklı kişi alındı.

Hastaların ve kontrol grubunun demografik, iki boyutlu ve doppler EKO verileri Tablo 1’de gösterilmiştir. LA PAÇ, mitral E akım hızı, mitral A akım hızı, mitral PGR dışında diğer verilerde istatistik olarak anlamlı fark olarak saptandı.

MD hastaları ve kontrol grubunun LA ve RA volüm indeksleri Tablo 2’de gösterilmiştir. MD olan hastalarda kontrol grubuna göre LA volüm indeksleri daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Sağ artrial volüm indekslerinde ise MD hastalarında ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

MD hastaları ve kontrol grubunun LA ve RA boşalma volüm indeksleri Tablo 3’de gösterilmiştir. LA ve RA için toplam boşalma volüm indeksi, pasif boşalma volüm indeksi ve aktif boşalma volüm indeksi MD hastalarında ve kontrol grubunda istatistiksel olarak benzerdi ($P>0.05$).

MD hastaları ve kontrol grubunun LA ve RA boşalma fraksiyonları Tablo 4’de gösterilmiştir. LA toplam boşalma fraksiyonu, LA pasif boşalma fraksiyonu ve LA aktif boşalma fraksiyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşüktü ($p<0.001$). RA boşalma fraksiyonu değerleri ise kontrol grubunun RA boşalma fraksiyon değerleriyle istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$).

Tablo 5’de LA lateral duvar, interatrial septum, RA serbest duvar, LA anterior duvar ve LA inferior duvar PA başlama, PA zirve, Am ve TEMA süreleri gösterilmiştir. MD hastaları ve kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında MD hastalarında LA lateral duvar PA başlama, PA zirve, Am ve TEMA süreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak uzundu ($p<0.05$). MD hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MD hastalarında İnteratrial septum PA başlama, PA zirve, Am ve TEMA süreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak uzundu ($p>0.05$). MD hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MD hastalarında RA serbest duvar PA başlama, PA zirve, Am ve TEMA süreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak uzundu ($p>0.05$). MD hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MD hastalarında LA anterior duvar PA başlama, PA zirve, Am ve TEMA süreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak uzundu ($p>0.05$). MD hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MD hastalarında LA inferior duvar PA başlama, PA zirve, Am ve TEMA süreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak uzundu ($p>0.05$).

Şekil 1’de MD hastalarının PA başlama süreleri gösterilmiştir. MD hastalarında RA serbest duvar ve LA duvarlarının PA başlama süreleri karşılaştırıldığında en kısa RA serbest duvar (55.6 msn) daha sonra interatrial septum (72.0 msn) daha sonra LA lateral duvar (101.5 msn) ve LA anterior duvar gelmekteydi LA lateral ve LA anterior duvar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.937$), diğer duvarlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı ($p<0.001$).

Şekil 2’ de kontrol grubu hastalarının PA başlama süreleri gösterilmiştir. Kontrol grubunda PA başlama süreleri karşılaştırıldığında en kısa RA serbest duvar (38.7 msn) ve interatrial septum (49.5 msn) daha sonra LA inferior duvar(53,5 msn), daha sonra LA lateral duvar (61.7msn) ve LA anterior duvar (62.0 msn) gelmekteydi. LA lateral ve LA anterior duvar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.707$), diğer duvarlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Tablo 6’da MD hastalarının ve kontrol grubunun LA ve RA ortalama zirve Sm, Em ve Am dalga hızları gösterilmiştir. LA ortalama zirve Sm, LA ortalama zirve Em, LA ortalama zirve Am MD hastalarında daha yüksekti ($p<0.001$)

Tablo 7 ’de MD hastaları ve kontrol grubunun sağ intra-atrial, inter-atrial ve sol intra-atrial gecikmeleri gösterilmiştir. Sağ intra-atrial gecikme (interatrial septum-RA serbest duvar arası) MD hastalarında 16.4 ± 13.4 msn, kontrol gurubunda 10.7 ± 3.9 msn bulundu ($p<0.001$). İnter-atrial gecikme (LA lateral duvar-RA serbest duvar arası) MD hastalarında 45.9 ± 28.3 msn, kontrol gurubunda 23.0 ± 5.2 msn bulundu ($p<0.001$). Sol intra-atrial gecikme (LA lateral duvar-interatrial septum arası gecikme) MD hastalarında 29.5 ± 27.6 msn, kontrol gurubunda 12.2 ± 3.5 msn bulundu ($p<0.001$).

Korelasyon Analizleri

MD hastalarında İnter-atrial gecikme süresi, İnter-atrial gecikme süresi, LA maksimum volüm indeksi, LA Vp volüm indeksi, LA minimum volüm indeksi ile istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). MD hastalarında interatrial gecikme süresi, LA maksimum volüm indeksi ($r=0.436$ $p=0.009$), LA Vp volüm indeksi ($r=0.481$ $p=0.003$), LA minimum volüm indeksi ($r=0.532$ $p=0.001$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korele bulundu. LA lateral duvar-interventriküler duvar arası gecikme süresi, LA maksimum volüm indeksi ($r=0.366$ $p=0.030$), LA Vp volüm indeksi ($r=0.417$ $p=0.003$), LA minimum volüm indeksi ($r=0.463$ $p=0.005$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korele bulundu.

MD hastalarında İnter-atrial gecikme süresi, İnter-atrial gecikme süresi ve LA lateral duvar-interventriküler duvar arası gecikme süresi ile mitral MGR, mitral PGR ve MVA arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

MD hastalarında LA ortalama zirve Sm, Em ve Am’nın LA maksimum, VP ve minimum volüm indeksleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. MD hastalarında LA ortalama zirve Sm,

Em ve A'nın İnter-atrial gecikme süresi, İnter-atrial gecikme süresi ve LA lateral duvar-İnteratriyal duvar arası gecikme süresi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. MD hastalarında LA ortalama zirve Sm ve Em ile mitral MGR, mitral PGR ve MVA, mitral E ve A arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. LA ortalama zirve Am ile mitral MGR ile negatif ($r=-0.336$ $p=0.048$), mitral PGR ile negatif ($r=-0.497$ $p=0.002$), MVA ile pozitif ($r=0.396$ $p=0.018$), mitral E ile negatif ($r=-0.376$ $p=0.026$) korelasyon saptandı.

Tablo 1. Hastaların ve kontrol grubunun demografik, iki boyutlu ve dopler EKO verileri

Özellik	MD grubu Ort ± ss (n= 35)	Kontrol grubu Ort ± ss (n=35)	P değeri
Yaş (yıl)	45.2±12.2	42.2 ± 16.2	0.39
VYA (m ²)	1.76 ± 0.13	1.74 ± 0.16	0.60
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117.6 ± 10	116.9 ± 10	0.80
Diastolik kanbasıncı (mmHg)	74.0± 7.6	71.2 ± 7.2	0.16
Kalp hızı (atım/dak)	71.0 ± 9.3	74.3 ± 7.9	0.11
LV EF (%)	64.3 ± 3.7	66.0 ± 3.6	0.07
LVDSÇ (mm)	47.2 ± 3.5	45.0 ± 3.5	0.06
LVSSÇ (mm)	30.3 ± 2.7	28.1 ± 10.6	0.60
IVSK (mm)	9.4 ± 0.7	9.4 ± 0.6	0.53
PDK (mm)	9.5 ± 0.6	9.4 ± 0.6	0.58
LA PAÇ (mm/m ²)	25.3 ± 3.3	19.0 ± 2.0	< 0.01
Mitral E (m/sn)	1.7 ± 0.4	0.8 ± 0.1	< 0.01
Mitral A (m/sn)	1.6 ± 0.4	0.6 ± 0.08	< 0.01
Mitral PGR (mmHg)	11.6 ± 5.0	2.9 ± 0.8	< 0.01
Mitral MGR (mmHg)	6.1 ± 2.8	-	-
MVA (cm ²)	1.5 ± 0.3	-	-

Kısaltmalar: MD: mitral darlık, ort:ortalama, ss:standart sapma, VYA: vücut yüzey alanı, LV EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDSÇ: sol ventrikül diastol sonu çapı, LVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, IVSK: İnteratriyal septum kalınlığı, PDK: sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, LA PAÇ: sol atrium posteroanterior çapı, PGR: zirve gradyan, MGR: ortalama gradyan, MVA: Mitral kapak alanı, EKO: ekokardiyografi

Tablo 2. MD hastaları ve kontrol grubunun LA ve RA volüm indeksleri.

Değişken*	MD grubu Ort ± ss (n= 35)	Kontrol grubu Ort ± ss (n= 35)	P değeri
LA maksimum volüm indeksi	54.1 ± 17.4	29.6 ± 2.1	<0.001
LA Vp volüm indeksi	43.3 ± 16.9	19.1± 1.7	<0.001
LA minimum volüm indeksi	38.1 ± 17.1	14.3 ± 1.4	<0.001
RA maksimum volüm indeksi	30.6 ± 4.6	29.7 ± 2.5	0.090
RA Vp volüm indeksi	20.0 ± 4.4	18.7 ± 2.2	0.126
RA minimum volüm indeksi	15.9 ± 3.7	14.7 ± 1.9	0.100

Kısaltmalar: MD: mitral darlık, ort: ortalama, ss: standart sapma, LA: sol atrium, Vp: EKD’de p dalgasının başlangıcındaki atrial volüm, RA: sağ atrium. * değişkenler ml/m² cinsinden verilmiştir.

Tablo 3. MD hastaları ve kontrol grubunun LA ve RA boşalma volüm indeksleri

Değişken*	MD grubu Ort ± ss (n= 35)	Kontrol grubu Ort ± ss (n= 35)	P değeri
LA toplam boşalma volüm indeksi	15.9 ± 4.4	15.3± 2.2	0.425
LA pasif boşalma volüm indeksi	10.8 ± 4.5	10.4 ± 2.1	0.686
LA aktif boşalma volüm indeksi	5.1 ± 2.9	4.8± 1.4	0.551
RA toplam boşalma volüm indeksi	14.6 ± 2.3	14.3± 1.4	0.464
RA pasif boşalma volüm indeksi	10.5± 1.9	10.3 ± 1.5	0.565
RA aktif boşalma volüm indeksi	4.1 ± 1.5	4.0 ± 0.7	0.718

Kısaltmalar: MD: mitral darlık, ort: ortalama, ss: standart sapma, LA: sol atrium, RA: sağ atrium* değişkenler ml/m² cinsinden verilmiştir

Tablo 4. MD hastaları ve kontrol grubunun LA ve RA boşalma fraksiyonları

Değişken	MD grubu Ort ± ss (n= 35)	Kontrol grubu Ort ± ss (n= 35)	P değeri
LA toplam boşalma fraksiyonu (%)	31.6 ± 10.9	51.44 ± 5.0	<0.001
LA pasif boşalma fraksiyonu (%)	21.10 ± 9.4	35.15 ± 5.7	<0.001
LA aktif boşalma fraksiyonu (%)	13.45 ± 8.5	25.58 ± 5.2	<0.001
RA toplam boşalma fraksiyonu (%)	48.3 ± 6.7	47.7 ± 3.6	0.667
RA pasif boşalma fraksiyonu (%)	34.9 ± 6.2	32.8 ± 4.5	0.690
RA aktif boşalma fraksiyonu (%)	20.5 ± 6.3	20.2 ± 3.1	0.797

Kısaltmalar: MD: mitral darlık, ort: ortalama, ss: standart sapma, LA: sol atrium, RA: sağ atrium

Tablo 5. LA lateral duvar, interatrial septum, RA serbest duvar, LA anterior duvar ve LA inferior duvar PA başlama, PA zirve, Am ve TEMA süreleri

Değişken*	MD grubu Ort ± ss (n= 35)	Kontrol grubu Ort ± ss (n= 35)	P değeri
LA lateral duvar PA başlama	101.5 ± 26.2	61.7± 5.9	<0.001
LA lateral duvar PA zirve	160.5 ± 26.1	118 ± 8.9	<0.001
LA lateral duvar Am dalga	133.1± 20.4	115.9 ± 10.7	<0.001
LA latera duvar TEMA	234.4 ± 26.5	178.2± 13.3	<0.001
LA anterior duvar PA başlama	101.9± 24.6	62.0± 6.2	<0.001
LA anterior duvar PA zirve	153.9± 26.0	123.4± 11.3	<0.001
LA anterior duvar Am dalga	131.0± 22.6	115.4 ± 10.8	<0.001
LA anterior duvar TEMA	234.1 ± 28.1	177.6 ± 13.7	0.001
LA inferior duvar PA başlama	88.32± 21.7	53.5± 4.6	<0.001
LA inferior duvar PA zirve	140.5 ± 26.4	109.1 ± 10.6	<0.001
LA inferior duvar Am	142.4± 21.0	124.0± 11.5	<0.001
LA inferior duvar TEMA	231.1 ± 27.0	177.7 ± 14.2	<0.001
İnteratrial septum PA başlama	72.0 ± 20.5	49.5 ± 5.0	<0.001
İnteratrial septum PA zirve	122.9± 26.1	102.4 ± 17.4	<0.001
İnteratrial septum A'dalga	151.8± 25.1	129.3 ± 7.8	<0.001
İnteratrial septum TEMA	223.8 ± 18.4	177.5 ± 10.2	<0.001
RA serbest duvar PA başlama	55.6± 18.0	38.7± 3.8	<0.001
RA serbest duvar PA zirve	122.6 ± 29.3	111.0± 15.5	0.043
RA serbest duvar Am dalga	157.8± 32.9	153.0± 8.2	0.416
RA serbest duvar TEMA	213.4± 26.1	191.0 ± 10.7	<0.001

Kısaltmalar: MD: mitral darlık, ort: ortalama, ss: standart sapma, LA: sol atrium, RA: sağ atrium, PA: EKG'deki p dalgası başangıcı ile doku dopplerdeki A'dalgası arasındaki zaman intervali, TEMA: toplam elektromekanik aktivite. * Am dalga değeri metre/saniye cinsinden olup diğer değişkenlerin değerleri milisaniye cinsindedir.

Tablo 6. MD ve kontrol gruplarının LA ve RA ortalama zirve Sm, Em ve Am dalga hızları.

Değişken*	MD grubu Ort ± ss	Kontrol grubu Ort± ss	P değeri
LA ortalama zirve Sm	4.2± 0.1	5.8± 0.8	<0.001
LA ortalama zirve Em	3.5± 0.8	6.2 ± 0.1	<0.001
LA ortalama zirve Am	4.3± 1.2	6.0 ± 1.1	<0.001
RA serbes duvar zirve Sm	8.8± 2.5	8.5± 2.1	0.621
RA serbes duvar zirve Em	5.6± 2.3	6.0 ± 1.9	0.419
RA serbes duvar zirve Am	8.2± 3.0	8.2 ± 2.8	0.987

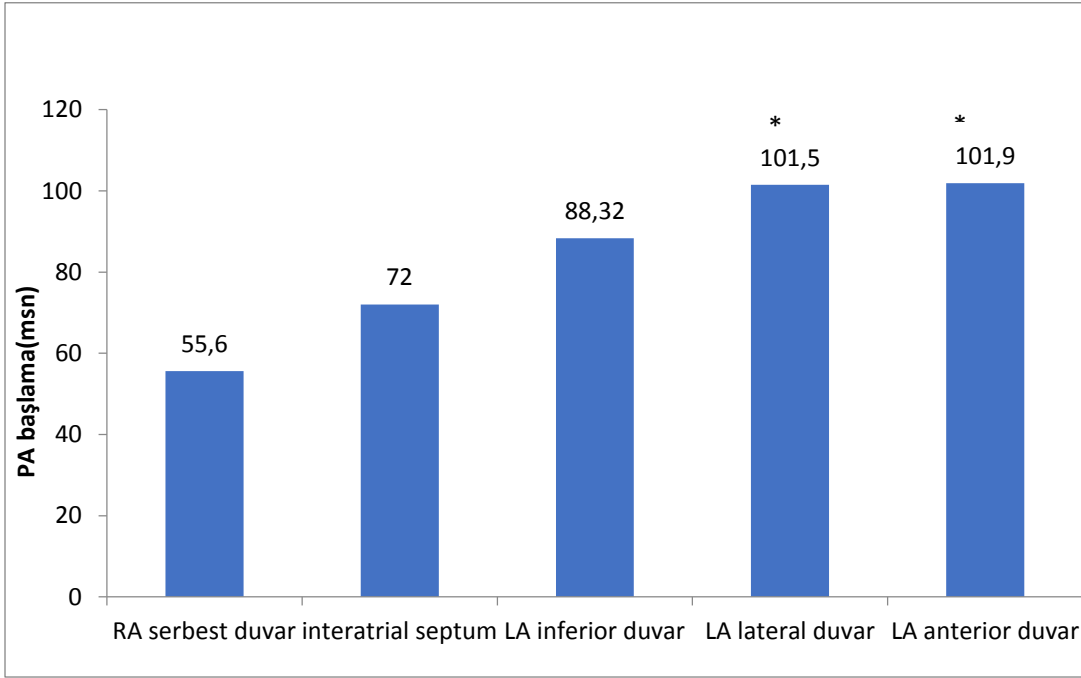
Kısaltmalar: MD: mitral darlık, ort: ortalama ss: standart sapma, LA: sol atrium, RA: sağ atrium. * Değişkenler metre/saniye cinsinden ifade edilmiştir.

Tablo 7. MD hastaları ve kontrol grubunun intra-atrial, interatrial ve LA lateral duvar arası gecikmeleri

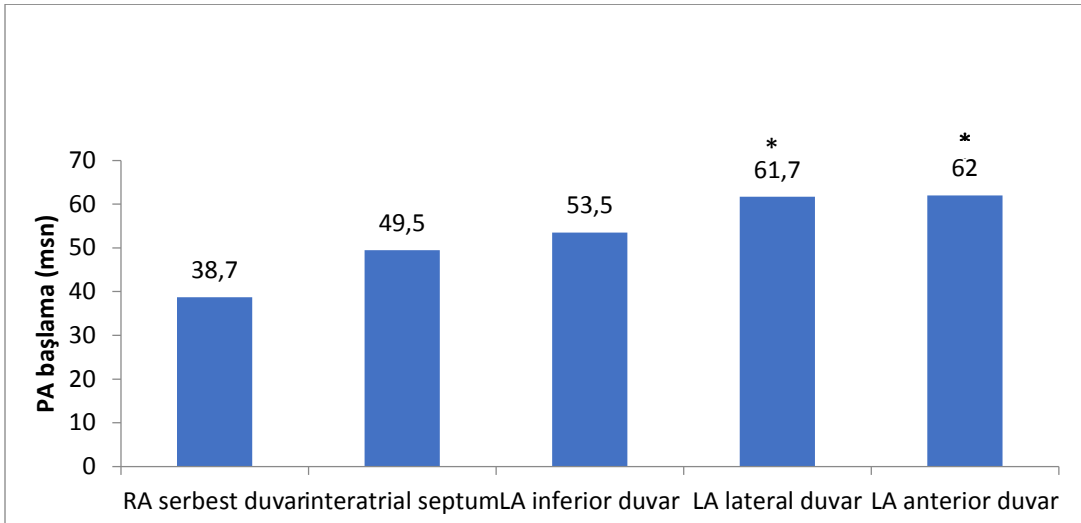
Değişken*	MD grubu Ort ± ss	Kontrol grubu Ort± ss	P değeri
Sağ intra-atrial gecikme (interatrial septum- RA serbest duvar arası)	16.4± 13.4	10.7± 3.9	<0.001
İnter-atrial gecikme (LA lateral duvar- RA serbest duvar arası)	45.9 ± 28.3	23.0± 5.2	<0.001
Sol intra-atrial gecikme (LA lateral duvar- interatrial septum arası)	29.5± 27.6	12.2± 3.5	<0.001

Kısaltmalar: MD: mitral darlık, ort: ortalama, ss: standart sapma, LA: sol atrium, RA: sağ atrium. * Değişkenler milisaniye cinsinden verilmiştir.

Şekil 1. MD hastaları ve kontrol grubunun intra-atrial, interatrial ve LA lateral duvar arası gecikmeleri



Şekil 2. Kontrol grubu PA başlama süreleri. * LA lateral ve LA anterior duvar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.707).



Sonuç ve Tartışma

Akut romatizmal ateş, gelişmiş ülkelerde neredeyse eradike edildiği düşünülüyorsa da gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalansı nedeniyle hala büyük bir sorun oluşturmaktadır. Atrial elektrofizyolojik ve elektromekanik anormallikler, atrial fibrilasyon ve diğer atrial taşiaritmiler için yüksek risk oluşturur ⁴. İntra-atrial ve inter-atrial ileti anormallikleri, elektriksel aktivasyonun uzaysal ve zamansal dağılımını bozarak reentran devrelerin oluşmasına neden olur ⁴. LA çapındaki genişleme ile birlikte uyarı yolu da uzar. Bununla birlikte elektromekanik gecikme artar. Josephson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LA çapı ile interatrial gecikme arasındaki ilişki girişimsel yöntemle değerlendirilmiştir ⁷. Wang ve arkadaşları tarafından ilk defa intra-atrial elektromekanik gecikme M-mod ekokardiyografik çalışma ile noninvaziv olarak değerlendirilmiştir ⁸. Özer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, romatizmal MD olan hastalarda atrial elektromekanik gecikme non invaziv yöntemle değerlendirilmiştir ⁹. Bizim çalışmamızda

romatizmal MD olan hastalarda atrial elektromekanik fonksiyonlar non invaziv olarak değerlendirilmiştir. RA serbest duvar, interatrial septum ve LA lateral duvar elektromekanik gecikme süreleri eş zamanlı yapılan ölçümlerde bulunmuştur.

MD hastalarının ve kontrol grubu hastalarının yaş, VYA, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kal hızı, LV EF, LVDSÇ, LVSSÇ, IVSK, PDK iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. MD hastalarının LA APÇ daha büyüktü, yine mitral E ve A akım hızı MD hastalarında daha fazlaydı.

MD hastalarının LA maksimum volüm indeksi, LA Vp volüm indeksi, LA minimum volüm indeksi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı. RA volüm indekslerinde ise iki grup birbirine benzerdi. Mitral kapak darlığında, gerekli olan kardiyak atım hacminin devamı için LA-sol ventrikül arasındaki basınç gradienti artışına bağlı olarak LA basınç artışı ve buna bağlı olarak LA volümünde artış meydana gelmektedir. Bizim bulgularımız da bununla uymaktaydı. LA toplam boşalma volüm indeksi, LA pasif boşalma volüm indeksi, LA aktif boşalma volüm indeksi, MD ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Buna karşı LA toplam boşalma fraksiyonu, LA pasif boşalma fraksiyonu, LA aktif boşalma fraksiyonu MD hastalarında daha düşüktü. MD hastaların, LA basınç artışına bağlı LA genişleme meydana gelmekte fakat LA boşalma fraksiyonlarının da düşmesi sonucunda LA toplam boşalma volümünün sabit kalmaktaydı. LA atrial volüm artışı boşalma fraksiyonundaki düşme ile kompanze edilerek total atrial boşalma volümü normal sınırlarda kalması sağlanmaktaydı. LA volüm indeksleri ile LA boşalma volüm indeksleri arasında korelasyon saptanmaması, LA volüm indeksleri ile LA boşalma fraksiyonları arasında negatif korelasyon saptanması LA volüm artışı ve LA boşalma fraksiyonları arasındaki kompanzasyonu desteklemekteydi. Boudoulas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde MD olan hastalarda LA total boşalma volümlerinin normal olduğu fakat LA boşalma fraksiyonunun azaldığı saptanmıştı. MDnda hastalarında ve kontrol grubunda RA volüm indeksleri iki grup arasında benzerdi ve RA boşalma fraksiyonları da benzer bulundu.

PA başlama, PA zirve, A'dalga ve TEMA süreleri MD hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzundu. LA' daki dilatasyon elektriksel uyarı yolunu uzatmakta ve buna bağlı olarak interatrial elektromekanik gecikmede uzama olmaktadır. Josepson ve arkadaşları da romatizmal kapak hastalıklarında bunu invaziv olarak göstermişlerdi ⁷. Özer ve arkadaşları da romatizmal MDnda PA başlama sürelerini değerlendirmişler ve MD hastalarında PA başlama sürelerinin uzadığını göstermişlerdir ⁹. Bizim çalışmamızda ayrıca romatizmal MD olan hastalarda PA zirve, Am dalga ve TEMA süreleride ölçülmüştür. Romatizmal MD hastalarında PA zirve, Am dalga, TEMA sürelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Mitral kapak darlığı ve romatizmal kardite sekonder atrial inflamasyon; sol atrial dilatasyona, atrium duvarında fibroze ve atrial kas bandlarında disorganizasyona neden olur. MD olan hastalarda atrial kas bandlarında disorganizasyon meydana gelir. Bu değişikliklerle birlikte LA fibrosiz elektriksel inhomojeniteye ve anormal ileti hızlarına neden olabilir ¹⁰. Bu nedenle LA genişlemeye bağlı ileti yolunun uzaması ve ek olarak MD hastalarında meydana gelen LA fibrozis, atrial kaslardaki disorganizasyon, elektriksel inhomojenite ve anormal ileti sürelerinden dolayı PA başlama, PA zirve, atrial kontraksiyon zamanının göstergesi olan Am dalga süresi ve TEMA kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuş olabilir. Yapılan çalışmada romatizmal olmayan paroksizmal atrial fibrilasyon hastalarında sinüs ritmindeyken ölçülen atrial elektromekanik gecikme süresi normal hastalara göre daha uzun bulunmuştu ¹¹. Romatizmal MD hastalarında uzamış elektromekanik gecikme süreleri uzun dönem takiplerde hastaların atrial fibrilasyona gelişmesini öngörmeye yardımcı olabilir. İnter-atrial gecikme süresi ve LA lateral duvar-interatrial duvar arası gecikme süresi LA maksimum, Vp ve minimum volüm indeksleri ile anlamlı koreleydi. İnter-atrial gecikme süresi ile LA volüm indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. İnter-atrial ve LA lateral duvar-interventriküler duvar arası gecikme süreleri hastaların atrial fibrilasyon gelişmesi açısından öngörmeye yardımcı olabilir. İnter-atrial, intra-atrial ve LA lateral duvar-interventriküler septum arası gecikme ile mitral A, mitral E, mitral PGR, mitral MGR, MVA ve VYA'na göre indekslenmiş LA APÇ arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. VYA göre indekslenmiş LA APÇ, MVA gibi rutin ekokardiyografik parametrelerle atrial gecikme sürelerinin korele olmaması atrial fibrilasyonu ön görmede belki rutin ölçümü yapılmayan LA volüm indeksleri ve atrial gecikme süreleri daha faydalı olabilir.

Kontrol grubunun atrial bölgesel PA başlama süreleri karşılaştırıldığında en önce RA serbest duvarı, daha sonra interventriküler septumum, daha sonra inferior duvarın ve son olarak LA lateral duvar ve LA

anterior duvarın mekanik aktivasyonun başladığı saptandı. Bu bulgumuz, invaziv yöntemlerle gösterilen normal elektriksel aktivasyona benzer idi ¹². MD grubunda da benzer şekilde karşılaştırıldığında en önce RA serbest duvarın, daha sonra interventriküler septumun, daha sonra inferior duvarın ve son olarak LA lateral duvar ve LA anterior duvarın mekanik aktivasyonun başladığı saptandı. Çalışmamızda MD hastalarının, sinüs ritminde oldukça, kontrol grubuna benzer sıralamada bölgesel elektromekanik aktivasyon göstermekte olmasına rağmen daha uzun elektromekanik aktivasyon sürelerine sahip olduğu gösterildi. Bu durum daha önce değinildiği gibi LA genişlemesine bağlı ileti yolunun uzamasına ve ek olarak MD hastalarında meydana gelen LA kas disorganizasyonu ve anormal ileti sürelerinden kaynaklanabilir.

MD hastalarının ve kontrol grubunun LA ortalama duvar zirve Sm, Em ve Am velositeleri karşılaştırıldığında anlamlı derece düşüktü, LA volüm indekleri ve atrial gecikmelerle istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu yoktu. LA ortalama duvar zirve hızının MVA, mitral PGR, mitral MGR ile korelasyonuna bakıldığında ise “Am “nın MVA ile pozitif, mitral PGR ve mitral MGR ile negatif korelasyonu vardı, LA zirve Sm ve Em ile istatistiksel anlamlı korelasyon yoktu. LA duvar zirve velositelerinin kontrol grubundan düşük olması, LA volüm indekleri ve atrial gecikmelerle korele olmaması, LA kontraksiyonunda oluşan Am ile mitral MGR ve mitral PGR’nin korale olması, LA genişlemesinden ve elektriksel iletimden bağımsız olarak MD’ye bağlı LA fibrozisi, atrial kas disorganizasyonu ve LA basınç artışına bağlı atrial duvar hareketinin kısıtlanması ile açıklanabilir.

Sonuç

MD hastalarının, sinüs ritminde oldukça, kontrol grubuna benzer sıralamada bölgesel elektromekanik aktivasyon göstermekte olmasına rağmen daha uzun elektromekanik aktivasyon sürelerine sahiptir.

Uzamış elektromekanik aktivasyon süreleri LA genişlemesine bağlı ileti yolunun uzamasına ve ek olarak MD hastalarında meydana gelen LA kas disorganizasyonu ve anormal ileti sürelerinden kaynaklanabilir. İleride yapılacak çalışmalarla gelişebilecek atrial fibrilasyon ve/veya tromboembolik olaylar için öngörücü sınır değerlerin bulunması antikoagülan tedavi başlanması kararına etkili olabilir.

Bu değerlendirme sonucunda ortaya çıkan anlamlı bulguların klinik sonuçlara da yansıtacağını düşünmekle birlikte, elde ettiğimiz bulguların prospektif kohort çalışmalarıyla klinik yönden doğrulanması gereklidir.

Kaynakça

1. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1996;77(1):96-98.
2. Goldsmith I, Kumar P, Carter P, et al. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study. *Am Heart J.* 2000;140(5):777-784.
3. Acar J, Michel PL, Cormier B, et al. Features of patients with severe mitral stenosis with respect to atrial rhythm. Atrial fibrillation in predominant and tight mitral stenosis. *Acta cardiologica.* 1992;47(2):115-124.
4. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2006;7(2):79-108.
5. Meisner JS, Keren G, Pajaro OE, et al. Atrial contribution to ventricular filling in mitral stenosis. *Circulation.* 1991;84(4):1469-1480.
6. Nichol PM, Gilbert BW, Kisslo JA. Two-dimensional echocardiographic assessment of mitral stenosis. *Circulation.* 1977;55(1):120-128.
7. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol.* 1977;39(7):967-971.

8. Wang K, Xiao HB, Fujimoto S, et al. Atrial electromechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Br Heart J*. 1995;74(4):403-407.
9. Ozer N, Yavuz B, Can I, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(9):945-948.
10. Alpert JS SJ, Casgrove DM. Mitral valve disease. In: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. New York: Lippincott-Raven 1998; 505-6.
11. Cui QQ, Zhang W, Wang H, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2008;31(2):74-78.
12. Roithinger FX, Cheng J, SippensGroenewegen A, et al. Use of electroanatomic mapping to delineate transseptal atrial conduction in humans. *Circulation*. 1999;100(17):1791-1797.

Presentation ID/Sunum No= 271

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Low Serum Magnesium Level Can Be a Risk Factor for Retinopathy in Diabetic Patients

Mehmet Bankir¹, Nedime Şahinoğlu Keşkek², Tayyibe Saler¹, Şakir Özgür Keşkek³, Selim Cevher⁴

¹ Department of Internal Medicine, University of Health Sciences – Adana City Training and Research Hospital, Adana, Turkey

² Alaaddin Keykubat University School of Medicine Department of Ophthalmology, Alanya/Antalya/Turkey

³ Alaaddin Keykubat University School of Medicine Department of Internal Medicine- Division of General Internal Medicine, Alanya/Antalya/Turkey

⁴ Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Hitit University, Çorum, Turkey

Abstract

Purpose:Retinopathy is a significant microvascular complication of diabetes. Uncontrolled diabetes can lead to complications which are related with high blood sugar and insulin resistance (IR). A decrease in serum magnesium (Mg) levels can cause an increase in IR and a worsening of glycemic control. In this study, we aimed to investigate the relationship between serum Mg levels and diabetic retinopathy (DR). **Patients and Methods:**A total of 554 subjects, including 176 patients with DR patients, 209 patients without DR, and 169 healthy subjects, were included in this study. Serum fasting glucose levels, insulin levels, HOMA-IR (homeostasis model assessment of IR), HbA1c percentages, and Mg levels were measured for all subjects **Results:**Serum Mg level was lower in patients with DR ($p<0.001$). Furthermore; HbA1c, fasting glucose level, HOMA-IR were higher in patients with DR ($p<0.001$, respectively). Incidence of DR was associated with serum Mg levels (OR 2.1, CI 95% 1.2-3.6, $p=0.005$). **Conclusion:**Hypomagnesaemia may lead to disturbances in cellular glucose transport, pancreatic insulin secretion and insulin receptor sensitivity. Finally, a low Mg level can lead to retinopathy by impairing glucose homeostasis. Mg levels should be checked in patients with diabetes since Mg may be a supporting treatment in such cases.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Hyperglycaemia, Insulin Resistance, Magnesium, Type 2 Diabetes Mellitus

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has become an important disease for the reason that increasing prevalence and complications. Approximately, 347 million people have diabetes worldwide and a significant portion of them has an increased risk of cerebrovascular diseases, kidney failure, heart disease, non-traumatic lower-limb amputations, blindness, and premature death (1).

Diabetic retinopathy (DR) is a common microvascular complication of T2DM and a recent report on the prevalence of DR showed that it is one of the major causes of visual impairment in the adult

population in industrialized countries (2). The pathogenesis of DR is still unknown. The decrease in retinal perfusion due to the endothelial dysfunction in diabetes leads to many biochemical and metabolic alterations. The retina is also disturbed by non-enzymatic glycosylation due to the chronic high blood glucose. Ischemia, inflammation, and vitreoretinal traction are relationship with the evolution of DR (3,4).

Magnesium (Mg) has a role in many enzymatic reactions and affects glucose metabolism and insulin homeostasis. The mg and type 2 DM relationship has been shown previously (5,6). In our study, we aimed to investigate the effects of low serum Mg levels on development of retinopathy in patients with T2DM.

Methods

This cross-sectional study was performed in the internal medicine department of a tertiary, training and research hospital in Turkey, from 11 July 2013, to 20 March 2015. The local ethics committee was approved the study and informed consent was explained and then obtained from all participants (IRB approval number: ANEAH.EK.2015/126). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice standards and ethical standards of the Human Experiments Responsible Committee.

Study Population

A total of 554 subjects, including 176 patients with DR patients, 209 patients without DR, and 169 healthy participants were included in this study. The study group (patients with retinopathy) divided into two subgroups according to the retinopathy type (proliferative and non-proliferative). The subgroups included 81 and 95 patients with proliferative retinopathy (PR) or non-proliferative retinopathy (NPR), respectively.

Patients with a history of smoking or alcohol intake, renal failure, hypertension, malignancies, acute or chronic diarrhea, sepsis, malabsorption, and who were lactating or pregnant were excluded from this study. Eighteen patients were excluded due to the incomplete data.

Body mass indexes of all the subjects were calculated (weight in kg/height in m²). Sphygmomanometers (Erka, Germany) were used to measure the blood pressures of the subjects. When the systolic blood pressure \geq 140 mmHg, or a diastolic blood pressure \geq 90 mmHg was diagnosed as hypertension. Patients with hypertension were excluded from our study.

The diagnosis of DR was done by mydriatic fundus examination and fluorescence angiography. An experienced ophthalmologist classified the retinopathy status according to the internationally accepted classification (7).

Biochemical parameters

Serum Mg level, fasting glucose, HbA1c percentage, insulin, creatinine, systolic and diastolic blood pressures, body mass indexes (BMIs) and duration of diabetes were measured. The calorimetric method was used to analyze the Mg levels with Roche C-501 (Japan) device (reference range:1.8-2.6 mg/dL). Creatinine, and serum fasting glucose levels were analyzed by commercially available kits with Beckman Coulter Synchron LX 20 (Massachusetts, USA).A high-performance liquid chromatography technique was used to analyze HbA1c percentages. Insulin levels were measured by Abbott Architect I 2000 SR analyzer system (Illinois, USA). IR (HOMA-IR, homeostasis model assessment of IR) was calculated according to the fasting insulin x fasting glucose / 405 formula.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the MedCalc software program (version 15.6.1; MedCalc, Belgium). The distribution of normality of numerical variables was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. To compare the categorical measurements between the groups the Chi square test was used. The independent groups Mann Whitney U tests or t-test were used for the comparison of the numerical variables between two groups, and the ANOVA (post-hoc: Scheffé's test) or Kruskal-Wallis tests (post-hoc: Dunn's test) were used between the groups more than two. Pearson and Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationship between numerical variables. Odds ratio was used to

evaluate the association between serum Mg levels and DR. A multiple linear regression model was used to identify independent predictors of HbA1c. A p value of <0.05 was considered significant in all tests.

Results

The clinical and demographical data’s of the study groups were shown in Table 1. Gender and age distributions were similar between the groups (p = 0.798 and 0.693, respectively; Table 1).

Mean Mg levels of patients with diabetic retinopathy were significantly lower than in those patients without retinopathy and in the healthy participants (1.88±0.25 vs 1.94±0.19 vs 2.10±0.26; p<0.001, respectively). Mean HbA1c percentages, mean serum fasting glucose levels, mean insulin levels, mean HOMA-IRs and mean BMIs were statistically different (p<0.001, respectively). Other parameters did not differ between groups. Mean systolic and diastolic blood pressures of the patients with diabetes and with or without retinopathy were higher than in those healthy controls (p<0.001) (Table 1).

Table 1 Clinical and demographical data of the groups

	T2 DM with retinopathy N= 176	T2 DM without retinopathy N= 209	Healthy group N= 169	p
Age (years)	53.7±7.5	54.1±10.9	51.9±10.3	0.693
Female N (%)	100 (56.9%)	130 (62.3%)	95 (56.3%)	0.798
Magnesium mg/dL	1.88±0.25	1.94±0.19	2.10±0.26	<0.001
HbA1c %	9.2±2.1	8.1±1.9	5.3±0.4	<0.001
Fasting blood glucose mg/dL	221.7±115.2	181.2±85.7	92.1±11.5	<0.001
Insulin mcU/mL	13.9±13.6	18.3±20.9	11.8±9.5	<0.001
HOMA-IR	8.5±13.8	8.2±11.2	2.3±1.7	<0.001
Creatinine mg/dL	0.78±0.18	0.77±0.59	0.74±0.17	0.304
Systolic blood pressure mmHg	125.0±13.0	123.7±11.5	110.4±13.5	<0.001
Diastolic blood pressure mmHg	76.0±8.8	76.6±7.7	68.3±10.2	<0.001
Duration of diabetes (years)	10.1±5.4	9.4±6.1	-	0.063

There was a negative correlation between Mg level and serum fasting glucose (r =-0.209, p=0.005), HbA1c (r =-0.205, p=0.006, figure 1,) and HOMA-IR (r =-0.284, p=0.001, figure 2) (Table 2). Mg levels were found to be strongly associated with DR (OR= 2.1; 95% CI =1.2-3.6; p=0.005).

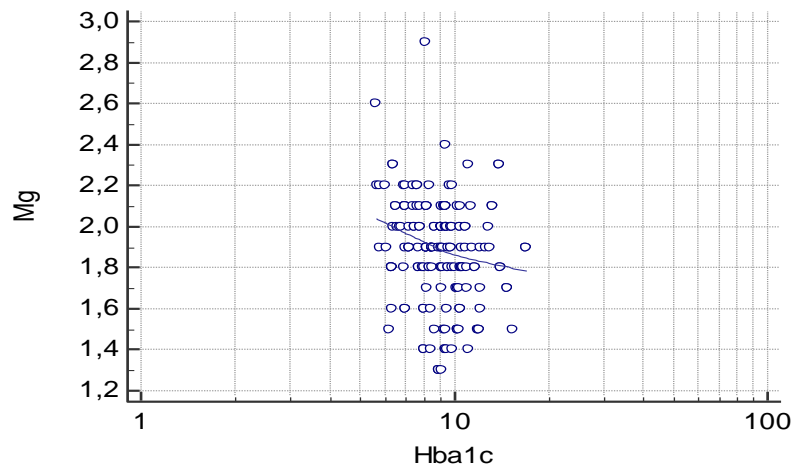


Figure 1: A scatter diagram shows the correlation between Mg and HbA1c
Mg: magnesium

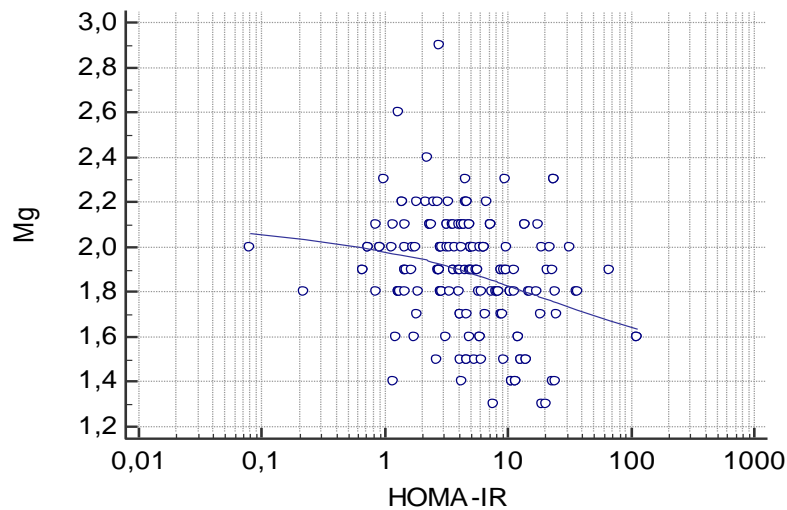


Figure 2: A scatter diagram shows the correlation between Mg and HOMA-IR.
Mg: magnesium

Table 2: Correlation analyses between magnesium and fasting blood glucose, HbA1c, HOMA-IR.

	Fasting blood glucose	HbA1c	HOMA-IR
Magnesium	r = -0.209 p= 0.005	r = -0.205 p= 0.006	r = -0.284 p= 0.001

There were 95 and 81 patients with NPR and PR, respectively. In Table 3, the comparisons of these subgroups were shown. BMIs of the patients with NPR were higher than in those in patients with PR (29.4±5.2 vs. 31.5±6.8, p=0.024). Mg levels did not differ significantly in NPR and PR groups (1.91±0.24 vs 1.84±0.25; p=0.069, respectively). HOMA-IR levels of the patients with PR were higher than in patients with NPR (8.7±17.8 vs. 8.2±9.1, p=0.031). Other parameters did not differ between NPR and PR groups (Table 3).

Table 3: Clinical and demographical data of the subgroups

	T2DM+PR (N=81)	T2DM+NPR (N=95)	P
Age (years)	54.7±7.7	52.8±6.8	0.096
Female N(%)	42 (51.9%)	61 (64.2%)	0.132
Magnesium mg/dL	1.84±0.25	1.91±0.24	0.069
HbA1c %	8.9±2.0	9.5±2.1	0.063
Fasting blood glucose mg/dL	213.2±121.1	229.8±109.9	0.154
Insulin mcU/mL	14.1±16.2	13.8±11.0	0.428
HOMA-IR	8.7±17.8	8.2±9.1	0.031
Creatinine mg/dL	0.79±0.18	0.77±0.17	0.435
Systolic blood pressure mmHg	123.9±13.5	125.9±12.6	0.296
Diastolic blood pressure mmHg	75.7±8.8	76.3±8.8	0.640
Duration of diabetes (years)	10.9±5.8	9.4±5.4	0.077

T2DM+PR : Type 2 diabetes mellitus with proliferative retinopathy

T2DM+NPR: Type 2 diabetes mellitus without proliferative retinopathy

Factors affecting HbA1C levels were evaluated by multiple linear regression analysis. The model included Mg, fasting blood glucose, HOMA-IR, age and duration of diabetes. Decreased Mg levels ($\beta \pm SE = -0.92 \pm 0.40$; $p = 0.022$) and increased fasting blood glucose levels ($\beta \pm SE = -0.012 \pm 0.0009$; $p < 0,001$) were determined as independent risk factors increasing HgA1C level (Table 4).

Table 4: Multiple regression analyses (backward method) were performed with HbA1c as a dependent variable and with magnesium, fasting glucose, HOMA-IR, age and duration of diabetes as independent variables.

Independent variables	Coefficient	Std. Error	r _{partial}	t	p
(Constant)	7.9838				
Magnesium	-0.9203	0.4020	-0.1211	-2.289	0.022
Fasting glucose	0.01200	0.0009008	0.5790	13.323	<0.001

Std. Error: Standard Error

Discussion

We showed low levels of Mg in patients with DR compared to patients without retinopathy, and the healthy subjects in our study. Additionally, we found an inverse relationship between Mg and HbA1c levels. Our findings are consistent with previous studies (8,9,10). However, our study is the first which

investigates Mg- DR association with the largest sample size. Moreover, we also investigated the patients according to the non-proliferative and proliferative retinopathy. Similarly, the relationship between serum Mg levels and HOMA-IR in diabetic retinopathy was investigated firstly in the current study.

Many studies have been done to evaluate the relationship between Mg and T2DM. (5,11,12). According to those studies; we have understood that not only low serum Mg level is a risk factor for hyperglycaemia, but also T2DM is one of the causes of hypomagnesaemia (11). Hypomagnesaemia may lead to disturbances in cellular glucose transport, pancreatic insulin secretion and insulin receptor sensitivity. Tyrosine kinase activity is also negatively affected by hypomagnesaemia (6,12). Furthermore, long term Mg deficiency has also been associated with high TNF-alpha levels, which is associated with post-receptor IR (13). On the other hand, type 2 diabetes mellitus leads to hypomagnesaemia due to the excess renal excretion, glycosuria and insulin resistance; additionally, reduced intestinal absorption of Mg due to autonomic nerve damage (12,14).

In our study, HbA1c levels were observed to be higher in patients with DR. This result may strongly related with uncontrolled diabetes mellitus due to hypomagnesaemia, or IR, or hyperglycaemia. It supports this hypothesis; in our study, fasting blood glucose and IR levels were higher in patients with diabetes and retinopathy. Similarly, high levels of HbA1c were reported in Srinivasan et al. and Kundu et al. studies (10,15).

High levels of insulin and IR were found to be a relationship with obesity and hypertension in previous studies (16,17). In the present study, we have also reported high levels of systolic, diastolic blood pressures and BMI in the study group which is more associated with IR.

Mg levels have a negative correlation with HOMA-IRs, serum fasting glucose levels and HbA1c percentages. Similar results were reported in previous studies (10,15,18). Kundu et al reported an inverse correlation between Mg levels, fasting glucose levels, and HbA1c (10). Similar findings have been demonstrated in the Agrawal et al study (18). However, the sample size of the present study is larger than previous studies. In addition, we also analyzed HOMA-IR values and showed the correlation between Mg and HOMA-IR levels in patients with diabetes and retinopathy for the first time.

Mg values were lower in patients with diabetic PR patients compared to patients with diabetic NPR. However, this result did not reach statistical significance. On the other hand, we have calculated higher HOMA-IR levels in patients with PR. This result may be related with low serum Mg levels in these patients.

Hypomagnesaemia can increase IR and worsen glycaemic control. Most of the complications of diabetes are related with uncontrolled glycaemia. Malabsorption due to diabetic autonomic neuropathy and reduced insulin requirement due to the nephropathy may cause weight loss (6,8,9,19). In this study, patients in both of the subgroups were overweight. However, the BMIs of the patients with PR were lower than those in patients with NPR. The lower BMIs in patients with PR can be associated with hypomagnesaemia and insulin resistance.

Study Limitations

The nutrition status of the subjects was not the same in the current study; so, it was impossible to know how much Mg each subjects received daily. This can be a limitation for this study.

Conclusion

In conclusion, Mg imbalance in patients with T2DM was shown in the literature and a low Mg level can lead to vascular complications by impairing glucose homeostasis and insulin sensitivity (5,8,10,11). In patients with diabetes, serum Mg levels should be checked and Mg supplementation can be considered. Further reinforce this link; the Hisayama et al reported that Mg replacement decreases the risk of diabetes by improvement of IR (20).

Acknowledgement

The authors have declared that no conflict of interest exists.

References

1. CDC 2014. Department of Health and Human Services [homepage on the Internet] National diabetes statistics report. [Accessed September 28, 2014]. Available from: <http://www.cdc.gov//diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>.
2. Diabetes Atlas. 5th ed. 2014. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. Barot M, Gokulgandhi MR, Patel S, Mitra AK. Microvascular complications and diabetic retinopathy: recent advances and future implications. *Future Medicinal Chemistry*. 2013; 5: 301–14.
4. Dedania VS, Bakri SJ. Novel pharmacotherapies in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015; 22: 164-73.
- 5-Dasgupta A, Sarma D, Saikia UK. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16: 1000–1003.
- 6-. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 366–73.
- 7- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group: “Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales” *Ophthalmology*. 2003; 110: 1677–682.
- 8- Sharma A, Dabla S, Agrawal RP, Barjatya H, Kochar DK, Kothari RP. Serum magnesium: an early predictor of course and complications of diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc*. 2007;105: 16- 20.
- 9- Hatwal A, Gujral AS, Bhatia RP, Agrawal JK, Bajpai HS. Association of hypomagnesemia with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989; 67: 714-16.
- 10- Kundu D, Osta M, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ray D, Gautam D. Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy. *J Nat Sci Biol Med*. 2013; 4: 113-16.
- 11- Keşkek SO, Kırım S, Karaca A, Saler T. Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers. *Pak J Med Sci*. 2013; 29: 1329-333.
- 12- Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 458: 40–47.
- 13- Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Elevated concentrations of TNF-alpha are related to low serum magnesium levels in obese subjects. *Magnes Res*. 2004; 17: 189–96.
- 14-Lecube A, Baena-Fustegueras JA, Fort JM, Pelegri D, Hernandez C, Simo R. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *Plos One*. 2012; 7: 1-7. 15-Srinivasan AR, Niranjana G, Kuzhandai Velu V, Parmar P, Anish A. Status of serum magnesium in type 2 diabetes mellitus with particular reference to serum triacylglycerol levels. *Diabetes Metab Syndr*. 2012; 6: 187-89.
- 16-Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987; 317: 350-57.
- 17-DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-94.
- 18- Agrawal P, Arora S, Singh B, Manamalli A, Dolia PB. Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes Metab Syndr*. 2011; 5: 41-44.
- 19- Sales CH, Pedrosa LFC. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *J Clin Nutr*. 2006; 25: 554–62.
- 20-Hata A, Doi Y, Ninomiya T, Mukai N, Hirakawa Y, Hata J, Ozawa M et al. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation. the Hisayama Study. *Diabet Med*. 2013; 30: 1487-494.

Presentation ID/Sunum No= 282

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Talasemi Majör Tanılı Olgularda Endokrin Bozukluklarının Değerlendirilmesi

Dr. Sultan Okur Acar¹ , Dr. Müge Gürçınar² , Dr. Sezer Acar³ , Dr. Raziye Canan Vergin¹

¹Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

²Radyoloji Uzmanı, Özel Alsancak Bilrad MR Görüntüleme Merkezi, İzmir

³Çocuk Endokrinoloji Kliniği, S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Özet

Giriş: Transfüzyon ve şelasyon tedavileri ile yaşam süresi artan bu olgularda zamanla dokularda biriken demirin toksik etkisi ile çeşitli endokrin fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bu çalışmada, Çocuk Hematoloji kliniğimizde takip edilen, talasemi majör tanılı hastaların endokrin fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesi amaçladık. Materyal ve Metod: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri dosya kayıtlarından elde edildi. Demir yükü tahmininde dosya kayıtlarındaki serum ferritin düzeyi ve karaciğer R2 manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile elde edilen karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) düzeyleri kullanıldı. Hipofiz demir birikiminin değerlendirilmesinde 1,5 Tesla MRG ile koronal ve aksiyel kesitlerde sinyal intensite oranı (SIR) yöntemi ile hipofiz, nazofarengeal yağ dokusu ve pterygoid kas dokusunun ROI (intensite) değerlerine bakıldı. Bulgular: Bu çalışmaya 60 hasta dahil edildi (ortalama yaş, 11.50 ± 4.47 yıl). Altmış hastanın 41'inde (%68,3) en az bir endokrin komplikasyon saptandı. Yirmi beş hastanın (%41,7) boyu 3 persentilin altındaydı. Beş (%8,3) hastada subklinik hipotiroidi, hastaların 35'inde (%58,3) D vitamini eksikliği, 1'inde (%1,7) izole hipokalsemi mevcuttu. Kemik yoğunluğu açısından incelenen 14 olgunun 4 (%23,5)'ünde kemik mineral yoğunluğunda düşüklük saptandı. Karaciğer R2 MR'ı çekilen 34 hastanın 30'unda (88,2 %) birikimi saptanmazken, 4 (11,8 %) hastada hafif derecede demir birikimi saptandı. Ferritin değeri ile endokrin komplikasyonlar ve LIC arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu ile hipofiz/yağ intensite oranı arasında korelasyon saptanmadı. Sonuç: Çalışmamızda demir birikimi ile endokrin komplikasyonlar arasında korelasyon saptanmadı. Endokrin komplikasyonu olan olguların hipofiz MR'ında anlamlı intensite sinyal azalması saptanmadı. Erken dönemde endokrin komplikasyonların saptanması ve tedavi olanağı sağlanabilmesi için transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında düzenli takipler yapılması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Talasemi Major, Demir Birikimi, Endokrin Komplikasyonlar

Evaluation of Endocrine Disorders in Patients With Thalassemia Major

Abstract

Introduction: It is known that various endocrine dysfunctions may occur over time in these patients due to the toxic effect of the accumulated iron whose lifespan increases with transfusion and chelation therapies. In this study, we aimed to evaluate endocrine dysfunctions of patients with thalassemia major followed up in our Pediatric Hematology clinic. **Materials and Methods:** Demographic, clinical, and laboratory data were obtained from file records. Serum ferritin levels and liver iron concentration (LIC) levels obtained by liver R2 magnetic resonance imaging (MRI) were used in the estimation of iron load. In the evaluation of pituitary iron accumulation, the ROI (intensity) values of the pituitary, nasopharyngeal adipose tissue, and pterygoid muscle tissue were measured with 1.5 Tesla MRI and signal intensity ratio method in coronal and axial sections. **Results:** Sixty patients were included in this study (mean age, 11.50±4.47 years). At least one endocrine complication was detected in 41 (68.3%) patients. Twenty-five patients (41.7%) were below the 3rd percentile height. Five (8.3%) patients had subclinical hypothyroidism, 35 (58.3%) of the patients had vitamin D deficiency, and 1 (1.7%) had isolated hypocalcemia. Low bone mineral density was found in 4 (23.5%) of 14 patients who were examined in terms of bone density. While no accumulation was found in 30 (88.2%) of 34 patients who had liver R2 MRI, mild iron accumulation was found in 4 (11.8%) patients. There was no relationship between ferritin levels and endocrine complications and LIC. In addition, there was no correlation between liver iron concentration and pituitary/fat intensity ratio. **Conclusion:** No correlation was found between iron overload and endocrine complications. A significant decrease in intensity signal was not detected in pituitary MRI of patients with endocrine complications. Regular follow-up is important in transfusion-dependent patients in order to detect endocrine complications in early period and to provide treatment.

Keywords: Thalassemia Major, Iron Overload, Endocrine Complications

Giriş

Talasemiler; hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya birkaçının yapılamaması ya da az miktarda yapılması sonucu oluşan hemolitik anemi ile karakterize, genetik geçiş gösteren heterojen bir hastalıktır. Beta talasemide β -globin zincir sentezini sağlayan gende bozukluk vardır. Ülkemizde β -talasemi taşıyıcı sıklığı oldukça yüksek olup düzenli kan transfüzyonu alan 4500 civarında hasta olduğu bilinmektedir (1). Yoğun tedaviler ile talasemili hastaların beklenen yaşam süreleri uzatılmış, bunun yanı sıra daha önceleri çok sık görülmeyen komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Özellikle son yıllarda talasemili hastalarda endokrin patolojilerinin insidansının normal populasyondan daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Uzun dönem kan transfüzyonlarına bağlı gelişen hemokromatozis sonucu değişik endokrin komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (2,3). Büyüme geriliği, hipotiroidi, hipoparatiroidi, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesi, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, osteoporoz gelişebilmektedir (3-6). Bu olgulardaki büyüme geriliğinin nedenleri olarak; kronik aneminin neden olduğu kronik hipoksemi, artmış eritropoez nedeniyle artmış kalori ihtiyacına rağmen beslenme azlığı; artmış demir yükünün endokrin hipotalamo-hipofizer düzeyde yaptığı toksisite sonucu oluşabilen büyüme hormonu (BH) eksikliği, hipotiroidi, puberte gecikmesi ve hipogonadizm nedeniyle pubertal büyüme hamlesinin yapılamaması, psikososyal faktörler gibi nedenler sayılabilir (7,8).

Ön hipofizde demir birikimi hipogonadotropik hipogonadizme ve büyüme hormonu eksikliğine neden olabilmektedir (9,10). Manyetik rezonans SIR (signal intensity ratio) ve T2 relaksasyon zamanı yöntemleri ile pitüiter siderozis değerlendirilebilmektedir (11-15). SIR yöntemi ile aynı zamanda karaciğer, pankreas, kemik iliği, dalak ve abdominal lenf nodu üzerinde çalışılabilir (15-17). Hedef organın intensitesi ile referans dokunun (örneğin: kas, yağ dokusu) intensitesi oranı değerlendirilir. Aynı kesitte ROI (region of interest) methodu ile dokuların sinyal intensitesi değerlendirilir. Hipofiz intensitesi yağ intensitesine yaklaşması siderozis olarak değerlendirilmektedir (18). Pitüiter siderozis yaş ile birlikte yükselme göstermekte, ancak MR verileri yedi yaş altı çocuklarda kısıtlıdır (19-21).

Yaklaşık %60 hastada bir veya daha fazla endokrin bez disfonksiyonu bulunmaktadır (22). Bu çalışmada, hastanemiz Çocuk Hematoloji polikliniğinde beta talasemi majör tanısıyla izlenen hastalardaki endokrinolojik komplikasyonların saptanması ve hipofiz MR demir birikiminin klinik ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmada kullanılan verilere İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Güney Bölgesi Genel Sekreterliği Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğinde takip edilen Talasemi majör tanılı hastaların dosyaları taranarak ulaşılmıştır.

Biyokimyasal parametreler (elektrolitler, ALP) hastanemiz merkez laboratuvarında ABBOTT C16000 otoanalizör cihazı ile fotometrik yöntemle, hormonal tetkikler (İnsülin, FSH, LH, TSH, sT3, sT4, 25-OH D vitamini, PTH) Roche Cobos İmmunotoanalizör cihazı ile *kemilüminesans yöntemle*, IGF-1 ve IGFBP-3 *İmmulite 2000 cihazı kemilüminesans yöntemle* bakılmış olup pediatrik yaş grubuna uygulanmış normal değerler skalası referans alınmıştır (23). Kemik yaşı tayini için sol el bilek grafileri hastanemiz endokrinoloji bölümünde Greulich-Pyle atlası (Amerikan) kullanılarak yorumlandı.

Hastaların dosya kayıtlarından elde edilen boy değerlerinin yaş ve cinsiyete göre SDS değerleri belirlendi (24). -2 SDS altı boy kısalığı açısından değerlendirilmeye alındı. Büyüme hormonu eksikliğinin taraması için IGF-1 ve IGFBP-3 değerlerinin SDS'leri kemik yaş ile takvim yaşı arasındaki fark 2 yıldan az ise takvim yaşına göre, 2 yıldan fazla ise kemik yaşına göre belirlendi (25,26). Hastaların IGF-1 ve IGFBP-3 değeri > -2 SDS ise düşük, < -2 SDS ise normal kabul edildi (26).

Vücut ağırlığı, obezite için tek başına yeterli bir göstergesi olmadığı için ağırlık boyaya göre değerlendirildi (66). Hastaların vücut ağırlığı ve boy değerleriyle VKİ hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ)= ağırlık (kg)/boy (m)² formülü kullanıldı (67). Tüm hastalar için VKİ -2 SDS ve +2 SDS arasında olanlar normal, ≤ -2 SDS olanlar zayıf, ≥ +2 SDS olanlar şişman olarak kabul edildi (27).

Tedavisi tamamlanmış talasemi majör hastalarını takipte hiperglisemi; American Diabetes Assosiation Kılavuzları'na göre; açlık plazma glukozu < 100mg/dL = normal, açlık plazma glukozu 100-125 mg/dL = bozulmuş glukoz toleransı, açlık plazma glukozu > 125mg/dL = DM olarak kabul edildi (28,29).Prepubertal insülin bazal değeri > 15 µU/ml ve pubertal insülin bazal değeri > 30 µU/ml olanlar insülin direnci olarak tanımlandı (29). HbA1c değerinin %6,5> yüksek olarak kabul edildi. İnsülin direnci, bozulmuş açlık glukozu ve diyabeti olan hastaların tamamı karbonhidrat metabolizması bozukluğu olarak değerlendirildi.

Hastaların cinsel gelişmeleri Tanner kriterlerine göre belirlendi; normal olanlar ve gecikmiş veya duraklamış puberte olarak sınıflandırıldı. Testis volümlerinin ölçülmesinde Prader orşimetresi kullanıldı, değerlendirmesinde ise Daniel WA ve ark'nın (30) verileri esas alındı. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaş üzerinde hiçbir pubertal gelişim işaretinin olmayışı gecikmiş puberte olarak değerlendirildi. Her iki cinste ilk belirtilerin ortaya çıkmasından 2 yıl sonra gelişmenin ikinci evrede kalması da pubertenin durakladığını gösterir. Kızlarda sekiz yaşın altında pubertal gelişim işaretinin (meme tomurcuklanması), erkeklerde ise dokuz yaşın altında pubertal gelişim işaretinin (testis volümünün 3 ml'nin üzerinde) olması erken puberte olarak değerlendirildi (30). Pelvik USG hastanemiz Radyoloji bölümünde Toshiba Nemio 17 ile bakılmıştır. Uterus uzunluğu 35 mm üzeri, over hacmi 2 ml üzeri pubertal olarak değerlendirildi (31). Bütün hastalarda FSH, LH, testesteron (erkeklerde), östradiol (kızlarda) düzeyleri bakıldı.

Çalışmaya katılan ve daha önceden bilinen tiroid hastalığı olmayan hastaların tiroid muayenesi sonuçları, tiroid fonksiyon testleri (sT4, TSH) kayıtlarından elde edildi ve normal referans değerleri ile karşılaştırıldı (32).

Yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna, kemik yaşına göre düzeltilmiş bölgesel KMD'yi gösteren Z skoru değerleri -2 ve daha az saptanan ve ek olarak patolojik kırığı olan olgular osteoporoz olarak tanımlandı (33).

Olguların yıllık ferritin ortalamaları hesaplandı ve çalışma grubunun ferritin dağılımı nedeniyle 1000 ng/ml altı ve üstü olarak kategorize edildi. Hastaların kullandıkları demir şelasyon tedavilerinin dozu vücut ağırlığına göre dozu dosyalarından elde edildi. Hastaların bir yıl boyunca aldıkları eritrosit transfüzyon sayılarına dosyalarından ulaşıldı. Transfüze edilen miktar ve o dönemdeki hastanın ağırlığı üzerinden yıllık transfüzyon miktarları, hastanın ağırlığına göre(kg başına) aldığı transfüzyon miktarı(ml/kg/yıl) değerleri hesaplandı. Olgulara verilen eritrosit süspansiyonu %60 hematokrit içermektedir. Yıllık eritrosit miktarı;

aldığı transfüzyon miktarı (ml/kg/yıl) %60 ile çarpılarak bulundu. Her 1 ml eritrosit süspansiyonda 1,08 demir bulunmaktadır. Yıllık eritrosit miktarı (ml/kg/yıl) 1,08 ile çarpılarak yıllık demir yükü hesaplandı. Hastaların dosyalarından son 6 ay içinde bakılan transfüzyon öncesi Hb değerlerinin ortalaması hesaplandı.

Karaciğer demir birikimi değerlendirilmesi için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji bölümünde R2 MR yöntemi ile çekilmiş MR sonuçları değerlendirildi. Tüm karaciğer MR işlemleri 1.5 Tesla ile (Symphony, Siemens, Erlanger, Almanya) gerçekleştirildi. Karaciğer demir yükü (LIC) R2 ölçümü ile belirlendi. Karaciğer R2 incelemesi sırasında multiecho ve spin-echo yöntemi kullanılmıştır. İnceleme sırasında kullanılan parametreler TR: 300ms, TE: 3.8-18 (6 eko zamanında), kesit kalınlığı 10 mm'dir. Tüm karaciğer parankimini içerecek şekilde aksiyel görüntüler elde olunmuştur. Karaciğer R2 değeri multiecho spin echo görüntülerin piksel veri tabanı üzerinden hesaplanmıştır. Her eko zamanına karşılık gelen piksel tek monoeksponenial bir eğri üzerine oturtularak R2 haritası oluşturulmuştur. R2 haritası üzerinde karaciğer kontürleri üzerinden yapılan çizim (ROI: Region of Interest) ile R2 değerlerinin dağılımı elde edilmiştir, bu değerler üzerinden ortalama ve ortanca değerler saptanmıştır. R2 değeri ile karaciğer demiri arasındaki lineer kalibrasyon, değişkenli (univariate) regresyon analizi kullanılarak saptanmıştır.

Tüm MR incelemelerinin analizi bu açıdan deneyimli aynı radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Olgulardan elde edilen LIC değerleri şu şekilde yorumlandı. 0,6-3,2 mg/gr kuru karaciğer normal birikim, 3,2-7 mg/gr kuru karaciğer hafif birikim, 7-15 mg/gr kuru karaciğer orta birikim, >15 mg/gr kuru karaciğer ağır birikim olarak değerlendirildi (34).

Hipofiz demir birikiminin değerlendirilmesi için Alsancak Bilrad MR'da 1,5 Tesla ile (Siemens Essenza) koronal ve aksiyal (T1) kesitlerde SIR yöntemi ile hipofiz, nazofarengeal yağ dokusu ve pterygoid kas dokusunun ROI (intensite) değerlerine bakıldı. İzmir Güney Kamu Hastaneler Birliği Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan 19/03/2014 / 30 sayılı onay alındı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama değerleri, standart sapma, frekans tabloları tanımlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler açısından farkın değerlendirilmesi için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlere ait veriler ortalama±std. sapma olarak gösterildi. Korelasyonlar için Pearson testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ için kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya talasemi majör tanısı ile takip edilen 60 hasta alındı. Olguların 26 (%47,2)'sı kız, 34 (%52,8)'ü erkekti. Erkek olguların yaş ortalaması 10,72 ($\pm 4,72$) yıl, kız olguların yaş ortalaması 12,52 ($\pm 3,98$) yıl olarak hesaplandı. Erkek ve kız olguların sayıları ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 11,50 \pm 4,47 (minimum 1,8 yıl ve maksimum 19 yıl) yıl olarak saptandı. Bir yıllık ortalama ferritin değerleri 1127,13 \pm 615,72 ng/ml olarak hesaplandı. Aylık ortalama 2,01 ($\pm 0,54$) ünite tranfüze edildiği saptandı.

Hastaların boy SDS ortalaması -1,49 ($\pm 1,25$), yıllık büyüme hızı ortalamaları 4,37 ($\pm 2,47$) olarak hesaplandı. Ondokuzunun (%31,7) IGF-1 SDS'si -2 nin altında, 12 (%20)'sinin IGF1 SDS'si -2 nin altındadır. Olguların 23 (%38,3)'ünün yıllık büyüme hızı 4 cm'in altında olduğu saptandı. Çalışmamızda olguların 25 (41,7%) (12'si kız, 13'ü erkek) boy kısalığı saptanmıştır. Boy kısalığı olan olguların yaş ortalamaları daha yüksekti ($p < 0,05$). Kemik yaşına göre değerlendirilen IGF1 SDS değerleri boy kısalığı olanlarda daha düşük saptandı ($p < 0,05$). Ferritin ortalamaları, yıllık transfüzyon ortalamaları, MR'daki intensite oranlarının ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Olguların VKİ'ine göre 58 (96,7%)'i normal, 2 (3,3%)'si zayıf idi. Hastaların 2 (3,4%)'sinde diyabet, açlık kan şekeri düzeylerine göre 4 (6,6%) olguda bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Erkek olguların 4

(6,7 %)’sinde, kız olguları 9’sında (15%) insülin direnci olduğu görüldü. İnsülin direnci olan olguların 7 (11,6 %)’si prepubertal, 6 (10 %)’sı pubertal dönemdeydi. Olguların karbonhidrat metabolizması bozukluğu saptanan ve saptanmayan olguların transfüzyon öncesi hemoglobin, yaş, ferritin ve LIC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

İncelediğimiz olguların kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ortalamaları olağan sınırlarda saptandı. Bir (1,7 %) hastanın kalsiyum değeri düşük saptandı (Ca:8,48 mg/dl). Kalsiyum değeri düşük olan bu olgumuzun 25-OH D vitamini ve PTH değerleri normaldi. Hastaların 25 (41,7 %)’inde D vitamini normal iken, 35 (58,3 %)’inde D vitamini düzeyi düşük saptandı. D vitamini düzeyi düşük olan olgularda kalsiyum ve fosfor ortalamaları daha düşük, PTH düzeyleri daha yüksek ölçüldü ($p<0,05$).

Hastaların 5 (8,3 %)’inde subklinik hipotiroidi saptandı. Subklinik hipotiroidi saptanan olgular ile saptanmayan olgular arasında yaş, kemik yaşı, boy SDS, serbest T4 ortalamaları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipotiroidi durumuna göre incelenen hipofiz-yağ ve hipofiz-kas intensite oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Pubertede gecikme/duraklama saptanmış olan ve olmayan olguların tanı yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Pubertede gecikme/duraklama saptanmış olguların boy SDS ortalaması -2’nin altındadır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$). Ferritin ortalamaları, LIC ortalamaları, hipofiz/yağ ve hipofiz/kas intensite ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). Pubertede gecikme saptanan olguların 8 (%13,3)’i erkek olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Pubertede gecikme saptanan ve saptanmayan olgular arasında insülin direnci açısından fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların ferritin değerleri 1000 ng/ml altı ve üstü olarak iki gruba ayrılarak hastalar değerlendirmeye alındı. Hastalar ferritin gruplarına göre değerlendirildiğinde yaş, kemik yaşı, boy SDS, yıllık transfüzyon miktarlarının ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Karaciğer demir konsantrasyonu, hipofiz-yağ ve hipofiz-kas intensite oranlarının ortalamaları ile ferritin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ferritin grupları ile puberte durumu, boy kısalığı, subklinik hipotiroidi, subklinik hipoparatiroidi, insülin direnci, bozulmuş açlık glukozu ile ferritin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kemik dansitometrisi çekilen 17 olgunun 13 (76,4 %)’ü normal iken; 4 (23,6 %)’ünde kemik mineral yoğunluğu <-2 SDS saptandı. Kemik mineral yoğunluğuna göre olguların ferritin, boy SDS, LIC ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kemik mineral yoğunluğunda düşüklük saptanan olguların şelasyon (DFX) tedavi dozu daha yüksek olup, yıllık transfüzyon miktarı daha düşük saptandı ($p<0,05$). Kemik mineral yoğunluğu açısından incelenen olgular; D vitamini eksikliği, subklinik hipotiroidi, subklinik hipoparatiroidi ve boy kısalığı durumları ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların karaciğer demir konsantrasyonları (LIC) incelendiğinde; karaciğer R2 MR’ı çekilen 34 hastanın 30 (88,2 %)’unda demir birikimi saptanmazken, 4 (11,8 %) hastada hafif derecede demir birikimi saptandı. İncelenen hastalarda karaciğerde orta derece ve ağır derecede demir birikimi saptanmadı. Karaciğer demir birikimine göre demir birikimi olmayan ve hafif olan hastalar arasında ferritin ve yıllık transfüzyon miktarları açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Karaciğerde demir birikimi olmayan ve hafif olan hastalar arasında pubertede gecikme/duraklama, boy kısalığı, subklinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi varlığı açısından fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların 41 (68,3 %)’inde en az bir endokrin bozukluk mevcut iken; 19 (31,7 %) hastada ise herhangi endokrin bozukluk saptanmadı. En az bir endokrin bozukluk bulunduran olguların takvim yaşı ve kemik yaşı ortalamaları daha yüksek, yıllık büyüme hızı ve boy SDS ortalamaları ile yıllık transfüzyon miktarı daha düşük bulundu. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). En az bir endokrin bozukluğun olup olmaması ile ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonları arasında ilişki yoktur ($p>0,05$).

Hipofiz/kas intensite veya hipofiz / yağ oranı ile serum ferritin düzeyi ve karaciğer demir konsantrasyonları arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak olguların büyük bir kısmında (%68,3) en az bir endokrin bozukluk saptandı. Bunların içerisinde en sık olarak D vitamini eksikliği (%58,3), boy kısalığı (%41,7), insülin direnci (%21,6) ve pubertal gecikme (%15) saptandı. Yapılan çalışmalarda Talasemi major olgularındaki boy kısalığı sıklığı %30 ile %50 aralığında olduğu bildirilmektedir (35-37). Yine bu çalışmalarda, çalışmamızda olduğu gibi, boy kısalığı olan olgulardaki IGF-1 SDS'lerin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Boy kısalığı olan ve olmayan hastalar arasında transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri açısından fark olmaması boy kısalığının bu hasta grubunda çalışmamızda yer almayan diğer nedenler olan genetik, psikososyal, beslenme gibi faktörlerden kaynaklandığını düşündürdü. Boy kısalığının 10 yaş üzerinde daha fazla görülmesi bu olguların daha fazla transfüzyona maruz kalmaları, puberte gecikmesi gibi durumlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca zaman içerisinde kronik anemiye daha fazla maruziyet nedeniyle bu hastaların ikinci dekadında boy kısalığının daha sık görülmesi beklenen bir sonuçtur.

Talasemi majör hastalarında %2,3-24 sıklıkla bildirilen glukoz intoleransı ve diyabet genelde yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmaktadır (38). Bu olgularda başlangıçta azalmış insülin salınımından ziyade artmış insülin direnci söz konusudur. Azalmış insülin salınımı pankreasta demir birikiminin geç bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda talasemi hastalarında insülin bağımlı diyabet % 4,9 sıklıkla bildirilmiştir. Talasemililerde diyabet gelişimi artmış ferritin düzeyleri, hastanın yaşı, puberte durumu, kan transfüzyon sıklığı, şelasyon tedavisi ve ailede diyabet bulunması ile yakın ilişkili bulunmuştur (39).

Pubertede gecikme/duraklama talasemili olgularda büyümeyi de etkileyen ve sıkça görülen endokrin sorunlardan biridir. Çalışmamızda 60 hastanın 9 (%15) 'unda pubertal gecikme saptandı. Bu oran diğer çalışmalara göre oldukça düşüktür. İtalya'da yapılan bir çalışmada 12-16 yaş arası talasemi majörlü 250 adölesan arasından kızların %38'nin, erkeklerin ise %67'sinin hiçbir puberte bulgusuna sahip olmadığı saptanmıştır (40). Aynı çalışmada daha iyi şelasyon tedavisinin özellikle kız grubunda puberteye girmede önemli bir faktör olduğu ve yüksek ferritin düzeylerinin pubertal gelişimi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. Talasemili olgularda sıkça görülen puberte gecikmesine hipotalamus, hipofiz ve gonadlarda demir birikiminin yol açtığı benzer çalışmalarla desteklenmiştir. Eğer hipotalamus ve hipofiz primer ve daha fazla etkilenirse hipogonadotropik hipogonadizm, gonadlar daha fazla etkilenirse hipergonadotropik hipogonadizm ortaya çıkmaktadır (41). Çalışmamızda puberte gecikme/duraklama saptanan olguların ferritin ortalamaları normal pubertal gelişimi olan hastalar ile kıyaslandığında anlamlı farklı bulunmadı. Vücut demir yükünü gösteren karaciğer LIC değerleri de iki grup arasında benzer bulunmuştur. Ayrıca bakılan hipofiz/yağ ve hipofiz/kas intensite oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada puberte gecikme ve duraklamanın demir yükünün etkisinden kaynaklandığını gösteren bir sonuç bulunmaması daha çok kronik anemi etkisini düşündürdü. Bununla beraber hipofizdeki demir birikimini MR ile göstermek için SIR yöntemi uygun bir yöntem olmayabilir. Bu nedenle hipofizde demir birikimi ve puberte gecikme/duraklama ile ilişkisini göstermek üzere T2 relaksasyon zamanı yönteminin kullanıldığı daha fazla hastayı içeren çalışmaların planlanması uygun olacaktır.

Çalışmamızda olguların 1 (%1,7)'inde hipokalsemi saptandı. Bu olgunun fosfor, ALP, D vitamini ve parathormon düzeyleri normal sınırlarda idi. Ancak talasemili olgularda oluşabilen hipoparatiroidi değişik yayınlarda sıklığı %3,6 ile %22,5 arasında rapor edilmiştir (42). Literatürde ferritin düzeyleri ile hipoparatiroidi sıklığı arasında ilişki bulan ve bulamayan çalışmalar bulunmaktadır. Patogeneizde artmış demir yükünün paratiroid bezde serbest radikalleri artırması, mitokondriyal ve lizozomal membran hasarına neden olarak paratiroid bezlerde toksik etki yapması sonucu parathormon (PTH) sekresyonunun bozulması ileri sürülmektedir (43). Talasemili olgularda hipotiroidi görülme sıklığı %6-16 arasında bildirilmiştir (44). Hipotiroidi genelde ikinci dekatta ortaya çıkar. Tiroid bezinde demir birikimine sekonder ortaya çıkan primer hipotiroidi, sekonder hipotiroidididen daha sık görülmektedir. Bu olguların kronik hastalıklarının olması hipotiroidi bulgularının gözden kaçmasına neden olabilir. Ancak çalışmamızda hiçbir olguda hipotiroidi saptanmadı.

Osteoporoz talasemili hastalarda her iki cins ve her yaşta önemli bir morbidite nedenidir. Çalışmalarda talasemilili hastalarda osteoporoz prevalansının %40-50 olduğu bildirilmiştir (45,46). Osteoporoz patogenezinde artmış inefektif eritropoeze bağlı kemik iliği ekspansiyonu sonucu kortikal ve trabeküler kemiğin incelenmesi, kalsiyum ve fosfor metabolizma bozuklukları, düşük PTH düzeyi, düşük 1,25-

(OH)2-vitamin D3 düzeyi, hipogonadotropik hipogonadizm, GH/IGF-1eksikliği, gecikmiş puberte, hipotiroidi, diabetes mellitus, artmış osteoklast fonksiyonu ve azalmış osteoblast fonksiyonu, kan transfüzyonlarına ikincil olarak gelişen demir aşırı yükü, desferoksamin şelasyon tedavisinin toksik etkisi rol oynar (45,46). Çalışmamızda KMD ile irdelediğimiz 13 olgunun 4 (%23,6)'ünde KMD <-2 SDS saptandı. Olguların hiçbirinde patolojik kırık olmadığı için osteoporoz saptanmadı. Kemik mineral yoğunluğunda düşüklük saptanan olguların saptanmayanlara göre yaş ortalamaları anlamlı olarak düşük bulundu. Kemik mineral yoğunluğunda düşüklük saptanan ve saptanmayan hastaların yıllık büyüme hızları ve boy SDS'leri benzerdi. Osteoporoz patogenezinde rol oynayan kalsiyum, D vitamini, fosfor ve PTH değerlerinin ortalamaları her iki grupta benzer bulundu.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği %58,3 saptanmış olup kız olgularda bu sıklık istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu sıklık adolesan dönemde olan olgularda %61,7 iken prepubertal dönemde %33 saptandı. Literatürde adolesan dönemde D vitamini eksikliği %60-87 arasında saptanmıştır (47). Bu sonuç talasemi majör hastalarının D vitamini eksikliği oranının toplumla benzer olduğunu göstermektedir.

Transfüzyona bağlı ortaya çıkan vücut demir yükü takibinde serum ferritin düzeyi basit ve kolay ulaşılabilir olması nedeni ile tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Talasemi hastalarında da bu yöntem sıklıkla kullanılmaktadır. Serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml üzerine çıktığında şelasyon tedavisi başlanmaktadır (48). Adamkiewicz ve ark.'larının yaptığı çalışmada serum ferritin düzeyi <750 ng/ml olanlarda karaciğer demir birikiminin olmadığı, 750-1500 ng/ml aralığında hafif derecede karaciğer demir birikiminin olduğu, 1500-3000 ng/ml aralığında orta derecede demir birikimi olduğu; >3000 ng/ml olan olgularda ise ağır derecede demir birikimi saptanmıştır (49). Çalışmamızda incelediğimiz 60 talasemi majör hastasının 28 (%46,6)'inde ferritin değerleri 1000 ng/ml üzerinde saptandı. Ferritin değeri yüksek olan grubun LIC ortalaması 2,06±1,11 mg/gr kuru karaciğer olup diğer gruptan anlamlı olarak farklı değildi. Ferritin değerleri yüksek olan grubun almakta olduğu şelasyon tedavi dozu ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastaların başlangıçta yüksek ferritin değerleri için çıkılan yüksek DFS dozu zaman içinde LIC düşüklüğünü açıklayabilir. Ferritin değerleri 1000 ng/ml'nin altında ve üzerinde olanlar arasında yaş ortalamaları, ortalama yıllık büyüme hızları, boy SDS ortalamaları arasında fark saptanmadı. Ferritin değeri ile yıllık transfüzyon miktarı, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC), hipofiz/yağ ve hipofiz/kas intensite oranı arasında ilişki saptanmadı. Bu durum transfüzyon miktarından bağımsız olarak iyi şelasyon ile demirin dokulardan etkin olarak uzaklaştırıldığını düşündürmektedir. Karaciğer LIC düzeyleri 4 hastada hafif derecede artmış saptandı. Bunların üçünde ferritin <1000 ng/ml, birinde >1000 ng/dl olup istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ile ferritin değerleri arasında ilişki yoktu. Bu bulgular ferritin değerlerinin karaciğerdeki demir birikimini yansıtmadığını düşündürmektedir. Diğer yandan, literatür verilerine benzer olarak, ferritin ve karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ile endokrin komplikasyonlar arasında ilişki saptanmadı (6, 50-52).

Talasemi majör, orak hücreli anemi ve diğer transfüzyon bağımlı anemilerde karaciğer demir birikimini saptamada karaciğer biyopsisi kullanılmakta idi. Ancak biyopsinin invaziv olması nedeni ile MR ile karaciğer demir birikimi saptama yöntemi son 20 yılda öne geçmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda biyopsi ve R2 MR yöntemleri ile karaciğer demir birikim düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (53-56). St. Pierre ve ark.'ları 100 primer ve sekonder hemakromatozis hastalarında biyopsi ile elde edilen karaciğer demir birikimi ile R2 MRI yöntemi ile hesaplanmış karaciğer demir birikim düzeyleri karşılaştırılmıştır (57). Sonuç olarak, bu iki grup arasında yüksek düzeyde ilişki elde edilmiştir (r:0,98). Aradaki hata karaciğer biyopsisinin intrinsik değişkenliğine bağlanılmıştır. Çalışmamızda 50 olguya hipofiz MR uygulanmış olup hipofiz/yağ ve hipofiz/kas intensite oranları hesaplanmıştır. Hastaların endokrin komplikasyonları ele alındığında; boy kısalığı, puberte gecikmesi, kemik mineral yoğunluğunda düşüklüğü, subklinik hipoparatiroidi ve subklinik hipotiroidi olup olmaması ile hipofiz/yağ ve hipofiz/kas intensite oranları açısından fark saptanmamıştır. Ferritin değerleri ile hipofiz/yağ ve hipofiz/kas intensite oranları arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak literatürde farklı MR teknikleri ile yapılan çalışmalarda hipofizer demir birikiminin MR ile gösterilebileceği ve hipofizer demir birikiminin gösterilmesinde MR yönteminin

Sonuç olarak, talasemi major olgularının büyük bir kısmında en az bir endokrin patoloji saptanmıştır. Bu hastalığın komplikasyonları özellikle ikince dekatta ortaya çıkmaya başlamaktadır. Bunun yanında, çalışmamızda karaciğer demir birikimi düzeyi ile endokrin komplikasyonlar arasında ilişki saptanmadı. Endokrin komplikasyonu olan olguların hipofiz MR'ında anlamlı intensite sinyal azalması gözlenmedi. Ayrıca SIR yöntemi ile çekilen hipofiz MR'ın endokrin patolojileri saptamada ve demir birikimini

göstermede yeteriz olduğunu ve endokrin patolojilerin daha erken saptanabilmesi için farklı tekniklerde görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Erken dönemde endokrin komplikasyonların saptanması ve tedavi olanağı sağlanabilmesi için transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında düzenli takiplerin ve gerekli endokrin taramaların yapılması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Aydinok Y. Thalassaemia. *Hematology*. 2012;17 Suppl 1:S28-S31.
2. Nathan DG. Pioneers and modern ideas: Prospective on thalassaemia. *Pediatrics* 1998;102:281-3.
3. Phenekos C, karamerou A, Pipis P, et al. Thyroid function in patients with homozygous beta-thalassaemia. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 445-50.
4. Pintor C, Loche S, Faedda A, et al. 1984 Cinsiyetual maturation and function in girls with thalassaemia. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 181-4.
5. Torres FA, Bonduel M, Sciuccati G, et al. Beta thalassaemia major in Argentina. *Medicina* 2002; 62: 124-34.
6. Chern J P S, Lin Kai-Hsin, Lu Meng-Yao, et al. Anormal Glucose Tolerance in Transfusion- dependent Beta-Thalassaemic Patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 850-4.
7. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassaemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:957-64.
8. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10:175-84.
9. Bergeron C, Kovacs K Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. *Am J Pathol*. 1978;93:295-309.
10. Oerter KE, Kamp GA, Munson PJ et al. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:357-361.
11. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assesment of hepatic iron stroes by MRI. *Lancet* 2004;363:357-362.
12. Argyropoulou ML, Kiortsis DN, Efremidis SC. MRI of the liver and pituitary gland in patients with beta-thalassaemia major: does hepatic siderosis predict pituitary iron deposition? *Eur Radiol*. 2003;13(1):12-16
13. Kaltwasser JP, Gottschalk R, Schalk KP et al. Non-invasive quantitation of liver iron-overload by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 1990;74:360-363.
14. Guyader D, Gandon Y, Robert JY et al. Magnetic resonance imaging and assessment of liver iron content in genetic hemochromatosis. *J Hepatol*. 1992;15:304-308.
15. Gandon Y, Guyader D, Heautot JF et al. Hemochromatosis: diagnosis and quantification of liver iron with gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 1994;193:533-538.
16. Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills EB et al. Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron-storage disease. *Gastroenterology*. 1990;99:1079-1091.
17. Ernst O, Sergent G, Bonvarlet P et al. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging. *AJR*. 1997;168:1205-1208.
18. Sparacia G, Banco A, Massimo M, Iaia A. MR imaging technique for the diagnosis of pituitary iron overload in patients with transfusion-dependent b-thalassaemia major. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998; 19:1905-1907.
19. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassaemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:311-315

200. Christoforidis A, Haritandi A, Perifanis V et al. MRI for the determination of pituitary iron overload in children and young adults with beta-thalassaemia majör. *Eur J Radiol.* 2007;62:138–142
21. Christoforidis A, Haritandi A, Tsatra I et al. Four-year evaluation of myocardial and liver iron assessed prospectively with serial MRI scans in young patients with beta-thalassaemia majör: comparison between different chelation regimens. *Eur J Haematol.* 2007;78:52–57.
22. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, et al. Endocrine complications in patients with beta thalassaemia majör. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 504.
23. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Ed: Burtis CA, Ashwood ER, 2nd edition 1994, WB Saunders.
24. Olcay N, Hülya G, Andrzej F. Ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indexi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
25. Alves CH, Kuperman H, Dichtchekian V, Damiani D, Della Manna T, Cristófani LM, Odone Filho V, Setian N. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004 Apr;59(2):67-70.
26. Daniel WA, Feinstein RA, Howard-Peebles P, Boxley WD. Testicular volumes of adolescents. *J Pediatr* 1982; 101: 1010-2.
27. Cole TJ, Bellizini CM, Flegal KM, et al. Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240.
28. Akalın S, Çorakçı A, Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009; 8.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412 -419.
30. Daniel WA, Feinstein RA, Howard-Peebles P, Boxley WD. Testicular volumes of adolescents. *J Pediatr* 1982; 101: 1010-2.
31. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology* 1984; 153:113.
32. Cinaz P, Akıncı A, Dundar B.N, Darendeliler F, Ozkan B, Abacı A. Çocuk Endokrinolojisi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2013; 3: 31-45.
33. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healty Turkish children and adolescents. *Journal of Clinical Densitometry* 2006;1:84 -90.
34. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et all. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassaemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460-1465.
35. Mostafavi H, Afkhamizadeh M, Rezvanfar MR. Endocrine disorders in patients with thalassaemia majör. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2005; 7: 143-7.
36. Soliman AT, el Zalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion dependent children and adolescents with thalassaemia majör and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 23-30.
37. Moayeri H, Oloomi Z. Prevalence of growth and puberty failure with respect to growth hormone and gonadotropins secretion in beta thalassaemia majör. *Arch Iran Med* 2006; 9:329-34.
38. Labropoulou-Karatza C, Goritsas C, Fragopanagou H, Repandi M, Matsouka P, Alexandrides T. High prevalence of diabetes mellitus among adult beta-thalassaemic patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1033-6.
39. El-Hazmi MA, al-Swailem A, al-Fawaz I, Warsey AS, al-Swailem A. Diabetes mellitus in children suffering from beta-thalassaemia. *J Trop Pediatr.* 1994;40:261-6.

40. Borgna-Pignatti C, De Stefano p, Zonta L, et al. Growth and cinsiyetual maturation in thalassemia majör. JPediatr. 1985 ;106:150-55.
41. Valenti S, Giusti M, McGuinness D, Guido R, Mori PG, Giordano G, Dahl KD. Delayed puberty in maleswith beta-thalassemia majör: pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration induces changesin gonadotropin isoform profiles and an increase in cinsiyet steroids. Eur J Endocrinol. 1995;133:48-56.
42. Gabriele of.Hypoparathyroidism associate with thalassemia. South Med J. 1971;64:115-6.
43. Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. JPediatr Hematol Oncol. 2002;24:291-3.
44. Zervas A, Katopodi A, Protonotariou A, Livadas S, Karagiorga M, Politis C, Tolis G. Assessment ofthyroid function in two hundred patients with beta-thalassemia majör. Thyroid. 2002;12:151-4.
45. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeleta complications in patients with β thalassemia majör. Bone2011;48:425-32
46. Gaudio A, Morabito N, Xourafa A, Macri I, Meo A, Morgante S, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-associated osteoporosis. J Endocrinol Invest 2008;31:181-4.
47. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoğlu K, Berk F, et al. Subclinical vitamin d deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. J Nutr 2005; 135(2):218-22.
48. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management or iron overload in thalassemia majör and related diorders. Haematologica.2008;93:741-752.
49. Adamkiewitz TV, Abboud MR, Paley C et all. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and aspciated with iron load and liver injury. Blood, 2009;114:4632-4638.
50. Ong CK, Lim SL, Tan WC, Ong EE, Goh AS. Endocrine complications in transfusion dependent thalassemia in Penang Hospital. Med J Malaysia, 2008;63:109-112.
51. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M,Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M,et al. Metabolic and endocrinologic complicationsin beta-thalassemia majör: a multicenter study in Tehran. BMC Endocr Disord 2003; 3:4.
52. Italian Working Group on Endocrine Complicationsin Non-endocrine Diseases. Multicentrestudy on prevalence of endocrinecomplications in thalassaemia majör. ClinEndocrinal 1995; 42 : 581- 60.
53. Au WY, Lam WM, Chu WC, et al. A magnetic resonance imagining study of iron overload in hematopoetic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. Transplant Proc 2007;39:3369-3374.
54. Papakonstantinou OG, Maris TG, Kostaridou V, et al. Assessment of liver iron overload by T2-quantitative magnetic resonance imagining: correlation of T2-QMRI measurement with serum ferritin concentration and histologic grading of siderosis. Magn Reson Imaging 1995;13:967-977.
55. Leung AWK, Chu WCW, Lam WWM, et al. Magnetic resonance imagining assessment of cardiac and liver iron load in transfusion dependent patients. Pediatr Blood Cancer 2009;53:1054-1059.
- 56.Maris TG, Papakonstantinou OG, Chatzimonali V et al. Myocardial and liver iron status using a fast T*2 quantitative MRI technique. Magn Reson Med 2005;57:742-753.
57. St. Pierre, Timothy G, Paul RC, Wanida C, Fleming AJ, Jeffery GP et al. Noninvasive mesaurement and imagining of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood 2005;105:855-861.
58. Hakminata A, Radmard AR, Rahmani AA, Adibi A, Khademi H. Magnetic resonance imagining signal reduction may precede volume loss in the pituitary gland of transfusion-dependent beta-thalassemia patients. Acta Radiol. 2010;51:71-77.

59. Lau KY, Chan YL, Lam WW, Li CK, Metreweli C. Magnetic resonance imaging evaluation of the pituitary gland and hypothalamus in thalassemic children with elevated serum ferritin levels. *J paediatr Child Health*. 1998;34:463-466.

60. Zafar AM, Zuberi L. Utility of MRI in assesment of pituitary iron overload. *J Pak Med* 2007;57:475-477.

Presentation ID/Sunum No= 310

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Interferon Tedavisi Uygulanan Kronik Hepatit Hastalarında Tiroid Fonksiyon Bozukluğu Sıklığı

Asst. Prof. Dr. Fatih ESKİN¹, Prof. Dr. Melih KARINCAOĞLU²

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Çorum

²İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Park Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

Özet

Giriş ve Amaç Bu çalışmamızda, kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarına uygulanmış interferon-alfa tedavisine bağlı gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının retrospektif olarak incelenmesini amaçladık. Gereç ve Yöntem Çalışmamıza, kronik hepatit B'li 80 hasta ve kronik hepatit C'li 40 hasta alındı. Kronik hepatit B'li hastalar IFN- α + lamivudin veya adefovir dipivoksil tedavisi ve kronik hepatit C'li hastalar IFN- α + ribavirin tedavisi uygulanmış hastalardı. Çalışma öncesinde, hastaların tamamında tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastaların başlangıç, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki FT3, FT4 ve TSH değerleri incelendi. Bulgular Hem hepatit B'li hem de hepatit C'li hasta grubunda, cinsiyetin tiroid disfonksiyonu gelişimi için anlamlı olmadığı bulundu. Ancak her iki grupta da tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların çoğunluğu kadındı. Hepatit B'li grupta, daha küçük yaşta hastalarda tiroid disfonksiyonunun geliştiği görüldü. IFN- α tedavisi ile her çeşit tiroid disfonksiyonunun gelişebildiği tespit edildi. Kronik hepatit B'li hastalara göre kronik hepatit C'li hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğunun daha sık geliştiği bulundu. Sonuç IFN- α tedavisi verilen hastalarda, tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Kadın cinsiyet, kronik hepatit C hastalığı ve antitiroid otoantikor pozitifliği tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi için en önemli risk faktörleridir. IFN- α tedavisine başlamadan önce tüm hastaların TSH ve antitiroid otoantikorlarının kontrol edilmesini ve riskli olan hastalarda daha sık olmak üzere tedavi süresince (gerekirse tedaviden sonra da) her 3 ayda bir FT3, FT4, TSH ve antitiroid otoantikorlarına bakılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Kronik Hepatit C, İnterferon- Alfa, Tiroid Fonksiyon Bozukluğu

Frequency of Thyroid Dysfunction in Chronic Hepatitis Patients Treated With Interferon Treatment

Abstract

Introduction and Aim In this study; we aimed to search thyroid function disorders because of interferon - alpha treatment, used on patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C, retrospectively. Material and Methods 80 patients with chronic hepatitis B and 40 patients with chronic hepatitis C participated in this study. Patients with chronic hepatitis B had used IFN- α + lamivudine or adefovir dipivoxil and patients with chronic hepatitis C had used IFN- α + ribavirin treatment. All patients have normal thyroid function tests

before this study. fT3, fT4 and TSH values of patients checked at the beginning, 3th month, 6th month and 12th month. Findings We found that gender is not significant for thyroid dysfunction development in both hepatitis B and C group. But in both groups, most of the patients who developed thyroid dysfunction were female. We found that thyroid dysfunction developed in younger patients with hepatitis B. We found that all kind of thyroid function disorders are developed in patients taking IFN- α . It is found that thyroid function disorders develop more often in patients with chronic hepatitis C rather than patients with chronic hepatitis B. Conclusion We must always keep in mind that thyroid function disorders may occur in patients taking IFN- α treatment. Female gender, chronic hepatitis C and positive anti-thyroid autoantibodies are the most important risk factors for thyroid dysfunction. We advise that TSH and anti-thyroid autoantibodies of all patient should be checked before IFN- α treatment and fT3, fT4, TSH, anti-thyroid autoantibodies should be checked periodically every three months and more often in high risk group during treatment (if necessary also after treatment).

Keywords: Chronic Hepatitis B, Chronic Hepatitis C, Interferon –alpha, Thyroid Function Disorders

Giriş ve Amaç

Kronik hepatit morfolojisi başta hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), Hepatit D virüsü (HDV), otoimmünite, kronik kolestatik hastalıklar ve ilaçlar olmak üzere çok çeşitli etyolojilerle oluşabilmektedir.¹

Dünyada yaklaşık 2 milyar insan hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olup seropozitifdir (bağışıklık gelişmiş ya da infekte); 400 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonlu, bunların yaklaşık %7-30'unun HBV varyantları ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık % 5 (%0.1-20)'i inaktif taşıyıcıdır.²

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkiler. Yani HCV ile infekte kişi sayısı 200 milyon civarındadır. Tüm dünyadaki kronik karaciğer hastalığı (kronik hepatit, siroz), hepatoselüler karsinoma (HCC), karaciğer nakli adayları ve karaciğer nakli olanlar ile karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin %35 ile %75'inden HCV enfeksiyonu sorumludur.^{3,4}

İnterferon alfa (İFN- α) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen ilk sitokindir ve birçok malign ve malign olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. IFN- α ile tedavi edilen hastalıklar arasında melenoma, renal cell karsinoma, hairy cell lösemi, kaposi sarkomu, hepatit B ve hepatit C vardır.⁵

İnterferon alfa (İFN- α)'nın influenza benzeri semptomlardan hematolojik etkiler, nöropsikiyatrik semptomlar ve tiroid hastalıklarına kadar değişen iyi bilinen yan etki profili vardır ve bu yan etkiler %40'dan fazla hastada doz azaltılmasına ve %14'den fazla hastada ilacın kesilmesine neden olur.⁶

Otoimmün tiroid hastalıkları, İFN- α tedavisinin iyi bilinen yan etkileri arasındadır, İFN- α tedavisi süresince %2.5 - %45.3 arasında geliştiği rapor edilmiştir.⁷

Bu çalışmamızda kronik hepatit B ve C hastalarında kullanılmakta olan interferon tedavisinin tiroid fonksiyon testleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu sonuçlar ışığında daha önce yapılmış çalışmaları da dikkate alarak, interferon tedavisinin tiroid fonksiyonlarını tedavinin kaçınıcı ayında, ne sıklıkta ve nasıl etkilediğini ve kronik hepatitli hastalarda ideal tedavi tiplerini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu klinik çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenterohepatoloji Polikliniği tarafından 2000 ile 2008 yılları arasında tanı, tedavi ve takibi yapılmış 80 kronik hepatit B ve 40 kronik hepatit C hastasında, interferon tedavisi sonucu gelişmiş tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığının retrospektif olarak incelenmesidir.

Kronik hepatit B'li hastalar interferona ilave olarak lamivudin veya adefovir dipivoksilden birisini ve kronik hepatit C'li hastalar ise interferona ilave olarak ribavirin tedavisi almışlardır.

Kronik hepatit B hastaları, HBsAg, Anti-HBsAb, HBeAg, Anti-HBeAb, Anti-HBc IgM, HBV-DNA, AST, ALT incelemeleri ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulan ve interferon tedavisi uygulanan 80 hastayı içeriyordu. Kronik hepatit C hastaları ise, Anti-HCV, HCV-RNA, AST, ALT incelemeleri ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulan ve interferon tedavisi uygulanan 40 hastayı içeriyordu.

Çalışma öncesi tiroid fonksiyonları normal olan, daha önce tedavi almamış, serum kreatinin değerleri normal tespit edilen, hematolojik açıdan hemoglobin >12 gr/dl, lökosit sayısı >3500/mm³, nötrofil sayısı >1500/mm³, trombosit sayısı >100000/mm³ olan, otoantikörleri (ANA, AMA, ASMA, ALKM-1) negatif tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Dekompanse sirozlu, başka nedene bağlı karaciğer hastalığı olan, HIV enfeksiyonu olan, daha önce organ nakli yapılmış olan, dekompanse kardiyovasküler hastalığı olan, kontrolsüz psikiyatrik veya konvülsif hastalıkları olan, hemoglobinoopatileri ve hemofilisi kontrol altına alınmamış olan, kontrolsüz diyabeti veya otoimmün hastalığı olan, hastalar çalışma dışında bırakılmıştır

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C tanısı alarak interferon tedavisi uygulanmış olan hastaların, interferon tedavisi öncesi (başlangıç), tedavinin 3. ayı, 6. ayı ve 12. ayındaki AST, ALT, fT3, fT4 ve TSH değerlerine bakıldı.

Çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden AST ve ALT Aeroset-500 analizatöründe fotometrik yöntemle ve fT3, fT4, TSH ise Immulite-2000 analizatöründe kemilüminesans yöntemiyle çalışıldı. AST (0-35 U/L), ALT (0-45 U/L), fT3 (1,8-4,2 pg/ml), fT4 (0,8-1,9 ng/dl), TSH (0,4-4 mIU/ml) normal aralıkları olarak verildi.

Aşikâr hipotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, serum fT3 ve fT4'ün ise normal sınırların altında olması şeklinde tanımlandı. Aşikâr hipertiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması ve fT3 ve fT4'ün yüksek olması şeklinde tanımlandı. Aşikâr hipotiroidi gelişen hastalar L-tiroksin ile aşikâr hipertiroidi gelişen hastalar ise propiltiourasil ile tedavi edildi. Subklinik hipotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, fT3 ve fT4'ün normal sınırlar içinde olması ve subklinik hipertiroidi ise serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması, fT3 ve fT4'ün normal sınırlar içinde olması şeklinde tanımlandı. Subklinik hipertiroidi veya hipotiroidi olan hastalar tedavi edilmeyip tedavi süresince izlendiler.

Bulgular

Kronik hepatit B'li hasta grubunda 36'sı (%45) kadın ve 44'ü (%55) erkek olmak üzere toplam 80 hasta bulunuyordu. Bu hastaların kadın yaş ortalaması 41,05±14,203 (18-74) ve erkek yaş ortalaması 41,05±12,299 (19-77) olarak saptandı. Kronik hepatit C'li hasta grubunda ise 22'si (%55) kadın ve 18'i (%45) erkek olmak üzere toplam 40 hasta bulunuyordu. Kronik hepatit C'li kadın hastaların yaş ortalaması 55,05±9,722 (34-73) ve erkek hastaların yaş ortalaması ise 48,83±14,861 (18-72) olarak saptandı

Kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalar, yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırıldıklarında, aralarında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (hepatit B'li hastaların yaşı, hepatit C'li hastalardan daha küçüktü) ancak cinsiyet olarak aralarında istatistiksel fark bulunmadığı tespit edildi. Kronik hepatit B'li kadın ve erkek hastaların yaşları bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Aynı şekilde kronik hepatit C'li hastaların kadın ve erkekleri arasında da yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kronik hepatit B ve C'li hastaların AST ve ALT ortalamalarının dönemsel karşılaştırmasında başlangıç ve 3. ay ALT ortalamaları kronik hepatit C'li hastalarda, kronik hepatit B'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer dönemlerdeki ALT değerleri ve AST değerlerinde ise anlamlı fark yoktu ($p>0,05$)

Kronik hepatit B ve C'li hastaların başlangıç, 3. ay, 6.ay ve 12. ay fT3, fT4 ve TSH ortalamaları karşılaştırıldığında fT3'ün 3. ay ortalamalarının kronik hepatit C'li hastalarda kronik hepatit B'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük ($p<0,05$) bulunması dışında her iki grup arasında anlamlı olan başka bir fark yoktu.

Kronik hepatit B'li hastaların fT3, fT4 ve TSH değerleri dönemsel olarak karşılaştırıldığında TSH'da başlangıç değerine göre artış olmuşken fT3 ve fT4'te başlangıç değerlerine göre belirgin bir değişim olmadığı görüldü.

Çalışmamızda, 36 erkek ve 44 kadın olmak üzere toplam 80 kronik hepatit B'li hasta bulunuyordu. Hastalara 12 aylık interferon tedavisi uygulanması sonucu interferon yan etkisi olan tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı araştırıldı. 12 aylık interferon tedavisi ile 80 hastanın 6'sında (%7,5) tiroid disfonksiyonu gelişti (TSH<0,4 mIU/ml veya TSH>4 mIU/ml). Tiroid disfonksiyonu gelişen 6 hastanın 4'ü kadın (%66,6) ve 2'si erkek (%33,3) hastalardı. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarla tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastaların cinsiyetlerinin karşılaştırılması sonucu, hastaların cinsiyetleri, tiroid disfonksiyonu gelişmesi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Kronik hepatit B'li hastaların tiroid fonksiyon bozukluklarının hangi tip bozukluklar olduğu araştırıldı. 3. ayda değerlendirilen hastaların 4'ünde tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların 1 tanesi aşikar hipotiroidi, 2 tanesi subklinik hipotiroidi ve 1 tanesi de subklinik hipertiroidi gelişen hastaydı. 6. ayda yapılan değerlendirmede hastaların 3'ünde (2 tanesi yeni gelişen, 1 tanesi 3. aydan devam eden bozukluk) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunlardan 1 tanesi aşikar hipertiroidi, 2 tane subklinik hipertiroidi gelişen hastaydı. 12. ayda yapılan değerlendirmede ise 2 hastada tiroid disfonksiyonu olduğu görüldü ve bu hastaların 2'si de daha önce gelişmiş olan subklinik hipertiroidilerin devamı şeklindeydi (Tablo 1).

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşları karşılaştırıldı. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaşı tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastalara göre daha küçük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Kronik hepatit B hastalarında gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının cinsiyet ve dönemlere göre dağılımı.

	Tiroid fonksiyon bozuklukları	Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
3. ay	Hipotiroidi	1	%2,77			1	%1,25
	Subklinik hipotiroidi			2	%4,54	2	%2,50
	Subklinik hipertiroidi			1	%2,27	1	%1,25
6. ay	Hipertiroidi			1	%2,27	1	%1,25
	Subklinik hipertiroidi	1	%2,77	1	%2,27	2	%2,50
12. ay	Subklinik hipertiroidi	1	%2,77	1	%2,27	2	%2,50

Tablo 2. Kronik hepatit B' li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların yaş karşılaştırması.

Yaş	Normal	Tiroid disfonksiyonu	Toplam
Ortalama	40,49	28,33	39,58
Minimum	18	19	18
Maksimum	77	47	77
Standart sapma	13,084	9,585	13,205

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen kronik hepatit B'li hastaların AST ve ALT'lerinin dönemsel karşılaştırması yapıldı. AST'nin başlangıç, 6. ay ve 12. ay ortalamaları tiroid disfonksiyonu gelişen grupta normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$). ALT'nin karşılaştırılmasında ise başlangıç ALT ortalaması tiroid disfonksiyonu gelişen grupta normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer aylarda ALT değerlerinde anlamlı bir fark yoktu.

Kronik hepatit C'li hastaların fT3, fT4 ve TSH değerleri dönemsel olarak karşılaştırıldığında TSH'da başlangıç değerine göre artış olmuşken fT3 ve fT4'te başlangıç değerlerine göre belirgin değişim olmadığı görüldü.

Çalışmamızda, 18 erkek ve 22 kadın olmak üzere toplam 40 kronik hepatit C'li hasta bulunuyordu. Hastalara 12 aylık interferon tedavisi uygulanması sonucu interferon yan etkisi olan tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığı araştırıldı. 40 hastanın 8'inde (%20) tiroid disfonksiyonu gelişti (TSH<0,4 mIU/ml veya TSH>4 mIU/ml) (Tablo 14). Tiroid disfonksiyonu gelişen 8 hastanın 6'sı kadın (%75) ve 2'si erkek (%25) hastalardı. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarla tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastaların cinsiyetlerinin karşılaştırılması sonucu, hastaların cinsiyetleri, tiroid disfonksiyonu gelişmesi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Kronik hepatit C'li hastaların tiroid fonksiyon bozukluklarının hangi tip bozukluklar olduğu araştırıldı. 3. ayda değerlendirilen hastaların 4'ünde tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların 2 tanesi aşikar hipotiroidi, 1 tanesi subklinik hipotiroidi ve 1 tanesi de subklinik hipertiroidi gelişen hastaydı.. 6. ayda yapılan değerlendirmede hastaların 3'ünde (1 tanesi yeni gelişen, 2 tanesi 3. aydan devam eden bozukluk) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bu bozuklukların 3'ü de subklinik hipertiroidiydi. 12. ayda yapılan değerlendirmede ise 4 hastada tiroid disfonksiyonu olduğu görüldü ve bu hastaların 2'si daha önce gelişmiş olan subklinik hipertiroidilerin devamı şeklinde olup diğer 2 hastanın 1 tanesi subklinik hipertiroidi diğeri ise subklinik hipotiroidiydi (Tablo 3).

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen kronik hepatit C'li hastaların yaşları karşılaştırıldı ve hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

	Tiroid fonksiyon bozuklukları	Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
3. ay	Hipotiroidi			2	%9	2	%5
	Subklinik hipotiroidi			1	%4,5	1	%2,5
	Subklinik hipertiroidi			1	%4,5	1	%2,5
6. ay	Subklinik hipertiroidi			3	%13,5	3	%7,5
12. ay	Subklinik hipotiroidi	1	%5,5			1	%2,5
	Subklinik hipertiroidi	1	%5,5	2	%9	3	%5

Tablo 3. Kronik hepatit C hastalarında gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarının cinsiyet ve dönemlere göre dağılımı.

Tablo 4. Kronik hepatit C' li tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların yaş karşılaştırması.

Yaş	Normal	Tiroid disfonksiyonu	Toplam
Ortalama	52	52,8	52,2
Minimum	18	46	18
Maksimum	73	61	73
Standart sapma	13,679	6,728	12,528

Tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen kronik hepatit C'li hastaların AST ve ALT'lerinin dönemsel karşılaştırması yapıldı. AST ve ALT ortalamalarında başlangıç, 3.ay, 6.ay ve 12. ayda tiroid disfonksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$)

12 aylık interferon tedavisi verilen kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalar, tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından karşılaştırıldı. 80 kronik hepatit B'li hastanın 4'ü kadın (%5) ve 2'si erkek (%2,5) olmak üzere toplam 6 hastada (%7,5) tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği görüldü. Yine 40 kronik hepatit C'li hastanın 6'sı kadın (%15) ve 2'si erkek (%5) olmak üzere toplam 8 hastada (%20) tiroid fonksiyon bozukluğu geliştiği görüldü (Tablo 5). Bu iki grup arasında yapılan karşılaştırmada, kronik hepatit B'li hastalara göre kronik hepatit C'li hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$)

Tablo 5. Kronik hepatit B ve C' li hastaların tiroid disfonksiyonu gelişiminin karşılaştırılması.

Gruplar	Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalar			
	Kadın	Erkek	Toplam	%
Kronik Hepatit B	4 hasta	2 hasta	6 hasta	%7,5
Kronik Hepatit C	6 hasta	2 hasta	8 hasta	%20

Tartışma

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kronik hepatit B ve C'li hastalarda çeşitli otoimmün tiroid hastalıklarının geliştiği bildirilmektedir. Kronik hepatit B ve C'ye tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıkları eşlik edebilir. Ayrıca kronik hepatit B ve C'li hastalarda interferon (IFN) tedavisinin yan etkisi olarak da antitiroid otoantikörleri ve otoimmün tiroidit gelişebilir.⁸ Bu çalışmada, interferon tedavisi kullanan kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastalarda tiroid fonksiyon testleri bozukluğu ve sıklığı araştırılmıştır.

Preziati ve arkadaşları, 86 kronik hepatit C'li ve 51 kronik hepatit B'li hastada uzun süreli rekombinant IFN- α 2a tedavisi süresince tiroid anormallikleri oluşumu ve organ özellikli ve organ özellikli olmayan otoantikörleri araştırmışlar. Başlangıçta kronik hepatit C'li hastaların %9,3'ünde, kronik hepatit B'li hastaların ise %3,9'unda klinik ve/veya biyokimyasal tiroid disfonksiyon belirtileri vardı. Ötiroid olan 78 kronik hepatit C'li hastanın 33'ünde (%42,3), 49 kronik hepatit B'li hastanın 5 inde (%10,2) antitiroid otoantikörleri pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. 12 aylık IFN- α ile tedavi edilen 35 kronik hepatit C'li hastanın 12'sinde (%34,3) IFN- α bağımlı hipotiroidi veya hipertiroidi gözlenmiştir. Kronik hepatit B'li hastaların ise sadece %1'inde hipertiroidi gelişmiştir.⁹ Bizim çalışmamızda da 12 aylık IFN- α tedavisi ile kronik hepatit C'li hastaların %20'sinde ve kronik hepatit B'li hastaların %7,5'inde tiroid disfonksiyonu gözlemledik. Preziati ve arkadaşlarının çalışmalarında tespit ettikleri IFN- α tedavisi ile gelişen tiroid disfonksiyonunun kronik hepatit B'li hastalara göre kronik hepatit C'li hastalarda daha sık görüldüğünü bizde çalışmamızda tespit ettik. Kronik hepatit C seyrinde çoğunun immünolojik kökenli olduğu düşünülen birçok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır.¹⁰ Otoimmün tiroid hastalıkları da kronik hepatit C enfeksiyonunda görülebilen bozukluklardandır. Bundan dolayı kronik hepatit C'li hastalarda tiroid disfonksiyonu, kronik hepatit B'li hastalara göre daha sık gelişmektedir sonucuna varmaktayız.

Kartal ED ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, IFN- α tedavisi verilen 48 kronik hepatit B'li hastada IFN- α tedavisi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar IFN- α ilişkili yan etkiler araştırılmış ve hastaların %88'inde en az bir yan etki gözlenmiş. Tiroid bozuklukları ise %19 hastada tespit edilmiş.¹¹

Morisco ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 136 hastaya 48 hafta boyunca haftada 3 kez IFN- α tedavisi verilmiş ve hastaların %7,3'ünde tiroid disfonksiyonu olduğunu göstermişlerdir.¹²

Ming-Chia ve arkadaşlarının 150 kronik hepatit C hastasına 6 ay süreyle haftada 3 kez IFN- α tedavisi verilmiş ve 6 ay sonunda hastaların %18,7'sinde tiroid disfonksiyonu tespit etmişlerdir.¹³

IFN- α tedavisi altında gelişen klinik tiroid hastalığının gerçek insidansını belirlemek zordur. Hepatit C'li serilerde insidans %0.6-34 arasında rapor edilmiştir.¹⁴ Yukarıda örnek gösterdiğimiz çalışmalar da göstermektedir ki, IFN- α 'ya bağlı gelişen tiroid disfonksiyonları oldukça geniş bir aralıkta gelişmektedir. Bizim çalışmamızda, 1 yıllık IFN- α + lamivudin (100 mg/gün) veya adefovir dipivoksil (10 mg/gün) tedavisi verilen 80 kronik hepatit B hastalarından 4'ü kadın 2'si erkek olmak üzere toplam 6 hastada (%7,5) tiroid disfonksiyonu gelişti. IFN- α + ribavirin (1000-1200 mg/gün) tedavisi uygulanan 40 kronik hepatit C hastasında ise 6' sı kadın, 2'si erkek olmak üzere toplam 8 hastada (%20) tiroid disfonksiyonu gelişti. Çalışmamızda bulduğumuz bu oranlar literatürde belirtilmiş olan geniş insidans aralığına uymaktadır. Literatürde, IFN- α tarafından tetiklendiği düşünülen tiroid disfonksiyonunun bu kadar değişken bir insidanda rapor edilmesinin olası nedenleri; çalışma dizaynlarındaki farklılıklar, değişik interferon- α doz ve tedavi süreleri, çalışmadaki her hastanın otoantikörlerinin çalışılmamış olması, otoantikörleri değerlendirirken kullanılan laboratuvar tekniklerinin farklılıkları ve heterojen hasta grupları olarak sayılabilir. Bizim çalışmamızda da tedavi öncesinde ve tedavi süresince antitiroid otoantikörleri çalışılmadığı için tiroid disfonksiyonu gelişiminin ne kadarının IFN α 'ya bağlı bir yan etki olarak geliştiği ve ne kadarının normalde kronik hepatit B ve C'ye eşlik eden bir tiroid disfonksiyonu olduğunun ayırımını yapmak mümkün olmamıştır.

Dalgard ve arkadaşları, 254 hepatit C'li hastada tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında TSH, fT4 ve tiroid peroksidaz otoantikörlerini değerlendirmişler. Hastaları 2 gruba ayırarak bir gruba indüksiyon tedavisi (IFN- α , 6 milyon Ü/gün, 4 hafta ve sonrasında 3 milyon Ü/gün haftada 3 gün, 22 hafta süreyle), diğer gruba ise konvansiyonel tedavi (IFN- α , 3 milyon Ü/gün, haftada 3 gün, 26 hafta süreyle) ek olarak da 1000-1200 mg/gün ribavirin tedavisi uygulamışlar. Tiroid disfonksiyonu, TSH' nin normalin altında veya üstünde olması şeklinde tanımlanmış. 254 hastanın 30'unda (%11,8) biyokimyasal tiroid disfonksiyonu gelişmiş. Bu 30 hastanın 20'si hipotiroidi, 10'u ise hipertiroidiyimış. Gene 30 hastanın 9'unda semptomatik tiroid hastalığı gelişmiş ve bunlardan 3'ünde tedavi kesilmek zorunda kalınmış.¹⁵ Bu çalışmada, tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaklaşık %30'unda semptomatik tiroid hastalığı geliştiği bildiriliyor. Çalışmanın sonucunda IFN- α dozu ile tiroid disfonksiyonu gelişimi arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmış. Literatürde ise yan etki gelişme riskinin doz ve tedavi süresiyle ilişkili olduğu, tedavi kesildikten sonra yan etkilerin geri dönüşlü olabildiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit B'li hastalarda semptomatik tiroid hastalığı gelişmezken, kronik hepatit C'li 2 aşikar hipotiroidi gelişen hasta semptomatik olup tedavi verilmesi (L- tiroksin) ile ötiroidi sağlanmıştır. Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu gelişen hastalar ise takiplerinde spontan olarak ötiroidiye girmişlerdir.

Marazuela ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hepatit C tanısı almış 207 hastanın 144'üne 1 yıl süreyle IFN- α tedavisi verilmiş. Tedavi verilen ve verilmeyen hastalarda 0, 12, ve 24. haftalarda fT4, TSH ve antitiroid otoantikörlerine bakılmış. Daha önce tiroid disfonksiyonu olmayan 142 hastanın 8'inde (%5,6) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların 4'ünde hipotiroidizm (%2,8) ve 7 hastada da (%4,9) tiroid otoantikör (+)'liği vardı. Prevalans kadınlarda önemli oranda (antitiroid otoantikör (+)'liği %12,7 ve hipotiroidi %8,3) yüksek olup erkeklerde bu oran %1'di. Ayrıca bu çalışmada prevalans artan yaşla direkt ilişkili bulundu. IFN- α tedavisi kesildiğinde ise tüm hastalarda tiroid anormalliklerinin düzeldiği görüldü.¹⁶ Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit B'li hastalardan 4'ü kadın (%5), 2'si erkek (%2,5) ve kronik hepatit C'li hastalardan ise 6'sı kadın (%15), 2'si erkek (%5) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bu oranlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kadın ve erkek arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak görülüyorki örnek verdiğimiz çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların önemli bir kısmını kadınlar oluşturuyor. Belki de çalışma daha fazla sayıda hasta ile yapılsaydı istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilebilirdi. IFN- α tedavisine bağlı tiroid disfonksiyonu gelişmesinde otoimmünitenin çok önemli olduğu bilinmektedir. Otoimmünite de kadın cinsiyette erkeklere göre oldukça sık görüldüğüne göre tiroid disfonksiyonu gelişimini kadınlarda daha sık beklemek de doğru bir yaklaşım olacaktır. Literatürde interferonun tetiklediği tiroiditin gelişiminde bazı faktörler suçlanmaktadır. Bunların arasında en güçlü kanıtı sahip olanlar kadın cinsiyet, altta yatan hepatit C ve tiroid antikör varlığıdır.^{14,17} Bunların yanında, interferon tedavisinin dozunun ve süresinin artmasının, özellikle interlökin (IL)-2 gibi ajanlarla kombinasyonunun tiroid disfonksiyonu için risk oluşturacağı belirtilmektedir.¹⁴

Kabbaj ve arkadaşları, 2001-2004 yılları arasında IFN- α verilen hepatit C'li 625 hastayı incelemişler. Hastaların 58'inde (%8,9) tiroid disfonksiyonu gelişmiş. Tiroid disfonksiyonu gelişmiş hastaların 9'unda tedavi öncesinde antitiroid otoantikör (+)'liği varmış. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaş ortalamaları $50,6 \pm 13$ ve kadın/erkek oranı 2/1 olarak bulunmuş. Tiroid disfonksiyonu dağılımında; 26 hastada (%44,8) hipotiroidi, 9 hastada (%15,5) hipertiroidi (3'ü graves), 21 hastada (%36,2) bifazik tiroidit, 2 hastada (%3,5) ise hipotiroidizm olmadan anti TPO artışı tespit edilmiş. Sonuç olarak tiroid disfonksiyonu gelişim riski, kadın hastalarda ve tedavi öncesi antitiroid otoantikörü (+) olanlarda daha yüksek bulunmuş.¹⁷ Földes ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada kronik hepatit B ya da kronik hepatit C'li 138 hastada IFN- α tedavi süresince ve sonrasında gelişen tiroid disfonksiyonunun tipi ve sıklığı araştırıldı. Tedavi, 12 ay veya daha uzun süre uygulandı. Tedavi başında tiroid disfonksiyonu olanlar çalışma dışında bırakıldı. TSH, ft3, ft4, anti TPO her 3 ayda bir bakıldı. 30 hastada (%21,7) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bu 30 hastanın 12'sinde kalıcı hipotiroidizm gelişti. Tüm vakalarda hipertiroidizm geçiciydi. Tiroid disfonksiyonunun seyri monofazik (hipertiroidi veya hipotiroidi), bifazik (hiperfonksiyon sonrası hipofonksiyon) ya da trifazik olabileceği şeklindeydi.¹⁸ Bu iki çalışma da gösteriyor ki, IFN- α tedavisi ile her türlü tiroid fonksiyon bozukluğu gelişebiliyor. Bizim çalışmamızda da kronik hepatit B'li hastaların 6'sında (%7,5) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların; 1'i aşikâr hipotiroidi, 1'i aşikâr hipertiroidi, 2'si subklinik hipertiroidi ve 2'si de subklinik hipotiroidi şeklindeydi. Görülüyor ki hepatit B'li serimizde her türlü tiroid disfonksiyonu gelişti. Kronik hepatitli C'li hastaların ise 8'inde (%20) tiroid disfonksiyonu gelişti. Bunların; 2'si aşikâr hipotiroidi, 4'ü subklinik hipotiroidi ve 2'si subklinik hipertiroidi şeklindeydi. Bu serimizde de aşikâr hipertiroidi dışında tiroid disfonksiyonunun diğer tüm formlarının geliştiği görülüyor. Çalışmamızda hepatit B'li grupta tiroid disfonksiyonu gelişen 6 hastanın 4'ünde disfonksiyonun ilk 3 ay içerisinde gelişmiş olması, yine hepatit C'li grupta tiroid disfonksiyonu gelişen 8 hastanın 4'ünde disfonksiyon tedavinin ilk 3 ayında gelişmiş olması oldukça dikkat çekicidir. Kabbaj ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada tiroid disfonksiyonu gelişen hepatit C'li hastaların yaş ortalaması 50,6 bulunmuş olup bizim çalışmamızda hepatit C'li grupta bulunan 52,8 yaş ortalaması ile oldukça uyumlu görünüyor. Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu gelişen hepatit B'li hastaların yaş ortalaması ise 28,3 bulundu. Bu yaş ortalaması hepatit C'li hastaların yaş ortalamasına göre oldukça küçük olup bu istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu. Bunun nedeninin çalışmaya alınan kronik hepatit B'li tüm hastaların yaş ortalamasınının 39,5 olmasına (hepatit C'li grubun yaş ortalaması 52,2) bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Nair Kesavachandran ve arkadaşlarının 2013 yılında çeşitli ülkelerden yapılmış 56 yayını içeren derlemesinde, IFN ile tedavi edilen HCV hastalarında yeni gelişen tiroid disfonksiyonları ve tiroid antikörlerinin insidansında geniş bir aralık olduğunu ortaya koymuşlardır. Hipotiroidi veya hipertiroidinin geçici olması ve belirtilerinin hafif seyirli olması ile birlikte ortaya çıkan semptomların interferon yan etkilerine çok benzer olması gibi nedenlere bağlı olarak tiroid fonksiyon bozukluğu prevalansının literatürlerde ortaya konulandan çok daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, tüm HCV hastalarında IFN alfa tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında tiroid bezi fonksiyonunun ve tiroid otoantikörlerinin titrelerinin sistematik olarak taraması önerilmelidir. HCV enfeksiyonu ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki önemli ilişki dikkate alındığında, IFN tedavisinden bağımsız olarak tüm HCV hastalarında tiroid otoantikörlerinin incelenmesi önerilmektedir. Bu derlemede otoimmün tiroid hastalıklarının gelişiminde HCV'nin kendi başına ve IFN- α / Ribavirin'in rolünü değerlendirmek için geniş ölçekte kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca IFN tedavisinin tiroid hücreleri üzerinde doğrudan toksik etkiye sahip olduğu ve buna bağlı olarak gelişen tiroidit neticesinde hastalarda ötiroidi, tirotoksikoz ve hipotiroidi gibi tiroid fonksiyon bozukluklarının tüm formlarının değişik zamanlarda değişik şekillerde ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle de interferon uygulanan HCV hastalarının tiroid fonksiyon testlerinin düzenli olarak aylık kontrollerinin yapılması gereği vurgulanmıştır.¹⁹

Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda, kronik hepatit B ve C'li hastalarda 12 aylık IFN- α tedavisi ile gelişen tiroid disfonksiyonu sıklığı, hepatit B ve C grubunda ayrı ayrı ve iki grup arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Kronik hepatit B'li hasta grubunda, tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaş ortalaması tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastalara göre daha düşük bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak yapılan diğer bazı çalışmalarda tiroid disfonksiyonunun daha ileri yaştaki hastalarda geliştiği bildirilmiş. Kronik hepatit C'li hasta grubunda ise tiroid disfonksiyonu gelişimi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Hem kronik hepatit B hem de kronik hepatit C'li hasta gruplarında, tiroid disfonksiyonu gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da her iki hasta grubunda da tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların önemli bir kısmı kadın hastalardı. Yapılan diğer çalışmalarda, kadın hastalarda tiroid disfonksiyonu gelişiminin, erkeklere nazaran oldukça sık olduğu tespit edilmiş olup bizim çalışma sonucumuzu desteklemektedir. IFN- α tedavisi verilen kadın hastalar, tiroid disfonksiyonu gelişimi açısından daha titizlikle takip edilmelidirler.

Hem kronik hepatit B hem de kronik hepatit C'li hasta gruplarında, IFN- α tedavisi ile aşikar hipotiroidi, aşikar hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi şeklinde her türlü tiroid disfonksiyonu gelişebildiği görüldü. Bu sonuç, yapılan diğer çalışmalarla da uyumlu bulundu. Ayrıca diğer çalışmalar gösteriyorki, tiroid disfonksiyonu tiroidit şeklinde geliştiği için hipertiroidi gelişen hastalar zamanla hipotiroidiye dönebilmektedir. Bunun için semptomatik hipertiroidi gelişen ve antitiroid tedavi verilen hastaların aniden hipotiroidiye girme riskleri nedeniyle çok sıkı takip edilmeleri gerektiğine inanıyoruz.

Her iki grup hastamızda da gelişmiş olan tiroid disfonksiyonlarının, 3. ay kontrollerinde ortaya çıkmış olması oldukça dikkat çekiciydi. Ancak diğer çalışmalar ve literatür bilgileri bu sonucumuzu destekler nitelikte değildi. Takiplerimizi tedavi sonrasında da devam ettirmiş olsak belki de tedavi sonrasında daha fazla sayıda tiroid disfonksiyonu gelişmiş hasta tespit edilebilirdi.

Çalışmamızda, IFN- α tedavisi ile gelişen tiroid fonksiyon bozukluğunun kronik hepatit C'li grupta, kronik hepatit B'li gruba göre daha sık olduğunu tespit ettik ve bunu istatistiksel olarak ta anlamlı bulduk. Yapılan diğer çalışmalar da bizim çalışmamızı destekler nitelikteydi. Bunun nedeni olarak, hepatit C enfeksiyonunun, diğer otoimmün hastalıklarla olduğu gibi otoimmün tiroid hastalığıyla da birlikteliğinin sık olması ve kronik hepatit C tedavisinde IFN- α ile kombine olarak kullanılan ribavirin de tiroid disfonksiyonu yapıcı etkilerinin olmasını gösterebiliriz.

Yapılan çalışmaların birçoğunda tiroid otoantikoru (+) olan hepatit hastalarına uygulanan IFN- α tedavisi ile tiroid disfonksiyonu gelişiminin oldukça sık olduğu tespit edilmiştir. Bunun içindir ki, IFN- α tedavisi vereceğimiz hastaların tedavi öncesinde tiroid otoantikorlarına bakmak, gelişebilecek tiroid disfonksiyonu riskini belirlemek anlamında önemli olacaktır.

IFN- α tedavisine bağlı gelişen tiroid fonksiyon bozukluğu için önemli risk faktörleri olarak; kadın cinsiyet, kronik hepatit C hastalığı, tiroid otoantikoru (+) liği, ribavirin ile kombine kullanım ve IFN- α doz ve süresinin artmış olmasını sayabiliriz.

Sonuç olarak; IFN- α tedavisi verilen hastalarda (özellikle kronik hepatit C'li hastalarda), tiroid fonksiyon bozukluğunun, IFN- α tedavisinin bir yan etkisi olarak gelişebileceğinin her zaman akılda tutulmasını, IFN- α tedavisine başlamadan önce tüm hastaların TSH ve tiroid otoantikorlarının kontrol edilmesini ve riskli olan hastalarda daha sık olmak üzere tedavi süresince (gerekirse tedaviden sonra da) her 3 ayda bir fT3, fT4, TSH ve tiroid otoantikorları değerlerine bakılmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Erden E. Kronik hepatitlerde histopatolojik tanı. Köksal İ, Leblebicioğlu H.(Ed' ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2007:253-262.
2. Birengel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B' de Epidemiyolojik, Virolojik, Fizyopatolojik ve Klinik Özellikler, Tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H. (Ed'ler). Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2007:11-22.
3. Branch AD, Seef LB. Foreword. Hepatitis C: State of the art the millenium (oart1).Semin Liver Dis 2000: 20:iii-46
4. Cottler SJ, Komanduri S. Hepatitis C. Clinical perspectives in Gastroenterology 2002: 5: 91-99
5. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE and Tomer Y. The Clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification. Hepatology 2006: 43(4):661-672.
6. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007: 36(4):1051-1066.
7. Doi F, Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Sohara N, Otsuka T, Abe T, Mori M. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. Liver Int. 2005: 25(2):242-248.
8. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic virus infection: a prospective controlled study. Clin Endocrinol 1999: 50 (4): 503-512.
9. Preziati D, La Rosal, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. Eur J Endocrinol 1995: 132 (5): 587-593.
10. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-1981.
11. Kartal ED. at al. Adverse effects of high-dose interferon-alpha-2a treatment for chronic hepatitis B. Adv. Ther. 2007: 24(5):963-971.
12. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Interferon related thyroid autoimmunity and long term clinical outcome of chronic hepatitis C. Digest Liver Dis 2001; 33:247-253.
13. Ming-Chia Hsieh, Ming-Lung Yu, Wang-long Chuang, et al. Virologic factors related to interferon alfa induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. J.E.Endocrinol 2000;142:431-437
14. Tanrıöver M.D., Sözen T. İnterferon-α tedavisi ve otoimmünite. Hacettepe Tıp Dergisi 2007: 38:39-44.

- 15.** Dalgard O, Bjoro K et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med.* 2002; 252(4):377-378; author reply 379
- 16.** Marazuela M, Garcia-Buey L, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1996; 44(6): 635-642.
- 17.** Kabbaj N, Guedira MM, El Atmani H, et al. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Ann Endocrinol* 2006; 67:343-350.
- 18.** Földes I, David K, Horvath G. Et al. Thyroid dysfunctions in patients with viral hepatitis treated with interferon-alpha. *Orv. Hetil.* 2004 Jun 6;145(23):1211-1217.
- 19.** Nair Kesavachandran C, Haamann F, Nienhaus A. Frequency of thyroid dysfunctions during interferon alpha treatment of single and combination therapy in hepatitis C virus-infected patients: a systematic review based analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e55364. doi: 10.1371

Presentation ID/Sunum No= 332

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinde Akıllı Telefon Kullanımı ve Bağımlılığının İncelenmesi

Assoc. Prof. Dr. Aysun Aras¹, Asst. Prof. Dr. Nurdan Torun¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışmada, tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin akıllı telefon bağımlılığı düzeyinin bilinmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Kesitsel tipteki bu çalışmaya 180 öğrenci katılmıştır, Verilerin toplanmasında; katılımcıların sosyodemografik özellikleri, akıllı telefon bağımlılık düzeyini değerlendirmek amacıyla “Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçeği”kısa formu kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, ki-kare Kruskal-Wallis ve Man-Whitney U testleri kullanılmıştır. **Bulgular:** Öğrencilerin %52,2’si kadın, yaş ortalamaları ise 24,55±1,13 şeklindeydi. Ailesiyle birlikte evinde kalanlar %64,4, ailesinin gelir düzeyi 2500 TL altı olanlar %15,6 ve sigara hiç içmeyenler %67,2 şeklinde saptandı. Çalışmamızda öğrencilerin %83,3’ü yatarken cep telefonlarını kapatmadıklarını belirtmişlerdir. Öğrenciler en çok internete girmek amacıyla (%71,1), daha sonra konuşma (%16,1) sonra mesajlaşma amacıyla (%8,3) en az da oyun (%4,4) amacıyla akıllı telefonlarını kullanmaktadır. Kadın öğrencilerin puan ortalaması anlamlı şekilde erkeklerden daha yüksekti ($p \leq 0,05$).. Uyanır uyanmaz telefonunu kontrol edenlerde toplam bağımlılık düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur($p < 0,05$). Yatmadan telefonunu kapatma durumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.($p \leq 0,05$) Ailenin aylık geliriyle toplam bağımlılık puanları arasında ilişki bulunamamıştır($p > 0,05$) **Sonuç:** Akıllı telefon bağımlılığı ile ilgili çalışmaların oldukça yetersiz olmasından dolayı henüz, akıllı telefon bağımlılığı ile ilişkili olan birçok değişken ortaya çıkarılamamıştır. Akıllı telefon bağımlılığı ile ilişkili olabilecek diğer değişkenlerin üzerinde durulması konuya ilişkin literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca, akıllı telefon bağımlılığının iş, okul ve özel yaşamı nasıl etkilediğini ve muhtemel olumsuz etkilerin nasıl ortadan kaldırılacağını ortaya koyan çalışmalara da ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili olarak farklı üniversitelerde yapılacak çalışmalarla daha farklı sonuçlara ulaşılabilir.

Anahtar Kelimeler: Akıllı Telefon, Öğrenci, Bağımlılık

GİRİŞ

Akıllı telefonlar, diğer telefonlardan daha fazla bilgi işleyebilen popüler cihazlardır. İletişim için kullanımlarına ek olarak oyunlar, internet ve sosyal ağlara erişim, mesajlaşma, videolar, multimedya ve navigasyon gibi birçok özellik içermektedir [1]. Bütün bu ve buna benzer özelliklerinden dolayı akıllı telefonlar hayatımızda giderek daha fazla yer almaktadır. Bu bağlamda akıllı telefon bağımlılığı da yeni bir kavram olarak karşımıza çıkmakta ve bunun düzeyi ve ilişkili olduğu faktörler de araştırmacılar tarafından

merak konusu olmaktadır. Geçmişte psikiyatrik tanı sistemlerinde kullanılan 'madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı' tanı kategorisi DSM'nin (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) yeni sürümünde 'madde kullanımı ve bağımlılık bozuklukları' tanı kategorisi olarak değiştirilmiştir. DSM 5 'teki bu değişimle beraber sadece madde ile ilgili olan bozuklukları içeren bağımlılık kavramı madde ile ilişkili olmayan davranışları da kapsar duruma gelmiştir. DSM-5'te halen madde ile ilişkili olmayan bozukluk kategorisi altında sadece 'kumar bozukluğu' bulunsa da, gelecekte yapılacak klinik çalışmalarla internette oyun bağımlılığı'nın ayrı bir tanı kategorisi olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir.[2] Olumsuz etkilerine rağmen bir davranışta süreklilik, davranışa katılımın kontrol altına alınmasındaki yetersizlik, zorlayıcı katılım ve günümüzde teknolojinin hızla gelişmesi internet bağımlılığı, akıllı telefon bağımlılığı gibi davranışsal bağımlılıkların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Akıllı telefon bağımlılığı kullanıcıların günlük hayatlarını rahatsız edecek ölçüde aşırı akıllı telefon kullanımınıdır.[3] Dünya'da ve Türkiye'de mobil ve akıllı telefon kullanım oranları giderek artmaktadır.2018 yılına göre 2019 'da Dünya'da mobil telefon kullanım oranı %2 'lik bir artışla %67 iken Türkiye'de akıllı telefonu olanların oranı %77 'ye çıkmıştır.[4, 5] Mobil telefon kullanımının yaygın olduğu Doğu Asya ülkelerinden Tayvan'da yapılan çalışmalarda, akıllı telefon kullanıcıları gençlerin %36'sında yoksunluk, %30'unda tolerans, %27'sinde düşünülen daha uzun süre kullanma, %18'inde başarısız kullanımı azaltma girişimleri, %10'unda yakın ilişkilerde bozulma gibi bağımlılığın tüm tanı ölçütlerini karşılayan davranışlar olduğu görülmüştür.[6]

Türkiye'de kullanımı giderek artan akıllı telefonların kontrolsüz ve aşırı kullanımına ilişkin çalışmalar sınırlı sayıdadır. Akıllı telefon bağımlılığı tanımı, tanı ölçütleri, risk etmenlerinin ortaya konabilmesi, önleme ve tedavi girişimleri yapılabilmesi için akıllı telefonların kullanımı ve risk değerlendirme ile ilgili çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışmada, tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin akıllı telefon bağımlılığı düzeyinin bilinmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ –YÖNTEM

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim görmekte olan 2018-2019 dönemi son sınıf öğrencilerinde yapılan kesitsel tipte bir araştırmadır. Örneklem seçilmemiş olup çalışmanın evrenini Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 2018-2019 tarihleri arasında 6.sınıfta öğrenim gören 212 öğrenciye yapılması planlanmıştır. Örneklem seçilmemiş olup evrenin tümüne ulaşmak hedeflenmiştir. Evrenin %85 ine ulaşılmıştır. Araştırma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden gerekli izinler alınmış ve araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm öğrenciler araştırma hakkında bilgilendirilmiştir. Katılımcılara literatür taraması sonucunda araştırmacılar tarafından oluşturulan sosyo-demografik veri formu ve akıllı telefon bağımlılık ölçeği kısa formu uygulanmıştır. Değerlendirme formu ile katılımcıların sosyo-demografik özellikleri sigara içme durumu, ortalama kaç yıldır cep telefonu kullandığı, ortalama olarak günde kaç saat cep telefonu kullandığı, cep telefonu kullanım amacı, yatarken telefonu kapatma durumu, uyanır uyanmaz telefonu kontrol etme durumu, kendisine göre okul başarı durumu, okulda herhangi bir sosyal gruba üye olma durumu sorgulanmış ve Kwon ve arkadaşları tarafından geliştirilen akıllı telefon bağımlılık ölçeğinin kısa formu uygulanmıştır [7]

Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçeği Kısa Formu: Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeği Kwon ve arkadaşları tarafından geliştirilen, 10 maddeden oluşan, 6'lı likert tip derecelendirme ile değerlendirilen bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Noyan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[8]. Katılımcılar maddeleri okuyup, maddelerin kendileri için ne kadar geçerli olduğuna "1-Kesinlikle katılmıyorum", "2-Katılmıyorum", "3-Kısmen katılmıyorum", "4-Kısmen katılıyorum", "5-Katılıyorum", "6-Kesinlikle katılıyorum" seçeneklerini içeren bir dereceleme üzerine işaretleme yaparak karar verirler. Ölçek puanları 10-60 arasında değişmektedir. Testten alınan puan arttıkça bağımlılık riski artmaktadır. Ölçek tek faktörlü olup alt ölçekleri bulunmamaktadır. Erkekler için kesme puanı 31, kadınlar için 33'tür[3, 7]. Erkek katılımcılarda 31, kadın katılımcılarda 33 üzeri puan alanlar 'akıllı telefon bağımlısı', bu puanların altındaki katılımcılar ise 'akıllı telefon bağımlısı değil' şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Katılımcılardan elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics versiyon 24.0 kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde Kruskal-Wallis, Man-Whitney U, Ki Kare testleri kullanılmış ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Öğrencilerin %52,2'si kadın, yaş ortalamaları ise $24,55 \pm 1,13$ şeklindeydi. Ailesiyle birlikte evinde kalanlar %64,4, ailesinin gelir düzeyi 2500 TL altı olanlar %15,6 ve sigara hiç içmeyenler %67,2 şeklinde saptandı.

Tablo 1: Öğrencilerin sosyo-demografi özellikleri

Sosyo-demografik Özellikler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	94	47,8
Erkek	86	52,2
Ailenin geliri		
≤2500	28	15,6
2501-3000	35	19,4
3001-5000	72	40,0
3000 ve üstü	45	25,0
Barınma yeri		
Kredi yurtlar kurumu	10	5,6
Özel yurt	15	8,3
Arkadaşlarıyla evde	39	21,7
Ailesiyle birlikte evde	116	64,4
Sigara İçme durumu		
Halen içiyorum	41	22,8
Bıraktım	18	10,0
Hiç içmedim	121	67,2
Yapılan aylık harcama miktarı		
<1000	117	65,0
1000-3000	61	33,9
>3001	2	1,1

Katılımcıların cinsiyete göre puan ortalamalarına bakıldığında her iki cinsiyetin de puan ortalamaları kendi grubunda kesme noktalarının altında kalmaktaydı (erkeklerin puan ortalaması=23,5; kadınların puan ortalaması= 30,1). Kadınların puan ortalaması anlamlı şekilde erkeklerden daha yüksekti. Sigarayı hiç içmeyen öğrencilerin akıllı telefon bağımlılık puan ortalaması anlamsız olarak daha yüksekti. (Tablo 2).

Tablo 2:Öğrencilerin sosyo-demografi özelliklerine göre Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçeği puanları dağılımı

	N(%)	X ± SD	
Cinsiyet			
Kadın	94(47,8)	30,1 ± 9,5	*p≤0,05
Erkek	86(52,2)	23,5 ± 9,2	
Ailenin geliri			
≤2500	28(15,6)	26,8±7,4	
2501-3000	35(19,4)	25,8±10,5	**p>0,0
3001-500	72(40,0)	28,1±10,9	5
3000 ve üstü	45(25,0)	25,9±10,5	
Barınma yeri			
Kredi yurtlar kurumu	10(5,6)	30,5±9,5	
Özel yurt	15(8,3)	33,2±12,5	**p>0,0
Arkadaşlarıyla evde	39(21,7)	24,6±9,2	5
Ailesiyle birlikte evde	116(64,4)	26,5±9,5	
Sigara İçme durumu			
Halen içiyorum	41(22,8)	24,7±9,4	
Bıraktım	18(10,0)	24,7±10,3	**p>0,0
Hiç içmedim	121(67,2)	27,9±10,0	5

**Kruskal-Wallis, *Man-Whitney U testi, SD: Standart Deviasyon

Akıllı telefonunu kullananların %80'i uyanır uyanmaz telefonlarını kontrol ettiklerini söylemişlerdir. Öğrencilerin %83,3'ü yatarken cep telefonlarını kapatmadıklarını belirtmişlerdir, Çalışmamızda öğrenciler en çok internete girmek amacıyla (%71,1), daha sonra konuşma (%16,1) sonra mesajlaşma amacıyla (%8,3) en az da oyun (%4,4) amacıyla akıllı telefonlarını kullanmaktadır.

Akıllı telefonu internet için kullananların puan ortalamaları anlamsız olarak daha yüksek olarak saptandı. Uyanır uyanmaz telefonunu kontrol edenlerde toplam bağımlılık düzeyi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur(p<0,05). Yatmadan telefonunu kapatma durumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.(p≤0,05) Ailenin aylık geliriyle toplam bağımlılık puanları arasında ilişki bulunmamıştır(p>0,05)(Tablo 3).

Tablo3: Telefon kullanımına ilişkin bulgularına göre Akıllı Telefon Bağımlılık Ölçeği puanları

	N(%)	X ± SD	
Cep telefonunuzu hangi amaç için kullanıyorsunuz?			
Konuşma	29(%16,1)	24,6±6,4	
SMS	15(%8,3)	26,4±15,0	**p>0,05
İnternet	128(%71,1)	27,4±10,1	
Oyun	8(%4,4)	27,1±5,3	
Yatarken telefonu kapatma durumu			
Evet	30(%16,7)	23,9±10,6	*p≤0,05
Hayır	150(%83,3)	27,5±9,7	
Uyanır uyanmaz telefonunu kontrol etme durumu			
Evet	144(%80,0)	28,4±9,6	*p≤0,05
Hayır	36(%20,0)	20,8±9,0	
Size göre okul başarı durumunuz nasıl?			
Ortalamanın altı	18	26,1±3,2	
Orta düzey	(%10,0)	28,1±0,93	**p>0,05
Ortalamanın üstü	98(%54,4)	25,3±1,21	
	64(%35,6)		
Okulda herhangi bir sosyal gruba üye misiniz?			
Evet	29(%16,1)	24,3±10,8	*p>0,05
Hayır	151(%83,9)	27,4±9,7	

**Kruskal-Wallis, *Man-Whitney U testi, SD: Standart Deviasyon

Öğrencilerin yaptığı aylık harcamalarıyla toplam bağımlılık puanları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(p>0,05). Öğrencilerin %78,8 ‘i 10 yıl ve üzerinde, %21,1’i 10 yılın altında akıllı telefon kullanıcıdır. Telefon kullanım süresi ile toplam bağımlılık puanı arasında ilişki saptanamamıştır(p>0,05).

Günde cep telefonu kullanım süresiyle toplam bağımlılık puanı arasında pozitif yönlü r=0,465 düzeyinde (orta düzeyde) anlamlı bir ilişki saptanmıştır(p<0,05). Bu ilişki 1 saatten az ve 4 saat üzerinde kullananlar arasında anlamlı bir fark olarak bulunmuştur. Öğrenciler en çok 1-3 saat arasında akıllı telefonlarını kullanmaktadır. Erkek öğrencilerin %60,5’i kadın öğrencilerin %41,5’i cep telefonlarını 1-3 saat şeklinde

kullanmaktadır. Yaşla toplam bağımlılık puanları arasındaki korelasyona bakıldığında aralarında ilişki olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Bir sosyal gruba üye olmayan öğrencilerin %56,6'sının okul başarı durumu orta düzeydeyken, bir sosyal gruba üye olan öğrencilerin %42,9'nun okul başarı durumu ise orta düzeyin üzerindeydi (Tablo 4).

Tablo 4: Öğrencilerin okul başarı durumu ile ilişkili faktörler

	Okul Başarı Durumu			Toplam	
	Orta düzeyin altında N(%)	Orta düzeyde N(%)	Orta düzeyin üstünde N(%)		
Bir sosyal gruba üyelik					
Evet	4(% 11,4)	16(%45,7)	15(%42,9)	35(% 100)	$X^2=1,34$ $P=0,52$
Hayır	14(%9,7)	82(%56,6)	64(%33,8)	145(% 100)	
Toplam	18(% 10)	98(%54)	64(% 35,6)	180(% 100)	180(% 100)

TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmada öğrenciler, en çok internete girmek amacıyla (%71,1), daha sonra konuşma (%16,1) sonra mesajlaşma amacıyla (%8,3) en az da oyun (%4,4) amacıyla akıllı telefonlarını kullanmaktadır. Minaz'ın çalışmasında, üniversite öğrencilerinin akıllı telefonu kullanma amacına bakıldığında ilk sırada sosyal ağlara girmek olduğu görülmektedir ve çalışmanın sonuçları da bizim sonuçlarımıza benzer bulunmuştur. Taylan'nın üniversite öğrencilerinde yaptığı çalışmada ise öğrencilerin cep telefonlarını en çok mesajlaşma, sosyal medya ve konuşma amaçlı telefonlarını kullandıkları saptanmıştır.[9]

Kwon ve arkadaşlarının adolesanlarda yaptığı çalışmada öğrencilerin %36' sı [10], Davey ve arkadaşlarının çalışmasında ergenlerin %39-44 'ünün[11], Chen ve arkadaşlarının tıp fakültesi öğrencilerinde yapmış olduğu çalışmada ise öğrencilerin %29,8'inin akıllı telefon bağımlısı olduğu saptanmıştır[12].

Çalışmamızda; kız öğrencilerin akıllı telefon bağımlılık puanları erkeklerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (kadınlar:30,1±9,5; erkekler:23,5±9,2) Bu da kız öğrencilerin bağımlılık açısından daha fazla risk altında olduklarını göstermektedir. Yapılan birçok çalışma kadınların daha fazla akıllı telefon bağımlısı olduğunu ortaya koymaktadır[13-16]. Erkeklerin daha fazla akıllı telefon bağımlısı olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur[9, 17]. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında erkek, akademik performansı yüksek, kentlerde yaşayan ve hane halkı geliri iyi olan öğrencilerin bağımlılık puanları daha yüksek bulunmuştur[18] Çalışmamızda hane halkı geliriyle bağımlılık puanları arasında ilişki yoktur ancak gelir ile bağımlılık puanları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulan farklı çalışmalar da göz önüne alındığında bu farkın çalışmaların örneklem sayısının farklılığından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.[19].

Dikeç ve arkadaşlarının bir grup üniversite öğrencisinde yaptığı çalışmada akademik başarı yönünden akıllı telefon bağımlılığının bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır .[20] Akademik başarı yönünden anlamlı olarak yüksek çıkan araştırmalarda mevcuttur [21]Tunç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise akademik başarı arttıkça bağımlılık puanının azaldığı

görülmüştür[22]. Akademik başarının akıllı telefon bağımlılığı ile ilgili olmadığını destekleyen çalışmalarda mevcuttur.[23, 24].

Çalışmamızda hiç sigara kullanmayan öğrencilerin akıllı telefon bağımlılığı puan ortalamaları sigara içenlere göre daha yüksekti. Kore’de ve Çin’de 18 yaş üstü yetişkinlerde yapılan çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak sigara içenlerde bağımlılık puanı daha yüksek olduğu saptanmıştır. [7, 21]. Zencirci ve arkadaşlarının üniversite öğrencilerinde yapmış olduğu çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde sigara içmeyenlerde bağımlılık puanı daha yüksek bulunmuştur [19]. Çalışmamızda günde akıllı telefon kullanım süresi arttıkça ölçek puanları da artmaktaydı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı($p \leq 0,05$).Bu bulgu pek çok çalışmanın sonuçlarıyla da benzerdir.[8, 9, 15, 16, 20, 25]. Bu da akıllı telefon kullanım süresinin artmasının bağımlılıkta etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yusufoglu’nun çalışmasıyla benzer olarak bizim çalışmamızda arkadaşlarıyla evde kalanların %59,0’ı günde 4 saat ve üzerinde akıllı telefon kullanmakta

olduğu saptanmıştır. [26] Akıllı cep telefonlarına yönelik yapılmış çalışmalar yaş arttıkça akıllı cep telefonu kullanım süresinin azaldığını göstermektedir[9, 27, 28]. Bizim çalışmamızda ise yaşla ölçek puanları arasında ilgi bulunamamıştır. Çalışmamızın tek bir sınıf seviyesinde yapılmış olması etkili olabilir. Yatmadan önce telefonunu açık bırakanların ölçek puanı anlamlı yüksekti ($p \leq 0,05$).Ayrıca uyanır uyanmaz telefonunu kontrol etme durumuyla ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Uyanır uyanmaz telefonunu kontrol edenlerin ölçek puanları daha yüksek bulunmuştur. Hang ve arkadaşlarının çalışması da sonucumuzu desteklenmektedir[29]

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin akıllı telefon bağımlılık düzeyleri ve bağımlılığa etki eden faktörler çeşitli değişkenler açısından incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre öğrencilerin en çok internet amacıyla akıllı telefonlarını kullandıkları görülmüştür. Araştırmanın bir diğer sonucuna göre öğrencilerin telefon kullanım süreleri 1-3 saat arasında yoğunlaşmaktadır. Bu bağlamda ailelere ve öğrencilere yönelik okullarda bağımlılık hakkında bilinçlendirme faaliyetleri düzenlenebilir ve öğrencilerin telefon kullanım sürelerini azaltmak için çeşitli sosyal ve fiziksel aktivitelere katılmaları teşvik edilebilir.

Akıllı telefon bağımlılığı ile ilgili çalışmaların oldukça yetersiz olmasından dolayı henüz, akıllı telefon bağımlılığı ile ilişkili olan birçok değişken ortaya çıkarılamamıştır. Akıllı telefon bağımlılığı ile ilişkili olabilecek diğer değişkenlerin üzerinde durulması konuya ilişkin literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca, akıllı telefon bağımlılığının iş, okul ve özel yaşamı nasıl etkilediğini ve muhtemel olumsuz etkilerin nasıl ortadan kaldırılacağını ortaya koyan çalışmalara da ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili olarak farklı üniversitelerde yapılacak çalışmalarla daha farklı sonuçlara ulaşılabilir.

KAYNAKLAR:

1. Demirci, K., M. Akgönül, and A. Akpınar, *Relationship of smartphone use severity with sleep quality, depression, and anxiety in university students*. Journal of behavioral addictions, 2015. **4**(2): p. 85-92.
2. Association, A.P., *Association, AP Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington, VA, US. 1995, American Psychiatric Publishing, Inc.
3. Roberts, J., L. Yaya, and C. Manolis, *The invisible addiction: Cell-phone activities and addiction among male and female college students*. Journal of behavioral addictions, 2014. **3**(4): p. 254-265.
4. *Dijital in 2019*. 2019 [cited 2019 22.01]; Available from: <https://wearesocial.com/global-digital-report-2019>.
5. *Dijital in 2019 in Turkey*. [cited 2019 22.01]; Available from: <https://www.slideshare.net/DataReportal/digital-2019-turkey-january-2019-v01>.
6. Yen, C.-F., et al., *Symptoms of problematic cellular phone use, functional impairment and its association with depression among adolescents in Southern Taiwan*. Journal of adolescence, 2009. **32**(4): p. 863-873.

7. Kwon, M., et al., *Development and validation of a smartphone addiction scale (SAS)*. PloS one, 2013. **8**(2): p. e56936.
8. NOYAN, C.O., et al., *Akıllı Telefon Bağımlılığı Ölçeğinin Kısa Formunun üniversite öğrencilerinde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması*. Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2015. **16**.
9. Taylan, H., *YÜKSEKÖĞRETİM ÖĞRENCİLERİNDE AKILLI TELEFON BAĞIMLILIĞI*. 2016.
10. Kwon, M., et al., *The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents*. PloS one, 2013. **8**(12).
11. Davey, S. and A. Davey, *Assessment of smartphone addiction in Indian adolescents: a mixed method study by systematic-review and meta-analysis approach*. International journal of preventive medicine, 2014. **5**(12): p. 1500.
12. Chen, B., et al., *Gender differences in factors associated with smartphone addiction: a cross-sectional study among medical college students*. BMC psychiatry, 2017. **17**(1): p. 341.
13. Aktaş, H. and N. Yılmaz, *Smartphone addiction in terms of the elements of loneliness and shyness of university youth*. International Journal of Social Sciences and Education Research, 2017. **3**(1): p. 85-100.
14. Martinotti, G., et al., *Problematic mobile phone use in adolescence: a cross-sectional study*. Journal of Public Health, 2011. **19**(6): p. 545-551.
15. Cho, G.-Y. and Y.-H. Kim, *Factors affecting smartphone addiction among university students*. Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society, 2014. **15**(3): p. 1632-1640.
16. Jenaro, C., et al., *Problematic Internet and cell-phone use: Psychological, behavioral, and health correlates*. Addict Res Theory, 2009. **15**: p. 309-320.
17. Ammati, R., et al., *Smartphone Addiction among Students of Medical University in South India: A Cross-Sectional Study*. Annals of International Medical and Dental Research, 2018. **4**(2): p. 1.
18. Lee, S., *Analysis of Smartphone addiction status and risk among elementary students*. Journal of the Korean Association of Information Education, 2014. **18**(2): p. 203-212.
19. Zencirci, S.A., et al., *Evaluation of smartphone addiction and related factors among university students*. International Journal of Research in Medical Sciences, 2018. **6**(7): p. 2210.
20. Dikeç, G. and A. Kebapçı, *Smartphone addiction level among a group of university students*. Bağımlılık Dergisi, 2018. **19**(1): p. 1-9.
21. Luk, T.T., et al., *Short version of the Smartphone Addiction Scale in Chinese adults: Psychometric properties, sociodemographic, and health behavioral correlates*. Journal of behavioral addictions, 2018. **7**(4): p. 1157-1165.
22. Tunc-Aksan, A. and S.E. Akbay, *Smartphone Addiction, Fear of Missing Out, and Perceived Competence as Predictors of Social Media Addiction of Adolescents*. European Journal of Educational Research, 2019. **8**(2): p. 559-566.
23. Jeong, S.-H., et al., *What type of content are smartphone users addicted to?: SNS vs. games*. Computers in Human Behavior, 2016. **54**: p. 10-17.
24. Liu, C.-H., et al., *Smartphone gaming and frequent use pattern associated with smartphone addiction*. Medicine, 2016. **95**(28).
25. Meral, D., *Ortaöğretim öğrencilerinde akıllı telefon bağımlılığının yalnızlık, yaşam doyumu ve bazı kişisel özellikler bakımından incelenmesi*. 2017, Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim
26. YUSUFOĞLU, Ö.Ş., *Boş zaman faaliyeti olarak akıllı telefonlar ve sosyal yaşam üzerine etkileri: üniversite öğrencileri üzerine bir araştırma*. İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi, 2017. **6**(5): p. 2414-2434.

27. Kuyucu, M., *Gençlerde akıllı telefon kullanımı ve akıllı telefon bağımlılığı sorunsalı: "Akıllı telefon (kolik)" üniversite gençliği*. Global Media Journal TR Edition, 2017. **7**(14): p. 328-359.
28. Mazaheri, M.A. and F.R. Najarkolaei, *Cell phone and internet addiction among students in Isfahan university of medical sciences-Iran*. Journal of Health Policy and Sustainable Health, 2014. **1**(3).
29. Haug, S., et al., *Smartphone use and smartphone addiction among young people in Switzerland*. Journal of behavioral addictions, 2015. **4**(4): p. 299-307.

Presentation ID/Sunum No= 333

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hematolojide Covid-19 Etkisi

Dr.Öğr.Üyesi V.hülya Üzel¹ , Dr.Öğr.Üyesi Kamil Yılmaz² , Prof.Dr. Murat Söker¹

¹Dicle Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi

²Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

Giriş ve Amaç: SARS Cov2 enfeksiyonu (Covid-19) ile ilgili her geçen gün yeni çalışmalar yayınlanmaktadır.Özellikle hematolojik malignitelerde ve immunsupresif tedavi alan hastalarda enfeksiyonun genel popülasyona oranla daha sık görüldüğü ve daha ağır klinik bulgulara yol açtığı gösterilmiştir.Bu çalışmada , hematolojik hastalığı nedeniyle tedavi ve takip sürecindeyken Covid-19 enfeksiyonu geçiren çocuk hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem:Çalışmamızda Dicle Üniversitesi çocuk hematolojisi ve onkolojisi biriminde takip ve tedavi edilirken Covid-19 ile enfekte olan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.Hastaların demografik özellikleri yanında hematolojik hastalığın durumu,labaratuar bulguları, klinik ve tedavi özellikleri değerlendirildi. Çalışma için Sağlık Bakanlığında onay alınmıştır.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 68,5 (6-208) ay olup 5'i kız ,7'si erkekti. Hastaların 7 (%58,3) 'sinde temas öyküsü olduğu gözlenmiştir. Hastaların 7 (%58,3)'si semptomatik olup, 5(% 41,7)inde semptom gözlenmemiştir. 11 hastada Sars Cov2 PCR pozitifliği mevcuttu.Bir hastada sadece klinik ve radyolojik görüntüleme (Torax BT) ile tanı konulmuş ,PCR testi iki kez negatif saptanmıştı. 4 (%33,3) hasta ayaktan takip edilmiş olup 8 (%66,7) hasta hastaneye yatırılarak tedavi edilmişti.Hastanede ortalama yatış süresi 7,2(3-14) gün idi. En sık klinik başvuru şikayeti ateş olup 6 hastada (%50) saptanmıştı. Tanılarına göre incelendiğinde ;en sık Akut lenfoblastik lösemi (%75) hastalarında Covid-19 gözlenmişti.Üç hasta Down sendromu +ALL tanılıydı.Bir hastada benign hematolojik hastalık (Akut ITP) tanısı mevcut iken 11 hastada malign hastalık mevcuttu.Kemoterapi tedavisi alan 11 malign hastanın % 90,9 'unda remisyonda ve tedavi sürecindeyken ;bir hasta da ise henüz tedavinin başındayken Covid-19 enfeksiyonu saptandı. Hastaların demografik ve hastalık verileri Tablo- 1 'de yer almaktadır.

En sık saptanan labaratuvar bulgusu nötropeniydi ve 8(% 66,7) hastada mevcuttu. Hastaların Covid-19 tanısı aldıkları gündeki labaratuvar verileri Tablo- 2'de gösterilmiştir. Üç hastada akciğer tutulumu ön plandaydı. 2 (%16,7) hastada yoğun bakım ihtiyacı olmuştu. Dört hastaya hidroksiklorokin, üç hastaya azitromisin, iki hastaya lopinavir/ritonavir , bir hastaya favipiravir tedavisi verilmişti.Üç hastaya profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin verildi. Multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) gelişen hasta saptanmadı.İki hastada hemofagositik lenfositosis gelişti ve ıvıg/steroid tedavisi verildi.Hastalardan down sendromu +akut lenfoblastik lösemi tanılı 17 yaşındaki erkek hasta ;Covid-19 a bağlı ARDS/solunum yetmezliği /multiorgan yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

Sonuç : Hematolojik hastalığı olan özellikle kemoterapisi devam eden çocuk hastalar Covid-19 enfeksiyonu için riskli bir grubu oluşturmaktadır. Nötropenik oldukları dönemde bu risk artmaktadır.Hasta grubumuzda; Covid-19 tanılı aile bireyleriyle temas sonrası tanı alma oranı yüksekti. Bu durum tedavide aksamalara neden olup primer hastalığın tedavisinde güçlük oluşturmaktadır.Ailelerin bu konuda bilinç düzeylerinin artırılması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Covid-19,hematoloji,nötropeni

Tablo-1 :Hastaların demografik ve hastalık verileri

Yaş ortanca (min-max)ay	68,5(6-208)
Cinsiyet (E/K)	7/5
Temas	
Var	7
Yok	5
Semptom	
Var	7
Yok	5
Sars Cov2 PCR	
Pozitif	11
Negatif	1
Hastane yatışı	
Var	8
Yok	4
Hastanede kalış süresi ort(min-max)	7,2(3-14)gün
Eşlik eden hastalık	
Var	3
Yok	9
Klinik bulgu	
Ateş	6
Öksürük	4
Nefes darlığı	2
İshal	1
Kas ağrısı	3
Halsizlik	2
Baş ağrısı	1
Boğaz ağrısı	1
Hematolojik hastalık tanısı	ALL:8 AML:1 NHL:1 HLH:1 ITP:1
Malign Hematolojik hastalık durumu	
Remisyon	10
Yeni tanı	1

Covid-19 a bağlı mortalite	
Var	1
Yok	11

Tablo-2: Covid-19 saptandığı günde ki labaratuvar bulguları

WBC ort(min-max)	3,74(0,7-15,02)
Nötrofil	1,49(0,34-6,571)
Lenfosit	1,55(0,2-6,06)
Trombosit	180,5(24-440)
Hemoglobin	11,6(7-14,6)
Ferritin	744(206-2383)
CRP	3,5(0,01-13,9)

Presentation ID/Sunum No= 340

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Karaciğer Metastazı ile Prezente Olan Desmoplastik Small Round Cell Tümör

Dr.Öğr.Üye.Gülten Can Sezgin¹

¹Dr.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: Desmoplastik small round cell tümör (DSRCT), agresif seyirli, çocuk ve genç erişkinlerde görülen oldukça nadir rastlanan bir sarkomdur. Genellikle abdominal serozadan köken almakta ve erkeklerde sık görülmektedir. Karaciğer metastazı ile prezente olan, nadir görülen DSRCT vakasının sunulması amaçlanmıştır. Method: 22 yaşında erkek hasta sağ karın ağrısı, karında şişlik şikayeti ile hastanemize başvurdu. Batın BT görüntülemelerinde karaciğer 32cm, tüm segmentlerde çok sayıda multipl kistik lezyonlar, dalak 20cm, orta kesimde 6,5cm.lik kistik solid lezyonlar izlendi. Ayrıca paraaortik sahada büyüğü 5cm boyutunda olan multipl lenfadenopati, omentumda ve peritoneal yüzeylerde çok sayıda solid kitle lezyonu mevcuttu. PET BT çekildi ve tomografi ile benzer bulgular saptandı. Abdomen dışına metastaz olmadığı görüldü. Laboratuvar testlerinde aspartat aminotransferaz: 47u/L(0-40), alanin aminotransferaz: 24u/L (0-41), gamaglutamil transferaz:136u/L (10-71), alkalenfosfataz: 156u/L(40-130), laktat dehidrogenaz: 812u/L (135-250), bilirubin değerleri normaldi. Tümör markerlarından NSE:155,1(15.7-17) yüksek olarak bulundu. Hepatit markerları negatifti. Karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsinin histolojik incelemesinde karaciğer dokusunu infiltre eden dar stoplazmalı uniform hücre proliferasyonu görüldü. Bu hücrelerde immünohistokimyasal olarak NSE zayıf pozitif, CD56 fokal pozitif, WT1 nükleer pozitif, demsin ve pankeratin pozitif, Ki67 indeksi %60 pozitif olarak bulundu. EWSR FISH incelemesi yapıldı ve sonuç pozitif olarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsi sonucu DSRCT ile uyumlu olan hastaya onkoloji tarafından kemoterapi tedavisi başlandı. Sonuç: Karaciğerin ensık görülen malign tümörü metastazdır. Karaciğere metastaz genellikle gastrointestinal sistemden kaynaklanan tümörlerden olmaktadır. İleri evre tümörlerde peritonitis karsinomatoza görülebilmektedir. Serozal yüzeylerden kaynaklanan bir tümör olan DSRCT sıklığı literatürde 0,3/1000000 olarak bildirilmektedir. Bu vakada olduğu gibi nadir görülen tümörlerde karaciğere metastaz yapabilmektedir. Karaciğer metastazı ile değerlendirilen hastaların ayırıcı tanısında bu tümörlerinde akılda tutulması, doğru tanı konması ve uygun tedavilerin yapılabilmesi için gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Metastaz, Tümör

GİRİŞ

Desmoplastik small round cell tümör (DSRCT) son derece nadir görülen, agresif seyirli bir sarkomdur. Klinikopatolojik olarak ilk kez 1989 yılında Gerald ve Rosai tarafından tanımlanmıştır. Genellikle adölesan döneminde veya genç erişkin dönemde görülmektedir. Çoğunlukla erkeklerde görülmekte ve tanı sonrası ortalama yaşam süresi 3 yıl olmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı 0,3/1000000 olarak tahmin edilmektedir.

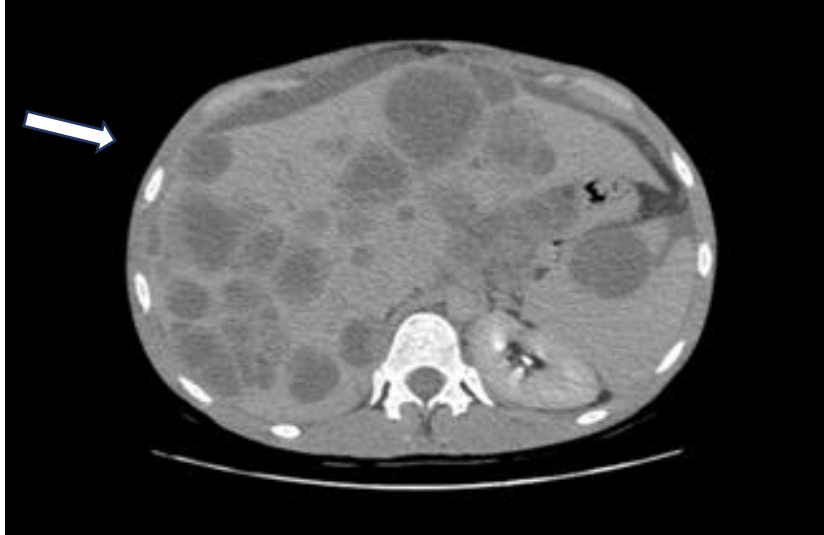
Yapılan bir çalışmada literatürde 1973-2007 yılları arasında 192 vaka olduğu bildirilmiştir. Bu vakalarda yaş aralığı 20-24 olarak görülmektedir. Bu vakaların %42'sinin abdomen ve pelvis yumuşak dokusu veya peritondan kaynaklandığı görülmüştür (1). Ekstraserozal olarak kaynaklanan vakalarda bildirilmiştir. Bunlar akciğer, yumurtalık, sinusal, kemik, yumuşak doku ve intrakranial kaynaklı olarak ortaya çıkmıştır. Bu hastalıkta t(11;22) ile (p13;q12) kromozom bölgelerinde karşılıklı kromozomal translokasyon söz konusudur. EWSR1-WT1 füzyonu ile kimerik bir protein oluşturan transkripsiyonel düzenleyici aktivite ortaya çıkmaktadır (2). Ortaya çıkan bu kimerik protein PDGFRA, IGF1R, EGFR, IL2, IL15 gibi birçok growth faktör gen bölgesini aktive etmektedir. PDGFRA'nın upregülasyonu stromal kollajen üretimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, makrofaj aktivitesi, anjiogenezden sorumludur ve fibroblast ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu indüklemektedir (3). Vakalar çoğunlukla ileri evrede tanı almaktadır. Genellikle abdomen bölgesinde parietal veya visseral peritondan kaynaklanan geniş, yaygın kitleler şeklinde ortaya çıkmaktadır (4). Semptomları tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğü belirlemektedir. Çoğu hastada rektovezikal veya rektouterin bölgeden kaynaklanan omental veya peritoneal kitle görülmektedir (5).

Bu yazıda karın ağrısı, karında şişlik ile başvuran, karaciğer metastazı tespit edilen, karaciğer biyopsisi yapılan, karaciğer biyopsi sonucu ile DSRCT tanısı alan, nadir görülen bir vaka sunulmuştur.

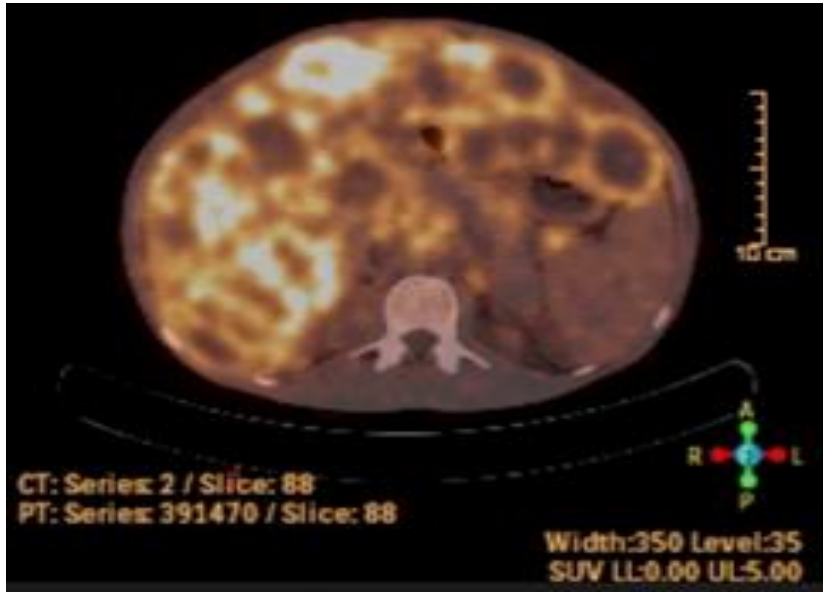
VAKA

22 yaşında erkek hasta sağ karın ağrısı, karında şişlik şikayeti ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede hepatosplenomegali tespit edilen hasta görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildi. Trifazik batın BT ile elde edilen görüntülemelerde karaciğer 32cm, tüm segmentlerde çok sayıda multipl kistik lezyonlar, dalak 20cm, orta kesimde 6,5cm.lik kistik solid lezyonlar izlendi. Ayrıca paraaortik sahada büyüğü 5cm boyutunda olan multipl lenfadenopati mevcuttu. Ayrıca rektovezikal alanda, omentumda ve peritoneal yüzeylerde olmak üzere çok sayıda benzer karakterde, bazılarında nodüler kalsifiye alanlar olan solid kitle lezyonları görüldü (Şekil 1). Akciğer tomografisi çekildi ve 3mm'den küçük nodüler lezyonlar görüldü, metastaz lehine değerlendirilmedi. Hastaya PET BT incelemesi yapıldı. Karaciğer ve dalak normalden büyüktü, karaciğerde tüm segmentlerde çok sayıda, ortası ametabolik, nekrotik veya kistik olabilecek, yoğun hipermetabolik aktivite gösteren alanlar izlendi. Dalakta santralde 74X65 mm'lik ortası kistik-nekrotik olabilecek hipermetabolik aktivite gösteren alanlar mevcuttu. Batın içinde çok sayıda orta düzeyde hipermetabolik aktivite gösteren lenfadenopati görüldü. Omentum, peritoneal yüzeyler ve rektovesikal alanda hipermetabolik aktivite gösteren nodüler lezyonlar ve abdominopelvik mayi izlendi. Abdomen dışına metastaz olmadığı görüldü (Şekil 2). Laboratuvar testlerinde aspartat aminotransferaz: 47u/L(0-40), alanin aminotransferaz: 24u/L (0-41), gamaglutamil transferaz:136u/L (10-71), alkalin fosfataz: 156u/L(40-130), laktat dehidrogenaz: 812u/L (135-250), bilirubin değerleri normaldi. Tümör markerlarından NSE:155,1(15.7-17) yüksek olarak bulundu. Hepatit markerları negatifti. Hastanın primer tümör tanısını koymak için karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsinin histolojik incelemesinde karaciğer dokusunu infiltre eden dar stoplazmalı uniform hücre proliferasyonu görüldü (Şekil 3). Bu hücrelerde immünohistokimyasal olarak NSE zayıf pozitif, CD56 fokal pozitif, WT1 nükleer pozitif, demsin ve pankeratin pozitif (Şekil 4-5), Ki67 indeksi %60 pozitif olarak bulundu. EWSR FISH incelemesi yapıldı ve sonuç pozitif olarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsi sonucu DSRCT ile uyumlu olan hastaya onkoloji tarafından kemoterapi tedavisi başlandı.

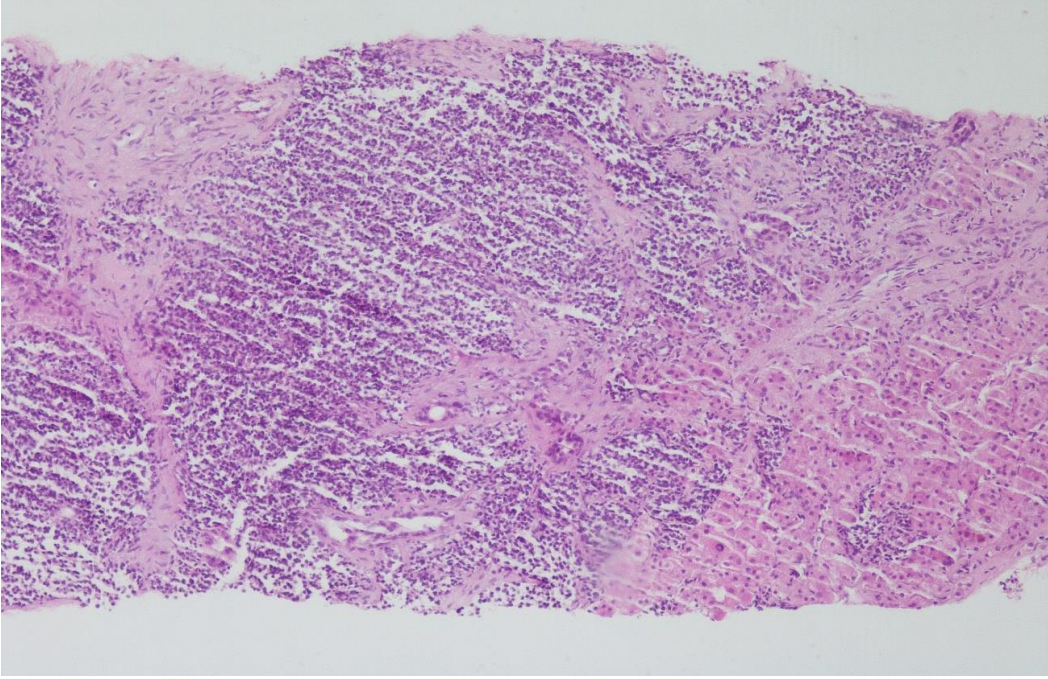
Şekil 1. Batın BT'de hepatosplenomegali, karaciğer ve dalakta metastatik lezyonlar görülmektedir.



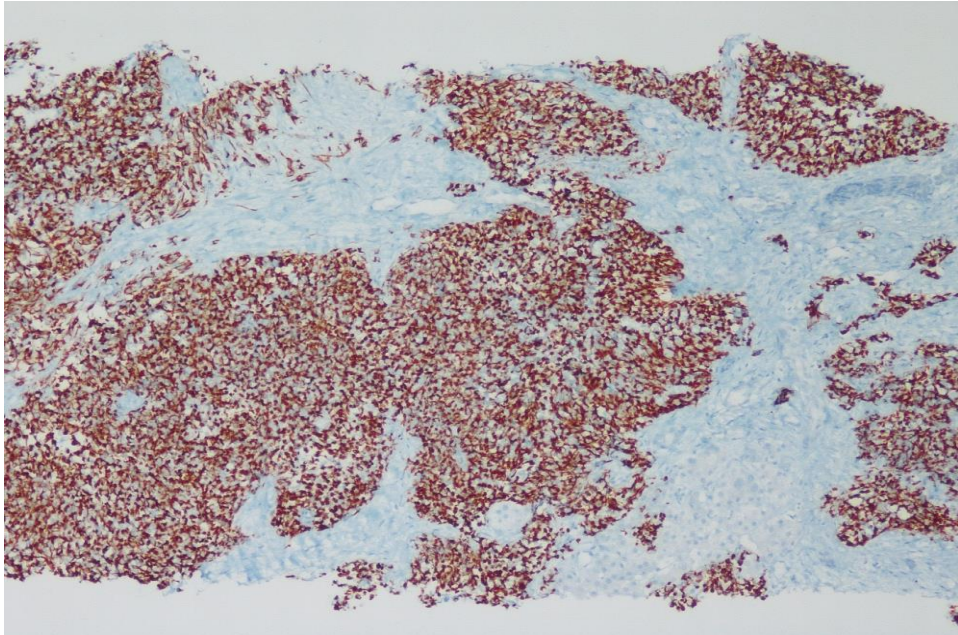
Şekil 2. PET BT'de karaciğer ve dalakta çok sayıda ortası nekrotik-kistik, hipermetabolik aktivite gösteren lezyonlar görülmektedir.



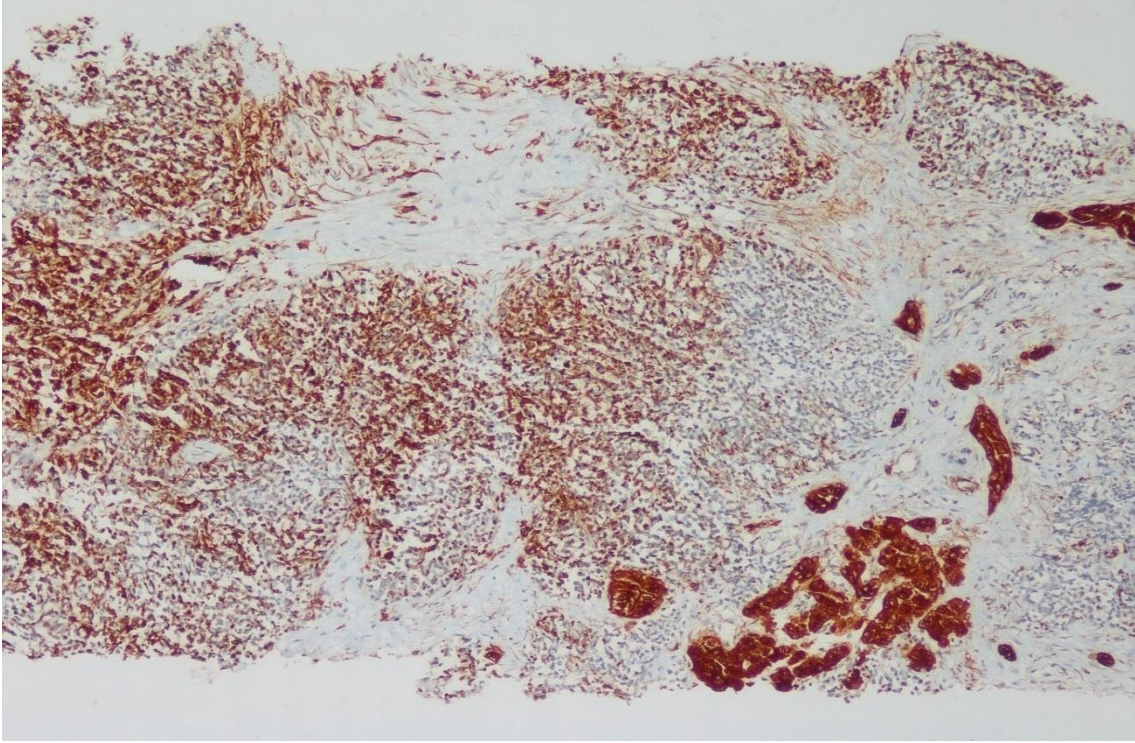
Şekil 3. Hematoksilen-Eozin; karaciğer dokusunu infiltre eden dar stoplazmalı uniform hücre proliferasyonu izlenmektedir.



Şekil 4. Desmin ile tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlenmektedir.



Şekil 5. Pankeratin ile pozitif boyanma görülmektedir.



TARTIŞMA

DSRCT kötü prognozlu, nadir bir sarkomdur. Hastalık ağırlıklı olarak periton veya retroperitondan kaynaklanır ve diyaframı içeren çoklu peritoneal implantlarla omentumu, dalak hilusu, ince ve kalın bağırsak mezenter ve pelvik periton bölgelerine yayılabilir (6). Hastalar çoğunlukla karın ağrısı, asit, kabızlık, kilo kaybı, şişkinlik ve sarılık gibi semptomlarla başvurmaktadır. Ancak bu klinik bulgular ortaya çıkana kadar uzun süre asemptomatik olabilir (7). Birincil tümörün görüldüğü diğer bölgeler literatürde göğüs boşluğu, testis, baş ve boyun, kafa içi, uyluk, aksilla / omuz, intraosseöz, uterin korpus, yumurtalık, orta kulak gibi bölgelerde olabilmektedir (8). Tümör agresif seyirli bir tümördür ve hastaların yaklaşık yarısı, tanı anında periton dışına metastaz göstermektedir. DSRCT hastalarında uzak metastaz olarak en sık karaciğer ve akciğer görülmektedir (4).

Karaciğerin en sık malign tümörü metastazdır. En sık metastaz gastrointestinal sistemden kaynaklanmaktadır. Peritonda gastrointestinal sistemden metastaz alan ve ileri evre tümörlerde peritonitis karsinomatoza şeklinde metastaz görülen bölgedir. Bu yazıda sunulan vaka karın ağrısı, karında şişlik nedeni ile başvurmuş ve yapılan görüntülemelerde karaciğerde kitle, dalakta kitle ve peritonda multipl kitleler tespit edilmiştir.

Tanı için hastanın klinik prezentasyonu ve semptomları göz önüne alınarak görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir. Hastaların çoğunluğunda rektovezikal veya rektouterin bölgeden kaynaklanan omental veya peritoneal kitle görülmektedir. Ayrıntılı değerlendirme yapılması ve hastanın cerrahiye uygun olup olmadığının belirlenmesi için MR önerilmektedir. DSRCT hastalarında akciğer stage belirlemede CT kullanılmaktadır. PET-BT kullanımı henüz tam olarak yerleşmemiştir (1).

Klasik histolojide desmoplastik stroma içinde ayrılmış küçük yuvarlak oval hücreler izlenmektedir. İmmunohistokimyasal olarak epitelyal -EMA ve keratin, neural-NSE ve mezenkimal- vimentin ve desmin pozitif olarak boyanabilmektedir. DSRCT vakalarında sitogenetik inceleme ilk kez 1992 yılında yapılmış ve t(11;22) ile (p13;q12) translokasyonu tanımlanmıştır (9). Ladanyi ve Gerald 1994'te EWSR1 ve WT1 gen füzyonunu tanımlamıştır (10). Vakaların %90'ından fazlasında WT1 proteininin karboksi terminaline yönelik selektif antikorlar immünreaktif olarak pozitif bulunmaktadır. DSRCT hastalarının ayırıcı tanısında spektrumda yer alan diğer round cell tümörler bulunmaktadır. Küçük hücreli karsinom, mezotelyoma, Ewing

sarkom ve rabdomyosarkomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. DSRCT, diğer neoplazmalardan ayırt etmek için EWS-WT1 translokasyonunun varlığı, ideal olarak PCR veya FISH ile gösterilmelidir. Eğer bu yöntem yapılamıyorsa, immünohistokimyasal boyama yöntemleri tanı için yardımcı olmaktadır (1).

Vakada immünohistokimyasal olarak yapılan incelemelerde NSE zayıf pozitif, CD56 fokal pozitif, WT1 nükleer pozitif, desmin ve pankeratin pozitif, Ki67 indeksi %60 pozitif olarak bulundu. EWSR FISH incelemesi yapıldı ve sonuç pozitif olarak geldi.

DSRCT tanısı alan hastalarda ekstraabdominal metastaz yoksa agresif debulking cerrahi, çoklu kemoterapi ve adjuvan radyoterapi yapılması önerilmektedir. Ancak vakaların çoğu intraperitoneal agresif tümörler olarak seyretmekte ve kılavuzlar çoğunlukla sistemik kemoterapi ile başlanmasını önermektedir (11). Bizim vakamızda sistemik kemoterapi ile hastanın tedavi edilmesi planlandı. Onkoloji tarafından çoklu kemoterapi tedavisi başlandı.

SONUÇ

Karaciğerin ensik görülen malign tümörü metastazdır. Karaciğere metastaz genellikle gastrointestinal sistemden kaynaklanan tümörlerden olmaktadır. İleri evre tümörlerde peritonitis karsinomatoza görülebilmektedir. Serozal yüzeylerden kaynaklanan bir tümör olan DSRCT oldukça nadir bir tümördür. Bu vakada olduğu gibi nadir görülen tümörlerde karaciğere metastaz yapabilmektedir. Karaciğer metastazı ile değerlendirilen hastaların ayırıcı tanısında bu tümörlerinde akılda tutulması, doğru tanı konması ve uygun tedavilerin yapılabilmesi için gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mello C.A., Campos F.A., Santos T.G., Silva M.L.G., Torrezan G.T., Cost F, et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor: A Review of Main Molecular Abnormalities and Emerging Therapy. *Cancers* (Basel) 2021 Feb; 13(3): 498.
2. Baydar D.E., Armutlu A., Aydın O., Dagdemir A., Yakupoglu YK. Desmoplastic small round cell tumor of the kidney: a case report. *Diagn Pathol.* 2020; 15: 95.
3. Lee, S.B., Kolquist, K.A., Nichols, K., Englert, C., Maheswaran, S., Ladanyi, M., et al. The EWS-WT1 translocation product induces PDGFA in desmoplastic small round-cell tumour. *Nat. Genet.* 1997, 17, 309–313.
4. Gani, F., Goel, U., Canner, J.K., Meyer, C.F., Johnston, F.M. A national analysis of patterns of care and outcomes for adults diagnosed with desmoplastic small round cell tumors in the United States. *J. Surg. Oncol.* 2019, 119, 880–886.
5. Arora, V.C., Price, A.P., Fleming, S., Sohn, M.J., Magnan, H., Laquaglia, M.P., Abramson, S. Characteristic imaging features of desmoplastic small round cell tumour. *Pediatr. Radiol.* 2013, 43, 93–102.
6. Stiles, Z.E., Dickson, P.V., Glazer, E.S., Murphy, A.J., Davidoff, A.M., Behrman, S.W., et al. Desmoplastic small round cell tumor: A nationwide study of a rare sarcoma. *J. Surg. Oncol.* 2018, 117, 1759–1767.
7. Dufresne, A., Cassier, P., Couraud, L., Marec-Bérard, P., Meeus, P., Alberti, L., Blay, J.-Y. Desmoplastic small round cell tumor: Current management and recent findings. *Sarcoma* 2012, 2012, 714986.
8. Al-Ibraheemi, A., Broehm, C., Tanas, M.R., Horvai, A.E., Rubin, B.P., Cheah, A.L., et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumors With Atypical Presentations: A Report of 34 Cases. *Int. J. Surg. Pathol.* 2018, 27, 1–8.
9. Sawyer JR, Tryka AF, Lewis JM. A novel reciprocal chromosome translocation t (11;22)(p13;q12) in an intraabdominal desmoplastic small round-cell tumor. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:411–6.
10. Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res.* 1994;54:2837–40.
11. Chicago Consensus Working Group; Izquierdo, F.J., Plana, A.; Schuitemoerder, D., Hayes-Jordan, A., DeNeve, J.L., Al-Kasspoles, M. et al. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of desmoplastic small round cell tumor, breast, and gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2020, 126, 2566–2570.

Presentation ID/Sunum No= 346

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Temporal Variability Regarding Structured Chest CT Findings of COVID-19

Esin Derin Çiçek, Gülşah Yıldırım, Hakkı Muammer Karakaş

University of Health Sciences, Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Department of Radiology

Esin Derin Çiçek (ORCHID ID: 0000-0002-0391-3003)

Gülşah Yıldırım (ORCHID ID: 0000-0002-5971-7079)

Hakkı Muammer Karakaş (ORCHID ID: 0000-0002-1328-8520)

Corresponding author: Gülşah Yıldırım, MD

Address: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İçerenkoy mah. Ataşehir, 34752 İstanbul, TURKEY

Phone: +90 538 3213565 Fax: +90 216 5750406

e-mail: dr.gulsah.yildirim@gmail.com

Running head: Temporal variability of CT findings in COVID-19

Abstract

PURPOSE: The purpose of this study is to investigate the change in CT findings of COVID-19 pneumonia during the first peak of the pandemic **METHODS:** Chest CT scans of 160 COVID-19 proven patients that were randomly sampled to represent every other week for dates between 18.03.2020 and 05.07.2020 were used. Scans were retrospectively interpreted by two radiologists using a highly structured reporting format that has four categories and 18 independent elements to represent typical (Cov19Typ), indeterminate (Cov19Ind), atypical (Cov19Aty) lung findings of COVID-19. Interconsultant reliability for format and the difference between weeks regarding the frequency for its elements were analyzed using Cohen's kappa coefficient and Pearson chi-square test. **RESULTS:** Males were 16 to 89 years old (43.95 ± 15.44) and females were 17 to 94 years old (45.34 ± 19.87). Both groups were statistically not different regarding their ages ($P = 0.62$). Regarding structured reporting, interconsultant reliability was substantial (Kappa=0.605, $P < 0.000$) for all categories. The difference between weeks regarding the radiological categorization of Covid-19 pneumonia was highly significant for both consultants ($P = 0.000 - 0.002$). According to both consultants, typical findings have constantly decreased until the 8th week, then experienced a significant increase for the next one to two weeks, then decreased again. Accordingly, the frequency of diagnosis of typical pneumonia was found to be decreased 67.9% according to the average of both consultants' higher and lower values. **CONCLUSION:** This study shows how the structural findings of COVID-19 pneumonia change over the first peak of the pandemic. This result in which typical radiological findings of pneumonia were found to be decreased in frequency during the course of 110 days. In this context, chest CT findings may indirectly provide surrogate evidence for temporal changes in viral behavior and contribute to pandemic management.

Keywords: Covid-19, Sars-Cov2, Chest CT

Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the strain of coronavirus that causes this respiratory illness (1). It is a positive-sense single-stranded RNA virus that belongs to betacoronaviridae family. Several members of the family have known to have relatively high mutation rates (2). These mutations, when accumulated, may change viral behavior such as transmission capacity, infectivity, and pathogenicity of these viruses (3,4).

The histopathological features of COVID-19 pneumonia are parenchymal and pulmonary interstitial damage. This damage is seen in the form of alveolar epithelial injury, hyaline membrane formation, edema, hyperplasia type II pneumocytes, and hemorrhagic infarction. An additional mechanism is an increase in proinflammatory cytokines and host immune response that cause diffuse alveolar damage (5). Chest computed tomography (CT) is a rapid and effective imaging tool for pneumonia of the disease with high sensitivity rates of more than 95% (6) and lung scans reveal so-called “typical” findings in patients with the disease (7). These typical findings include bilateral, peripheral, patchy ground-glass opacities (GGOs) which eventually develop into crazy-paving patterns, consolidation, and fibrotic band formation, and several others including but not limited to interstitial thickening, “reversed halo sign”, “halo sign”, and broncovascular changes. These are seen in various combinations, locations, and disseminating patterns that depend on the stage and severity of the disease (8) and conform to hypotheses on the mechanism of pneumonia in COVID-19 (9). In that context, the most consistent and typical findings were incorporated by the Radiological Society of North America (RSNA) into the structured reporting template of COVID-19 (10). This format was endorsed by American College of Radiology (ACR) and several organizations throughout the world. As is also true for any type of structured reporting system, it uses standardized and constrained items and elements that may be effectively analyzed to create scientific opportunities (11). In COVID 19, the temporal change of CT findings according to the stage of the disease has been defined and many studies have been conducted on this subject (8). However, there is a limited number of studies on the frequency of CT findings of the disease in the community periodically. Chest CT findings, in that context, may provide surrogate evidence for temporal changes in viral behavior

The aim of this study was to indirectly investigate if the viral behavior of SARS-CoV-2 has changed during the temporal course of the first pandemic peak by evaluating the evolution of structured CT findings as a possible surrogate marker.

Methods

Institution

The study was conducted on a mid-size receiver hospital serving a core population of circa 400,000. During COVID-19 pandemic, the facility served as one of the designated pandemic hospital of a very large megapolis where many patients from other hospitals and districts were referred.

Patients

For this study, data between 18.03.2020 and 05.07.2020 was used. That period encompassed 8th to 117th days after the first COVID-19 incidence in the country where this study was conducted. During that period, the hospital has admitted 752 cases, all proved to be positive according to PCR tests with oropharyngeal and nasal swab samples that were conducted at initial admission (12).

During that period, CT imaging was mainly performed for the medical triage of patients with suspected COVID-19 who present with moderate-severe clinical features and a high pretest probability of disease. However, there were few cases where it was used for unsuspected Covid-19 cases and mild clinical features. The main data set included 590 cases out of all 752 Covid-19 patients. These data sets were grouped by week to discard effects related to the day of the week (Fig. 1). Only the first week had 5 days, and this week was discarded from the analysis due to a low number of cases. Starting from the second week, every other week was taken into analysis to augment the effect between each group by discarding interferences between

neighboring weeks. Under such a scheme, cases were selected by random sampling, exactly 20 cases from all cases for each week. As a result, 8 groups and 160 patients were taken into final analysis to represent the universal data set. Only the initial CT scans were taken into analysis and these scans were obtained during the initial admission in all cases.

Scanner and imaging protocol

Sequences were acquired with a 128-slices scanner (Optima 660 SE, General Electric Healthcare). Patients that were examined for Covid-19 pneumonia were scanned with the hospital's standardized protocol for Covid-19. Protocol parameters were as follows: Scan type: Helical full 0.6 s; Thickness: 5.0 mm; Speed: 1.375:1; Interval: 5.0 mm, kV: 120, mA: 300; Total exposure time: 4.62 s; Dose eff (%): 95.61.

Structured blind reporting

Examinations were anonymized and shuffled by a randomization process. They were read by two experienced radiologists (i.e. consultant) who were blind to patients' identifications. The first consultant (Consultant Alpha) was a radiologist with experience of five years as a resident and three years as a specialist. The second consultant (Consultant Beta) was a radiologist with experience of four years as a resident and twenty-five years as a specialist. Consultants have read all of these studies at the same week, starting from 25 days after the last case of the cohort was scanned. All studies were officially read by another team of radiologists. The findings on the context of this study were neither used for any official report nor patient management.

All exams were read using a highly structured reporting format that was primarily based on the consensus statement of the Radiological Society of North America (RSNA), endorsed by the Society of Thoracic Radiology and the American College of Radiology (ACR) that classified the CT appearance of COVID-19 into four categories for standardized reporting language (10). Accordingly, 8 typical, 2 indeterminate and 7 atypical findings were sought. Five of the typical, and four of the atypical findings were taken directly from the consensus statement. Three additional findings (presence of bronchovascular enlargement, air bronchogram, and bronchial deformation) for typical and another three additional findings (presence of lymphadenopathy, pneumothorax, and diffuse fibrosis) for atypical features were also noted as appropriate (Table 1) (9). Additional findings, however, were not used for the final diagnosis.

All findings were recorded as present (Yes) or not (No) for each of the parameters described above (Table 2). Cases were then assigned to one of the categories below: (i) Cov19Typ: Typical Covid (ii) Cov19Ind: Indeterminate Covid; (iii) Cov19Aty: Atypical Covid; (iv) Cov19Neg: Not Covid (15). Only primary features were used for the above-mentioned classification.

Statistical analysis

The independent-samples t test was used to test the significance of the difference between two sample means such as age. Cohen's kappa coefficient (κ) was used to measure interconsultant/rater reliability for nominal items (i.e. the presence or absence of the radiological presence of Covid -19 pneumonia (Cov19Neg), further categorization of categorised radiological diagnosis (Cov19Typ, Cov19Ind and Cov19Aty) as proposed by RSNA as detailed above. The frequency of the presence of Covid -19 pneumonia, based on diagnostic categories (Cov19Typ, Cov19Ind, Cov19Aty, Cov19Neg) for each week were presented with histograms and the difference between weeks regarding these categories and their elements were tested using Pearson chi-square test.

Research ethics standards compliance

The study was approved by Institutional Review Boards (Approval no: 2020-06-15T15_19_41). This study was not a clinical investigation on human subjects. The structured reports and information were not used to diagnose or manage these cases under no circumstances.

Results

The final study group consisted of 84 (52.5%) males and 76 (47.5%) females. Males were 16 to 89 years old (43.95 ± 15.44) and females were 17 to 94 years old (45.34 ± 19.87). Both groups were statistically not different regarding their ages ($P = 0.62$).

The data and analyses on interconsultant reliability were presented in Table 2 and 3. For the categorized diagnosis the value of Kappa was statistically significantly different from 0 ($P < 0.000$), and its value of 0.605 suggests that the consultants' agreements were substantial (i.e. largely similar), with some exceptions (13). These exceptions were due to the 17 (10.62%) cases that were marked as Cov19Ind by the Consultant Alpha but marked as Cov19Typ by Consultant Beta (Table 2). Nevertheless, both consultants perfectly agreed on the absolute radiological exclusion for COVID-19 pneumonia (i.e. Cov19Neg). For the latter category, the value of Kappa was statistically significantly different from 0 ($P < 0.000$), and its value of 0.748 suggests that the consultants' ratings were substantial to perfect.

The frequency of each element of the structured reporting process was presented in Table 3.

The categorization of Covid-19 pneumonia as dictated by the presence of elements was presented in Table 4 for each week analyzed. The difference between weeks regarding the radiological categorization of Covid-19 pneumonia was highly significant for Consultant Alpha ($P < 0.000$), and Consultant Beta ($P = 0.002$). According to both consultants, typical findings (Cov19Typ) have constantly decreased until the 8th week, then experienced a significant increase for the next one to two weeks, then decreased again (Figs. 2a and 2b). Accordingly, the frequency of diagnosis of typical pneumonia (Cov19Typ) was found to be decreased 67.9% according to the average of both consultants' higher and lower values. On detailed analysis, this change was attributed to all elements of Cov19Typ (Table 5).

Discussion

In January 2020, an outbreak of a new type of pneumonia from Wuhan, Hubei Province, spread into the entire China, then to the rest of the world. Deep sequencing of samples from the lower respiratory tract of these patients showed that the source of infection was a new type of coronavirus, which was initially called a novel coronavirus of 2019 (2019-nCoV), and then SARS-CoV-2. Until 2020, there were six known human coronaviruses, and the majority of them were causing only mild respiratory symptoms similar to the common colds. However, the remaining two (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus/SARS-CoV and the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus/MERS-CoV) caused severe respiratory disease (14, 15). SARS-CoV-2, like formers, may cause severe pneumonia (16). It is transmitted from person to person, mainly by respiratory droplets and surface contact, with high incidence, high concealment, and rapid transmission (17). Patients may become a source of infection not only when they are symptomatic but also during the incubation or the recovery period (18). These concerns urged scientists to collect evidence to point to any mutation of the virus that may affect transmission and disease severity. In that context, chest CT findings may provide surrogate evidence for temporal changes in disease severity as stated above.

Several recent studies have described CT imaging features of COVID-19 and the temporal evolution of these features on individuals over time (19). Bilateral GGO and consolidation were reported as the predominant imaging findings in patients' lungs. These features, and several others, can vary among patients and stages, and this evidence has formed the basis of this study. According to several studies, the severity of chest CT findings is correlated with clinical manifestations of disease (20, 21). Moreover, these imaging findings and their temporal changes have been found to be correlated to histopathological findings of COVID-19 pneumonia (22). These histopathological changes cause Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS), and they, therefore, cause mortality and morbidity. In that context, radiological severity may basically be accepted as the presence of especially but not limited to typical findings of pneumonia. However, it is not possible to fully detect and observe the temporal variability of such findings in the absence of a highly structured and itemized reporting format. The structured reporting system that was detailed in the Methods section has provided us to conceal of the meaningful data for this study.

The first COVID-19 case in Turkey was detected on the 10th of March 2020. The hospital where this study was conducted was one of the designated hospitals of a pandemic. We have encountered 752 proved COVID-19 cases during a period of 110 days. Radiologists in our institution and in many others subjectively observed and expressed a large variability and decreasing trend in CT findings of pneumonia. However, these observations were neither quantified nor officially reported. In this paper, these findings were assessed by experienced radiologists using a highly structured and itemized reporting format. The reliability of the format was proved by the presence of perfect agreement on the absolute radiological exclusion for COVID-19 pneumonia (Kappa = 0.748), and substantial agreement (Kappa = 0.605) on its categorization. Accordingly, the frequency of diagnosis of typical pneumonia (Cov19Typ) was found to be decreased 67.9% according to the average of both consultants' higher and lower values. On detailed analysis this change was attributed to all elements of Cov 19 Typ (Table 5).

The first case of COVID-19 in Turkey was reported on 11 March 2020 as stated above. From that date to July the 5th, 2020, the date the last patient in the study cohort was admitted to the hospital, a total of 3,649,095 RT-PCR tests were performed in Turkey, and 5,225 deaths have been reported due to the disease according to the national data. The overall mortality rate during the period decreased up to 2.53%, the lowest value reached by July the 5th (23). The results of our study, in which typical radiological findings of pneumonia were found to be decreased in frequency during the course of 110 days, are in coherence with the drop-in mortality rate.

There are some limitations to this study. COVID-19 is clinically divided into four types as mild, common, severe, and critically severe according to Chinese guidelines (24). Mild COVID-19, as defined according to these guidelines, may not always have any discernible findings of CT (25). However, our study group was randomly sampled from all proved patients of a single-center, partly eliminating the bias that would be introduced by the severity of patients. Another limitation is the evaluation of the viral behavior by using a surrogate marker.

In order to absolutely understand if there is really a change in virulence, phylogenomic studies in larger patient groups in society are needed. Nevertheless, this study indirectly shows that structural properties of pneumonia are changing in frequency over the first peak of the pandemic, and provides support but not definitive evidence to proceed with such studies.

References

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5:536-544.
2. Moya A, Holmes EC, González-Candelas F. The population genetics and evolutionary epidemiology of RNA viruses. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:279-288.
3. Blanquart F, Berngruber T, Choisy M, Gandon S. Evolution of virulence in emerging epidemics: inference from an evolution experiment. *bioRxiv* 2020 DOI: 10.1101/2020.08.19.256917. Published online 19 August 2020
4. Abdullahi IN, Emeribe AU, Mustapha JO, et al. Exploring the genetics, ecology of SARS-COV-2 and climatic factors as possible control strategies against COVID-19. *Infez Med* 2020;28:166-173.
5. Ghosh A, Colling R. An overview of COVID-19 for diagnostic pathologists: clinicopathological correlation and diagnostic techniques. *Diagnostic Histopathology* DOI: 10.1016/j.mpdhp.2020.06.001. Published online: 07 June 2020.
6. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 296:E32-E40.
7. de Jaegere TMH, Krdzalic J, Fasen BACM, Kwee RM. COVID-19 CT Investigators South-East Netherlands (CISEN) study group. Radiological Society of North America Chest CT Classification System for Reporting COVID-19 Pneumonia: Interobserver variability and correlation with RT-PCR. *Radiology: Cardiothorac Imaging* 2020; 2:3 DOI:10.1148/ryct.2020200213. Published online: 11 June 2020.

8. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425-434.
9. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020; 30:4381-4389.
10. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging* 2020; 35:219-227.
11. Cramer JA, Eisenmenger LB, Pierson NS, Dhatt HS, Heilburn ME. Structured and templated reporting: an overview. *Appl Radiol* 2014 Published online: 05 August 2014.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, Available at: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file. Accessed June 29, 2020.
13. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174.
14. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1953-1966.
15. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367:1814-1820.
16. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75:1730-1741.
17. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514-523.
18. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382:970-971.
19. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295:202-207.
20. Kooraki S, Hosseiny M, Gholamrezanezhad A. Radiologic findings of coronavirus disease (COVID-19): clinical correlation is recommended. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1078-1082.
21. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:1072-1077.
22. Mian MS, Razaq L, Khan S, Hussain N, Razaq M. Pathological findings and management of COVID-19 patients: a brief overview of modern-day pandemic. *Cureus* 2020 DOI: 10.7759/cureus.8136. Published online: 15 May 2020.
23. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Haftalık Durum Raporu 29/06/2020-05/07/2020. Available at: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37863,covid-19-haftalik-durum-raporu-29062020-05072020pdf.pdf?0&_tag1=26BBA1AB8F115D2757C9473E394954765421B665
24. World Health Organisation. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7) Available at: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml2020>. Accessed February 5, 2020
25. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet: Respiratory Medicine* 2020;8:475-481.

Tables:

Table 1. Categorical elements (features) for structured reporting of COVID-19 and their codes as used in article

Primary features					Surrogate features		
<i>Typical features</i>							
(T1) Peripheral bilateral/multilobar GGO	(T2) Multifocal rounded GGO	(T3) Rever se halo	(T4) Consolid ation	(T5)) Cra zy- pavi ng	(T6) Broncho- vascular enlargemen t	(T7) Air broncho gram	(T8) Bronch ial deform ation
<i>Indeterminate features</i>							
(I1) Multifocal/diffuse/perih ilar/unilateral GGO w/wo consolidation	(I2) Nonrounded & non peripheral few very small GGO						
<i>Atypical features</i>							
(A1) Lobar/segmental consolidation w/o GGO	(A2) Small discrete nodules Tree in bud/centril obular	(A3) Cavita tion	(A4) Effusion	(A5) Lymphaden opathy	(A6) Pneumot horax	(A7) Diffuse fibrosis	
<i>Negative</i>							
(N1) No CT features to suggest pneumonia							

GGO: Ground glass opacity, w: With, wo: Without

Table 2. Consultant Alpha versus Consultant Beta crosstabulation for categorized diagnosis of Covid-19 cases

		Consultant Beta				Total
		Cov19Typ	Cov19Ind	Cov19Aty	Cov19Neg	
Consultant Alpha	Cov19Typ	57	2	0	0	59
	Cov19Ind	17	9	0	2	28
	Cov19Aty	3	1	1	5	10
	Cov19Neg	3	8	0	52	63
Total		80	20	1	59	160

Table 3. Frequencies (%) of elements of structured reporting system for Covid-19

Component	Consultant Alpha		Consultant Beta	
	No	Yes	No	Yes
T1*	103 (64.4)	57 (35.6)	86 (53.8)	74 (46.3)
T2*	153 (95.6)	7 (4.4)	98 (61.3)	62 (38.8)
T3*	146 (91.3)	14 (8.8)	156 (97.5)	4 (2.5)
T4*	129 (80.6)	31 (19.4)	127 (79.4)	33 (20.6)
T5*	151 (94.4)	9 (5.6)	130 (81.3)	30 (18.8)
T6	124 (77.5)	36 (22.2)	93 (58.1)	67 (41.9)
T7	145 (90.6)	15 (9.4)	140 (87.5)	20 (12.5)
T8	154 (96.3)	6 (3.8)	151 (94.4)	9 (5.6)
I1*	133 (83.1)	27 (16.9)	63 (39.4)	97 (60.6)
I2*	158 (98.8)	2 (1.3)	158 (98.8)	2 (1.3)
A1*	158 (98.8)	2 (1.3)	158 (98.8)	2 (1.3)
A2*	127 (79.4)	33 (26.6)	155 (96.9)	5 (3.1)
A3*	158 (98.8)	10 (6.3)	159 (99.4)	1 (0.6)
A4*	150 (93.8)	10 (6.3)	157 (98.1)	3 (1.9)
A5*	160 (100)	0 (0)	158	2 (1.3)

			(98.8)	
A6	159 (99.4)	1 (0.6)	160 (100)	0 (0)
A7	152 (95.0)	8 (5.0)	160 (100)	0 (0)
N1*	98 (61.3)	62 (38.8)	101 (63.1)	59 (36.9)

*Part of ACR structured report format

Table 4. The frequencies for radiological categorization of cases at each week for Consultant Alpha and Consultant Beta

Week	Cov19Typ		Cov19Ind		Cov19Aty		Cov19Neg	
	Alpha	Beta	Alpha	Beta	Alpha	Beta	Alpha	Beta
2	13 (65.0)	15 (75.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	4 (20.0)	4 (20.0)
4	13 (65.0)	15 (75.0)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (25.0)	6 (25.0)
6	11 (55.0)	13 (65.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)	4 (20.0)	4 (20.0)
8	3 (15.0)	6 (30.0)	8 (40.0)	5 (25.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	9 (45.0)
10	5 (25.0)	10 (50.0)	0 (0)	2 (10.0)	2 (10.0)	0 (0)	13 (65.0)	8 (40.0)
12	4 (20.0)	10 (50.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	8 (40.0)	9 (45.0)
14	6 (30.0)	6 (30.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0 (0)	10 (50.0)	10 (50.0)
16	4 (25.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	12 (60.0)	10 (50.0)

Table 5. The average frequencies (%) for CT findings that constitute the elements of the Cov19Typ category*.

Week	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
2	15 (75)	7 (35)	2.5 (12.5)	5.5 (27.5)	5.5 (27.5)	12 (60)	5 (25)	1.5 (7.5)
4	9 (45)	5.5 (27.5)	1.5 (7.5)	4.5 (22.5)	4 (20)	11 (55)	2.5 (12.5)	0.5 (2.5)
6	7.5 (37.5)	2.5 (12.5)	1 (5)	3.5 (17.5)	2 (10)	4 (20)	1.5 (7.5)	0 (0)
8	6.5 (32.5)	4.5 (22.5)	0.5 (2.5)	5.5 (27.5)	1 (5)	5.5 (27.5)	2.5 (12.5)	2 (10)
10	11.5 (57.5)	7 (35)	1.5 (7.5)	5.5 (27.5)	3.5 (17.5)	9 (45)	2.5 (12.5)	0.5 (2.5)
12	6.5 (32.5)	3.5 (17.5)	0 (0)	1.5 (7.5)	1.5 (7.5)	3.5 (17.5)	1 (5)	0.5 (2.5)
14	6 (30)	3.5 (17.5)	1 (5)	5 (25)	1.5 (7.5)	4.5 (22.5)	2 (10)	1 (5)
16	3.5 (17.5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0.5 (2.5)	2 (10)	0.5 (2.5)	0 (0)

*n=20 for each element

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Number of PCR positive patients with chest CT per week. Weeks which sampled cases belong to were marked with dotted pattern.

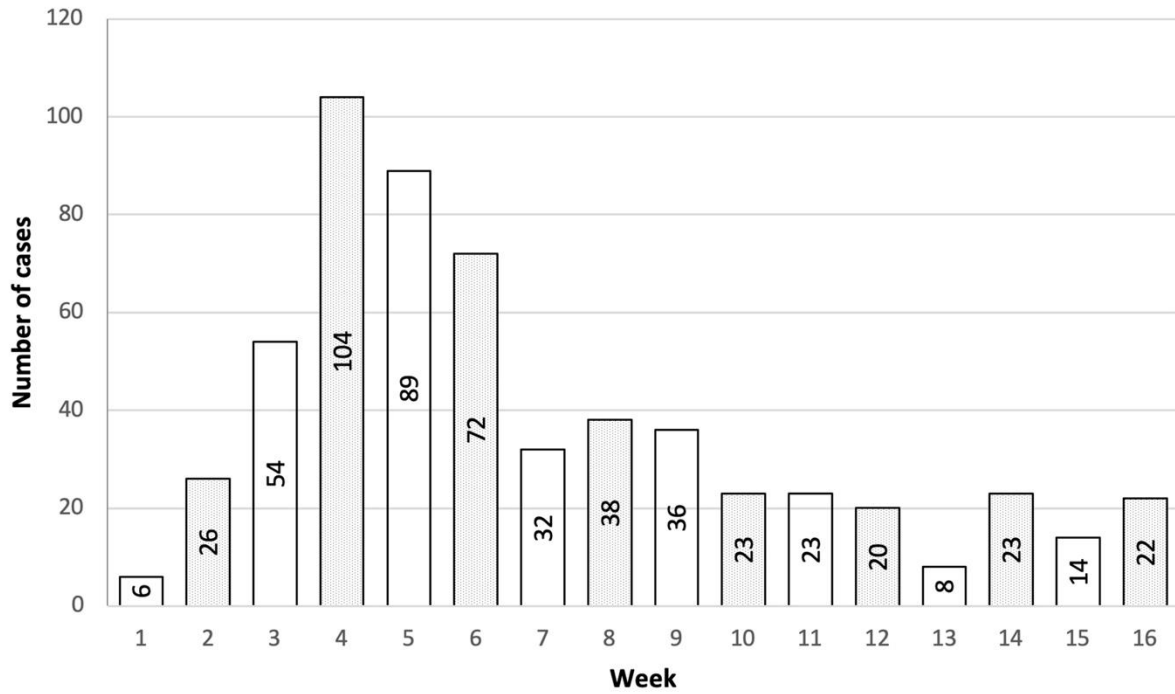
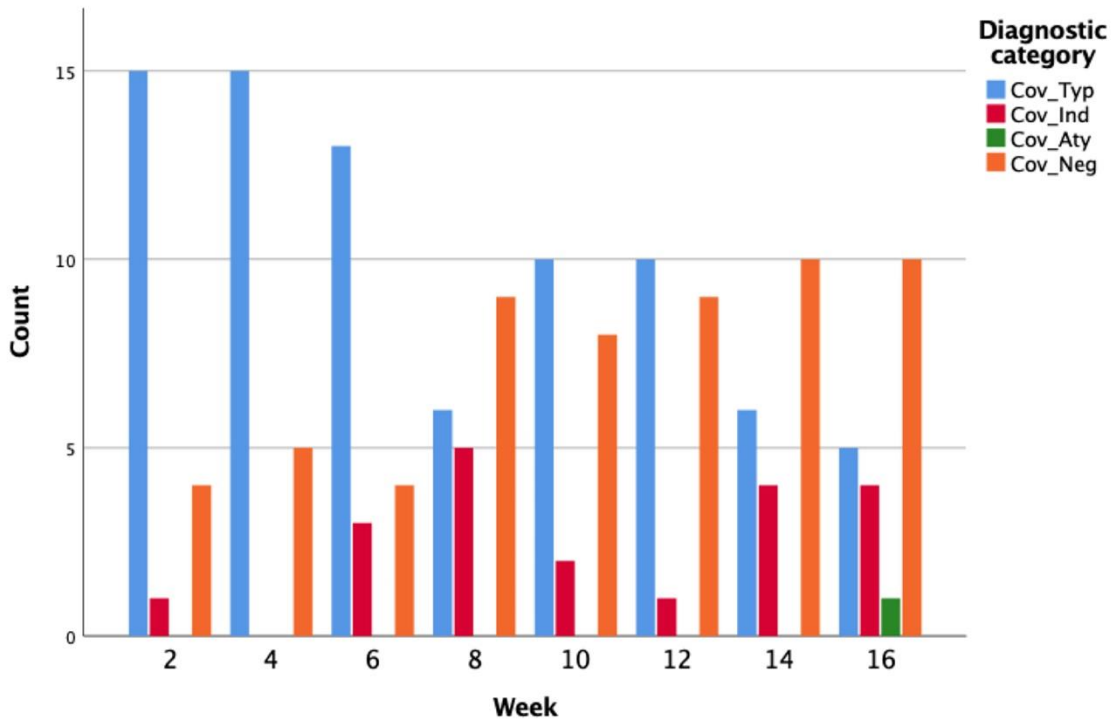
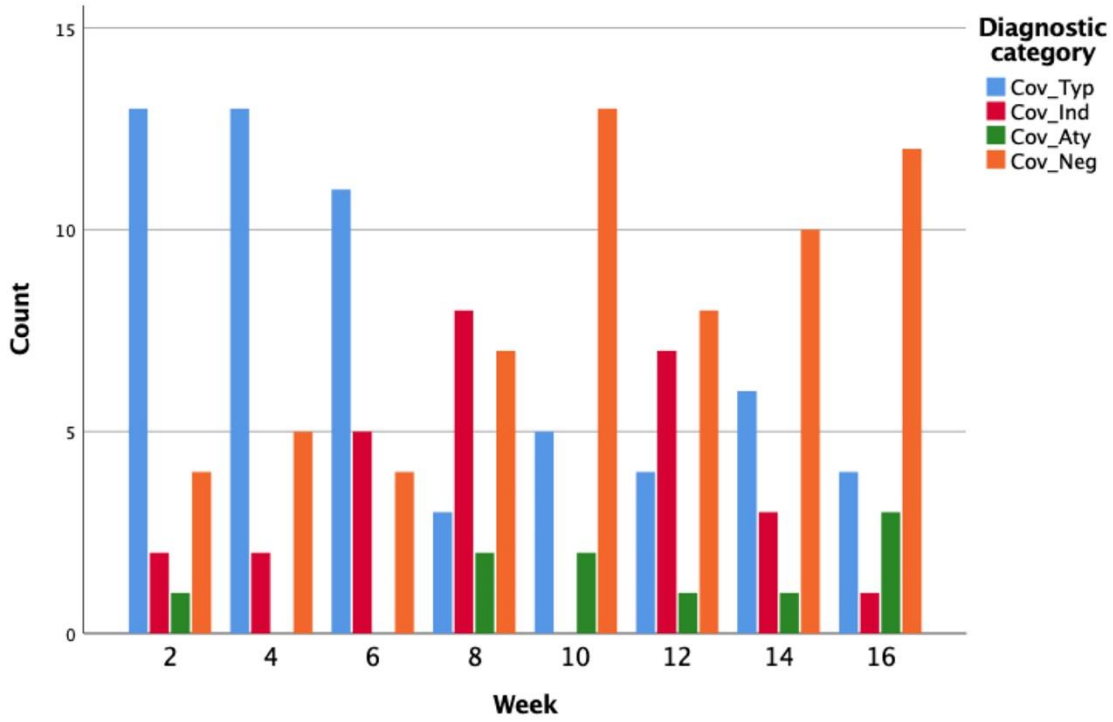


Figure 2. a, b. Cluster graphic for diagnostic categories by week according to Consultant Alpha (a) and Consultant Beta (b).



Presentation ID/Sunum No= 350

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Son 6 Ayda ALS Tanısı ile Takipli Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Seyirleri

Gökçe Zeytin Demiral, Cansu Köseoğlu Toksoy

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Özet

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) santral sinir sisteminin kortikal, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli motor nöronlarının etkilendiği ilerleyici ve nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS hastalarının çok çeşitli klinik başlangıç ve klinik seyirleri vardır. Bizim amacımız son 6 ayda kliniğimize başvuran ALS hastalarının demografik bilgileri, klinik seyirleri ve revize ALS fonksiyonel derecelendirme ölçeği (ALSFRS-R) ile hastalık seyirlerini değerlendirmektir. Son 6 ayda kliniğimizde El Escorial tanı kriterlerine göre kesin ALS tanısı ile takipli 4 hastanın demografik verileri ve klinik seyirleri değerlendirilmiştir. Hastaların kadın/ erkek oranı 1/3'tür. ALS hastalarının yaş ortalaması 44±5,7, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 39±4,9 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 1'inde aile öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama yaşam süresi 56,5±27,5 ay olup; minimum 2 ay, maximum 130 ay olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ALSFRS-R ortalama skoru 27,5±3,7; minimum 19, maximum 37 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç bulguları iki hastada üst ekstremitede, diğer iki hastada alt ekstremitede güçsüzlük ve seyirme semptomları ile başlamış. Hastaların elektromiyografi(EMG) bulguları incelendiğinde 3 hasta da saf motor nöron hastalığı, bir hastada ise polinöropati ve motor nöron hastalığı birlikteliği saptanmıştır. Hastaların hepsi Riluzol tedavisi almaktadır. ALS motor nöron hastalıkları grubunun bir parçası olarak, üst ve alt motor nöron klinik bulgularıyla seyreden, kötü prognozlu, tedavisi olmayan erişkin yaş grubu hastalığı olarak bilinmektedir. ALS prevalansı yüz binde 4,1 ile 8,4 arasında değişmektedir. Erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı 1 ile 2 arasında yer almaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 51 ile 66 arasındadır. Ailesel ALS olgularında hastalık, sporadik ALS olgularına göre daha erken yaşta başlama eğilimindedir. Olguların %58-82'si spinal başlangıçlıdır. Yaş, erkek cinsiyet ve aile öyküsü gösterilebilmiş risk faktörleridir. Bu hastaların klinik ve demografik verileri için takip ve tedavileri hastalık seyri kötü olduğundan göz ardı edilmektedir. Biz bu çalışma da kısıtlı hasta sayısı ile klinik ve demografik bilgileri ile ALS hastalarının özelliklerini değerlendirdik.

Anahtar kelimeler; ALS, ALSFRS-R, Üst Motor Nöron

Giriş

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) santral sinir sisteminin kortikal, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli motor nöronlarının etkilendiği ilerleyici ve nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS motor nöron hastalıkları grubunun bir parçası olarak, üst ve alt motor nöron klinik bulgularıyla seyreden, kötü prognozlu, tedavisi

olmayan erişkin yaş grubu hastalığı olarak bilinmektedir. ALS prevalansı yüz binde 4,1 ile 8,4 arasında değişmektedir. ALS hastalarının çok çeşitli klinik başlangıç ve klinik seyirleri vardır. Bizim amacımız son 6 ayda kliniğimize başvuran ALS hastalarının demografik bilgileri, klinik seyirleri ve revize ALS fonksiyonel derecelendirme ölçeği (ALSFRS-R) ile hastalık seyirlerini değerlendirmektir.

Method

Ekim 2020 –Mart 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroloji Polikliniğinde El Escorial tanı kriterlerine göre kesin ALS tanısı alan 4 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri ve klinik seyirleri sorgulandı ve ALSFRS-R ölçeği ile fonksiyon derecelendirmesi yapıldı. Demografik veri olarak yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, ortalama yaşam süresi, başlangıç bulguları, kullandığı ilaçlar, EMG bulguları değerlendirildi.

Sonuçlar

Hastaların kadın/ erkek oranı 1/3'tür. ALS hastalarının yaş ortalaması 44±5,7, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 39±4,9 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 1'inde aile öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama yaşam süresi 56,5±27,5 ay olup; minimum 2 ay, maximum 130 ay olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ALSFRS-R ortalama skoru 27,5±3,7; minimum 19, maximum 37 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların başlangıç bulguları iki hastada üst ekstremitede, diğer iki hastada alt ekstremitede güçsüzlük ve seyirme semptomları ile başlamış. Hastaların EMG bulguları incelendiğinde 3 hasta da saf motor nöron hastalığı, bir hastada ise polinöropati ve motor nöron hastalığı birlikteliği saptanmıştır. Hastaların hepsi Riluzol tedavisi almaktadır.

ALS Hastalarının demografik verileri	
Kadın/Erkek	1/3
Yaş	44±5,7
Başlangıç yaşı	39±4,9
Aile Öyküsü	1
Ortalama Yaşam Süresi	56,5±27,5
ALSFRS-R	27,5±3,7

Tartışma

Erkek cinsiyeti uzun zamandan beri ALS için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (1) Son çalışmalar 1 ile 2 arasında bir erkek / kadın oranı bildirmiştir. (2 - 22) Afrika'dan gelen bir rapor hariç, erkek-kadın oranı 2,9'a kadar yüksek olarak bildirildi (23) ve İsveç'in Stockholm kentinde erkek-kadın oranının yaklaşık bir olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (24). Bu veriler bize göstermektedir ki kadın erkek oranı eşit ya da erkek ağırlıklı olarak değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda hasta sayısı az olduğundan bunu istatistiksel olarak değerlendirmek mümkün değildir ancak başvuran hasta sayısına bakıldığında 3/1 oranında erkek yoğunluğu izlenmiştir.

Son çalışmalar, ALS başlangıç yaşının ortalama veya medyan yaşının 51 ile 66 arasında olduğunu göstermiştir. (3,4,5,6,7,12,13,14,17,20,22,23,24,25,26,27) Avrupa'daki hastalar, Çin, Küba ve Uruguay'daki hastalara kıyasla ALS başlangıcında genellikle daha geç yaştaadır. Örneğin, Dorst ve arkadaşları (12) Çinli ALS hastalarının ortalama ALS başlangıç yaşının 51 yaşında iken, ALS başlangıç yaşının ortalama 10 yıl sonra Alman ALS hastalarında olduğunu gösterdi. Ayrıca, ALS başlangıcındaki ortalama yaş, İrlanda ile karşılaştırıldığında Küba ve Uruguay'da 4-9 yaş daha küçük bulunmuştur (20). Nüfus temelli çalışmaların tüm hastalık özellikleri spektrumuna sahip hastaları içermesi daha olasıdır, oysa klinik temelli çalışmaların spesifik özelliklere sahip hastaları içermesi daha olasıdır. Bu nedenle, Avrupa'da ALS başlangıcındaki daha büyük yaş, kısmen nüfus temelli tasarım kullanımına bağlanabilir. ALS başlangıcındaki yaş için bir başka belirleyici, hastalığın ailesel mi yoksa sporadik mi olduğudur. Ailesel ALS'li hastalar, sporadik ALS'li hastalara kıyasla daha erken başlangıç yaşına sahip olma eğilimindedir (29) . Bunun nedeni kısmen ALS hastalarının akrabaları arasında ALS semptomlarının daha yakın gözetiminden kaynaklanıyor olabilir, bu da

ALS'nin erken klinik tanısına yol açar (30). Ancak Mehta ve ark. (31) ailesel ALS'li hastalar için daha genç başlangıç yaşının da bir Mendelian gen varyantına atfedebileceğini gösterdi. Bizim çalışmamızda da hastalık başlangıç yaş ortalaması $39\pm 4,9$ olup ailesel başlangıç yaşına benzemektedir. Ancak çalışma nüfus temelli olmadığından, klinik temelli olduğundan ve bir kesitsel dönemde hastalar alındığından anlamlı değerlendirmek mümkün değildir, daha geniş popülasyonlu ve mümkünse nüfus temelli çalışmalar yapmak daha anlamlı sonuçlar verecektir.

ALS başlangıcı genellikle uzuvlarda güçsüzlük (spinal başlangıç) veya konuşma veya yutma güçlüğü (bulber başlangıcı) olarak kendini gösterir. ALS hastalarının %58 ila %82'sinde spinal başlangıç vardır (2,5,6,7,12,13,20,21,22,23,24,25,26,27). Örneğin, Dorst ve arkadaşları (12) ALS'li Çinli ve Alman hastaların klinik özelliklerini karşılaştırdılar ve spinal ve bulber başlangıç prevalansının bu gruplar arasında eşit olarak dağıldığını buldular. Benzer şekilde Ryan ve ark. (20) Küba, Uruguay ve İrlanda'daki ALS hastalarının klinik özelliklerini karşılaştırmış ve spinal başlangıçlı hastaların prevalansında önemli bir farklılık bulamamıştır. Spinal başlangıçlı ALS'nin genel baskınlığına rağmen, bulber başlangıçlı ALS, farklı özelliklere sahip hastalar arasında farklı şekilde yaygın olabilir. Örneğin, kadınlar (2,6,21,24), bilişsel bozukluğu olan hastalar (32) ve yaşlı hastaların (6), bilişsel olmayan hastalarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulber başlangıçlı ALS prevalansına sahip olduğu bildirilmiştir. Qadri ve ark. (19) bulber başlangıçlı ALS oranının (%27-28) Avrupalı Amerikalılar ve Afrikalı Amerikalılar arasında benzer olduğunu bulmuşlardır. Spinal başlangıç ve bulber başlangıca ek olarak, son çalışmalar ALS hastalarının %8-23'ünün karışık başlangıç dahil (spinal ve bulber; 9.9) başka başlangıç formlarına sahip olabileceğini bildirmiştir (2, 7,15,22,24). Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıç semptomlarına bakıldığında 4 hasta da spinal tutulum mevcuttu. Buda daha sık olan spinal tutulumu benzer bulunmuştur. Ancak Ülkemizde bu konuda çok çalışma yoktur, geniş hasta popülasyonları ile başlangıç semptomlarının değerlendirilmesinde fayda vardır.

ALS için risk faktörlerine baktığımızda artan sayıda duyarlılık geni bildirilmiştir, ancak ALS'ye genel genetik katkı hala zayıf görünmektedir (33,34). Yakın zamana kadar ALS için belirlenmiş risk faktörleri, ailede ALS geçmişine ek olarak ileri yaş ve erkek cinsiyetti. Bununla birlikte, geçmişte epidemiyolojik araştırmalar, yaşam tarzı faktörleri, vücut kitle indeksi, eğitimsel kazanım, toksik maddelere maruz kalma, virüs enfeksiyonları ve komorbid durumlar dahil olmak üzere ALS için çeşitli şüpheli risk faktörlerine odaklanmıştır (1,35,36). Bizim çalışmamızda da risk faktörü olarak 4 hastanın 1'inde aile öyküsü mevcuttu.

ALS'nin hayatta kalma süresi değişkendir. ALS hastalarının yaklaşık %10'unda, 10 yıl veya daha uzun bir hayatta kalma süresi ile yavaş bir hastalık formu vardır. Bununla birlikte, ALS hastalarının büyük çoğunluğu tanıdan sonra çok daha sınırlı bir sağ kalıma sahiptir. Son çalışmalar, semptomların başlangıcından ölüme veya invazif solunum desteğine kadar ortalama veya medyan sağ kalım süresinin 24 ila 50 ay arasında olduğunu bildirmiştir (3,4,12,14,17,19,20,23,24,25,32). Trakeostomi genellikle ölüm için alternatif bir son nokta olarak kullanılır çünkü ALS hastalarının hayatta kalması, trakeostomi yerleştirildikten sonra büyük ölçüde uzar. Benjaminsen ve diğerleri (3) yaptıkları çalışmada, ALS hastalarının trakeostomide olması durumunda semptomların başlamasından ölüme kadar olan ortalama hayatta kalma süresinin beş yıldan daha uzun olabileceğini gösterdiler. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, daha uzun sağ kalımın erkek cinsiyeti (7), spinal başlangıç (3,5,7,12,13,21,24), daha genç başlangıç yaşı ve tanı (12,15), daha yüksek başlangıç ALSFRS-R skoru (15), daha yüksek vücut kitle indeksi (12,15) ve tanıdan sonra kilo artışı (25) ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Aksine ALS hastalarının hayatta kalmasını, solunumsal veya genitoüriner komorbiditeler (9), bilişsel bozukluk ve depresyon varlığı (32), plazmada daha yüksek kalıcı organik kirletici konsantrasyonları (13) ve başlangıçtan tanıya kadar kilo kaybının (17) olumsuz etkilediği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşam süresi $56,5\pm 27,5$ olarak bulunmuştur. Bu hastaların hepsi yaşama devam etmektedir ve bu hastaların şuan ki yaşam süresini göstermektedir. Bu hastalardan biri yeni tanı almıştır ve ortalama 2 aydır takiplidir. Bu verilere genel olarak baktığımızda daha çok hasta sayısı ve daha uzun süre takiplerle hastaların ortalama yaşam süresi ve yaşam süresini etkileyen faktörler değerlendirilebilir.

Sonuç

Bu çalışmayı incelediğimizde hastaların demografik özellikleri ele alınmıştır ancak hasta sayısı kısıtlı olduğundan hastaların istatistiksel değerlendirilmesi hastaların bireysel özelliklerini değerlendirmekte kısıtlı kalmıştır. Ülkemizde ALS hastalarında nüfus temelli; demografik, klinik seyir ve prevalans özellikleri değerlendiren çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Referanslar

1. *Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis.* **Ingre C, Roos PM, Piehl F, et al.** 2015, Clin Epidemiol, s. 7:181–193.
2. *Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002–2014: a retrospective population-based study.* **Palese F, Sartori A, Verriello L, et al.** 2019, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, s. 20:90–99.
3. *Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland County, Norway, 2000–2015: prevalence, incidence, and clinical features.* **Benjaminsen E, Alstadhaug KB, Gulsvik M, et al.** 2018, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, s. 19:522–527.
4. *Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data.* **Jun KY, Park J, Oh KW, et al.** 2019, J Neurol, Neurosurg, Psychiatry, s. 90:395–403.
5. *An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Thrace, Turkey, 2006–2010.* **Turgut N, Birgili O, Varol SaraCoglu G, et al.** 2019, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, s. 20:100–106.
6. *Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015.* **Zhou S, Zhou Y, Qian S, et al.** 2018, Brain Behav, s. 8:e01131.
7. *Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland.* **Leighton DJ, Newton J, Stephenson LJ, et al.** 2019, J Neurol, s. 266:817–825.
8. *Estimation of the prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States using national administrative healthcare data from 2002 to 2004 and capture-recapture methodology.* **Nelson LM, Topol B, Kaye W, et al.** 2018, Neuroepidemiology, s. 51:149–157.
9. *Amyotrophic lateral sclerosis among patients with a Medicare Advantage prescription drug plan: prevalence, survival and patient characteristics.* **Bhattacharya R, Harvey RA, Abraham K, et al.** 2019, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, s. 20:251–259.
10. *Depression and risk of cognitive dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis.* **De Marchi F, Sarnelli MF, Solara V, et al.** 2019, Acta Neurol Scand, s. 139:438–445.
11. *Study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis in a Danish cohort.* **Dickerson AS, Hansen J, Kioumourtzoglou MA, et al.** 2018, Occup Environ Med, s. 75:630–638.
12. *Prognostic factors in ALS: a comparison between Germany and China.* **Dorst J, Chen L, Rosenbohm A, et al.** 2019, J Neurol, s. 266:1516–1525.
13. *High plasma concentrations of organic pollutants negatively impact survival in amyotrophic lateral sclerosis.* **Goutman SA, Boss J, Patterson A, et al.** 90:907–912, J Neurol, Neurosurg, Psychiatry, s. 2019.
14. *Provincial differences in the diagnosis and care of amyotrophic lateral sclerosis.* **Hodgkinson VL, Lounsbury J, Mirian A, et al.** 2018, Can J Neurol Sci, s. 45:652–659.
15. *Using automated electronic medical record data extraction to model ALS survival and progression.* **Karanevich AG, Weisbrod LJ, Jawdat O, et al.** 2018, BMC Neurol, s. 18:205.
16. *Epidemiology and diagnostic process of amyotrophic lateral sclerosis as distinct from myelopathy: 5-year cohort study of whole-population in South Korea.* **Kim JM, Park JH, Kim HS, et al.** 2018, Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, s. 19:547–554.
17. *Early weight loss in amyotrophic lateral sclerosis: outcome relevance and clinical correlates in a population-based cohort.* **Moglia C, Calvo A, Grassano M, et al.** 2019, J Neurol, Neurosurg, Psychiatry, s. 90:666–673.
18. *Electric shock and extremely low-frequency magnetic field exposure and the risk of ALS: Euro-MOTOR.* **Peters S, Visser AE, D'Ovidio F, et al.** 2019, Am J Epidemiol, s. 188:796–805.
19. *Racial differences in intervention rates in individuals with ALS: a case-control study.* **Qadri S, Langefeld CD, Milligan C, et al.** 2019, Neurology, s. 92:e1969–e1974.

20. *Comparison of the clinical and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis across Cuban, Uruguayan and Irish clinic-based populations.* **Ryan M, Zaldivar Vaillant T, McLaughlin RL, et al.** 2019, *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*, s. 90:659–665.
21. *Influence of environment and lifestyle on incidence and progress of amyotrophic lateral sclerosis in a German ALS population.* **Korner S, Kammeyer J, Zapf A, et al.** 2019, *Aging Dis*, s. 10:205–216.
22. *Association between alcohol exposure and the risk of amyotrophic lateral sclerosis in the Euro-MOTOR study.* . **D'Ovidio F, Rooney JP, Visser AE, et al.** 2019, *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*, s. 90:11–19.
23. *Clinical features and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in Africa: the TROPALS study.* **Luna J, Diagana M, Ait Aissa L, et al.** 2019, *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*, s. 90:20–29.
24. *The Swedish motor neuron disease quality registry.* **Longinetti E, Regodon Wallin A, Samuelsson K, et al.** 2018, *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, s. 19:528–537.
25. *Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study.* . **Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, et al.** 2019, *J Neurol*, s. 266:1412–1420.
26. *Long-term air pollution exposure and amyotrophic lateral sclerosis in Netherlands: a population-based case-control study.* **Seelen M, Toro Campos RA, Veldink JH, et al.** 2017, *Environ Health Perspect*, s. 125:097023.
27. *Amyotrophic lateral sclerosis and food intake.* . **Pupillo E, Bianchi E, Chio A, et al.** 2018, *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, s. 19:267–274.
28. *The changing picture of amyotrophic lateral sclerosis: lessons from European registers.* . **Hardiman O, Al-Chalabi A, Brayne C, et al.** 2017, *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*, s. 88:557–563.
29. *Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis: French ALS Research Group.* **Camu W, Khoris J, Moulard B, et al.** 1999, *J Neurol Sci* , s. 165 Suppl 1:S21–S26.
30. *Referral bias in ALS epidemiological studies.* **Logroscino G, Marin B, Piccininni M, et al.** 2018, *PLoS One*, s. 13:e0195821.
31. *Younger age of onset in familial amyotrophic lateral sclerosis is a result of pathogenic gene variants, rather than ascertainment bias.* . **Mehta PR, Jones AR, Opie-Martin S, et al.** 2019, *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*, s. 90:268–271.
32. *Depression and risk of cognitive dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis.* **De Marchi F, Sarnelli MF, Solara V, et al.** 2019, *Acta Neurol Scand* , s. 139:438–445.
33. *State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics.* . **Renton AE, Chio A, Traynor BJ.** 2014, *Nat Neurosci*, s. 17:17–23.
34. *Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know?* . **Andersen PM, Al-Chalabi A.** 2011, *Nat Rev Neurol*, s. 7:603–615.
35. *Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature.* **Couratier P, Corcia P, Lautrette G, et al.** 2016, *Rev Neurol* , s. 172:37–45.
36. *Amyotrophic lateral sclerosis.* . **Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al.** 2017, *Nat Rev Dis Primers*, s. 3:17071.

Presentation ID/Sunum No= 366

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Traumatic Aortic Transection

Dr. Hacı Mehmet Çalışkan

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.B.D

Özet

GİRİŞ: Traumatic Aortic transection (TAT), aortun majör bir travma nedeniyle yırtılması ya da rüptüre olması durumudur. Aort kalpten çıkan ve tüm vücuda oksijenlenmiş kanı taşıyan debisi en yüksek olan kan damarıdır. Bu sebeple aortta meydana gelen yırtılma ve rüptür durumları ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Aortic transection daha sıklıkla motorlu araç kazalarının neden olduğu multitravma hastalarında gözlenir ve semptomların şiddeti klinik durumu yansıtmayabilir. Bu sebeple multitravma hastasında kolaylıkla atlanabilir. Araç kazalarına bağlı ölümlerin 2. Sık sebebidir. Mekanizma olarak travmada meydana gelen hızlı deselerasyon hareketinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Biz bu olgu sunumumuzda travmatik aortik transection tanısı koyduğumuz motorlu bir araç tarafından çarpılanyaya bir vakayı sunduk.

OLGU: 60 yaşında erkek hasta, araç dışı trafik kazası nedeni ile acil servisimize 112 tarafından konfüze halde getirildi. Acil servise kabulünde vital bulguları: arteriyel tansiyonu: 120/70 mmHg, nabızı: 86/dk, solunum sayısı: 22/dk, Ateş 36.7°C ve saturasyonu %84 olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde; baş bölgesinde sol fronto-paryetalde 3x4 cm² abrazyon, toraks bölgesi sol lateralde yüzeysel abrazyon, batin muayenesinde defans, rebound gözlenmedi. Sol kalça bölgesi ekimotik ve ağrılı, sol femur bölgesinde deformite gözlemlendi. Radyografisinde hastanın sol humerus distalinde fraktür, sol femur setebulumda fraktür, sol pubikramusta çok parçalı fraktür, sol tibia fibula da fraktürü mevcuttu. Hastanın beyin ve batin tomografisi normal olarak değerlendirildi. İlk çekilen kontrastsız toraks bt de ön mediastende perivasküler alanda arkus aorta komşuluğunda mediasteni dolduran hematoma mevcut olup asendanaorta diseksiyon rüptüründen şüphelenildi daha sonra kontrastlı tomografi çekildiğinde aortik istmus düzeyinde transeksiyonun olduğu tesbit edildi. Üst abdomen bt de sol diyafragma rüptürü tesbit edildi. Hastanın laboratuvar bulgularından wbc: 21000 Hgb: 11.1 Hct 33.2 plt 189 000 olup biyokimyasal parametrelerden LDH 441 U/L ve etanol 337mg/dl ölçülmüştür. Hastada aortik rüptür/ psödoanevrizma beraberinde diyafragma rüptürü olması ve bu operasyonların hastanemizde yapılamaması nedeni ile bir üst merkeze sevk edilmiştir. Sevk edildiği merkezde opere edilen hastanın daha sonraki dönemde bilincinin açılmadığı ve 10 gün sonrasında beyin ölümü tanısı konulduğu öğrenildi.

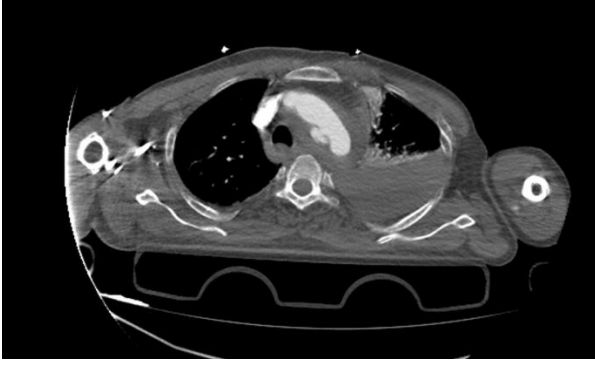


Figure 1. Aortic transection + Hemotoraks



Figure 2. Aortic transection + Psödoanevrizma

SONUÇ: Travmatikaortiktransection,erken tanı konularak müdahale edilmesi gereken mortalitesi yüksek önemli bir hastalıktır. Bu nedenle acil servis doktorları motorlu araç kazaları ve yüksekten düşme gibi multitravmalı hastaların tanısında aortiktransectionu akılda bulundurmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aorticrüptür, Transection, Psödoanevrizma, Multitravma, Motorlu araç kazası.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**Sedation Practice Outside the Operating Room for Pediatric Gastrointestinal Endoscopy in Turkey****İshak A. Işık¹, Yeşim Öztürk¹,**¹*Dokuz Eylül University School of Medicine**Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, İzmir, Turkey***Abstract**

There is an increasing tendency towards undergoing procedures with sedation anesthesia outside the operating room. In this paper, we evaluated the practice of sedation in children who underwent gastrointestinal system (GIS) endoscopy outside the operating room. Children between the ages of 1 month and 18 years who had GI endoscopy between June 2006 and July 2011 were included in the study. Medical records of the patients were investigated retrospectively and the indications of GI endoscopy procedure, presence of co morbid disorders, the American Society of Anesthesiology (ASA) score assessments of the patients, drugs used for sedation, anesthesia and procedure related complications, and the status of completion regarding the procedure were noted. A total of 575 children underwent 703 GI endoscopic procedures. The mean age of the children was 10.3±4.6 years. Of the total 703 procedures, 695 were carried out with intravenous sedation provided by an anesthesiologist (98.9%). Of the procedures, 668 (95%) were performed for diagnostic purposes, and 35 (5%) for treatment purposes. ASA scores of children were ASA I and ASA II in 95.1% of the procedures. The most frequently used combinations were propofol-midazolam-fentanyl in 83.2% of the procedures and propofol-midazolam in 13.8% of the procedures. Due to the procedure 3 (0.4%) complications emerged (perforation in one and hemorrhage in two). Some of the patients developed complications due to sedation anesthesia in 24 (3.4%) procedures. Of these patients, 11 (1.6%) had hypoxia, 4 (0.6%) had nausea/ vomiting, 1 (0.1%) had skin rashes and 8 (1.1%) had pain in the injection area. The rate of complications (sedation anesthesia and procedural) increased significantly with the ASA score. Seventeen procedures (2.4%) were not completed. Sedation anesthesia practice provided by an anesthesiologist outside the operating room enables GIS endoscopic procedures to be carried out more safely and appropriately in the pediatric population in Turkey.

Keywords: Children, Endoscopy, Anesthesia, Sedation, Complication, Gastrointestinal System**Introduction**

Gastrointestinal system (GIS) endoscopy has been used with increasing frequency in the diagnosis and treatment of pediatric GIS diseases since the immense development of technology and endoscopic techniques (1,2). In our country, endoscopy was first started to be used in pediatric population during the late 1980s (3). Using sedation anesthesia for routine GI endoscopic procedure in children is more recent in our country. GI endoscopic procedures cause distress for the patients. Especially in children it may cause anxiety, fear, pain and feelings of severe distress. Anesthesia is used to make the patient more comfortable, to prevent pain, to maintain amnesia and to carry on the procedure in the most appropriate way (5,6). Differences regarding general anesthesia or sedation anesthesia may be seen due to the preferences of the centers (2,4,5).

In adults, upper GI endoscopy can be performed without sedation. It was reported that successful and less time consuming upper GI endoscopy could be performed without the use of sedation among motivated children (6). However 80% of these children who had undergone endoscopy without sedation stated that they would prefer endoscopy with sedation if needed the next time (6).

Although anesthesia is implied in sustaining the patient's comfort it also has major responsibility in complications that occur during the endoscopic procedure which negatively effects the procedure to be carried out in a positive and appropriate way from time to time (7). Complication rates in pediatric endoscopic procedures are reported to be between 1.7- 25.1% (2,8-12). These complications are reported as bronchospasm, transient respiratory arrest, fever, phlebitis and perforation relevant to the procedure, hemorrhage in need of transfusion (11). Studies regarding this field in pediatric population are scarce in our country and are mainly in the context of comparing two anesthetic drugs regarding efficacy with limited case numbers. In this study, sedation practice for pediatric GI endoscopic procedures outside the operating room was evaluated and it was aimed to investigate the drugs used, complications and the effects of these complications on the procedures.

Material and Methods

Children between 1 month and 18 years who have had GI endoscopy in Pediatric Gastroenterology Unit of Dokuz Eylul University Hospital in five years were included into the study.

Medical records of the patients were investigated retrospectively age, gender, indications of GI endoscopy procedure, presence of comorbid disorders, the American Society of Anesthesiology (ASA) score assessments of patients, drugs used for sedation, anesthesia and procedure related complications, and the status of completion regarding the procedure were noted. Complications due to the procedure were defined as bleeding and perforation, complications due to anesthesia were described as bradycardia (>30% decrease in the heart rate), hypotension (>30% decrease in the mean blood pressure), hypoxia (oxygene saturation <90% detected by pulse oxymetry), nausea-vomitting, aspiration and pain in the injection area (11,13,14).

In our center, pediatric GI endoscopy procedures are carried out in the hospital's central endoscopy unit by the pediatric gastroenterologist. For upper GIS endoscopic procedures EG-450PE5 1G219A088 pediatric endoscope (Fuji Photo Optical Co. Ltd. Saitama, Japan) and for lower GI endoscopic procedures Fujinon EC-450LP5 1C285A193 pediatric colonoscope (Fuji Photo Optical Co. Ltd. Saitama, Japan) are used. Cases that are planned to receive sedation anesthesia are seen by the anesthesiology specialist a day before the procedure and evaluated in detail and consulted to other departments if necessary. Children evaluated as suitable for receiving anesthesia are taken into the procedure after the necessary fasting time implied by ASA and NASPGHAN criteria (15-17).

Before the onset of the procedure, two written informed consents are obtained from the patients themselves and/or parent or legal guardian about the procedure and sedation anesthesia and also containing information regarding the use of data in research in routine. Later, the child is taken to the endoscopy unit, vascular access is maintained and after monitoring for oxygene saturation, blood pressure, follow up of heart and respiration rate, pharyngeal anesthesia is applied with lidocaine spray with 10% measured dose. If a sedation anesthesia is to be used it is performed by the anesthesiologist. Drugs that are used in the sedation anesthesia are determined by the anesthesiologists. In all GIS endoscopy procedures sedation anesthesia is initiated as bolus injections as in the context of protocol determined by the anesthesiology department indicated by AAP and American Association of Pediatric Dentists and additional doses are implemented if necessary keeping the Ramsay sedation score (RSS) around 3 or 4 (17-19). Atropine is used when necessary to overcome the bradycardia due to fentanyl. Flumazenil is used to reverse the effect of midazolam. During the procedure, all cases are given oxygene at the rate of 6 L/minute with a mask that is adjusted in size of the face for all cases. Children under six years old who undergo endoscopy without anesthesia are given oxygen support routinely.

During upper GI endoscopy routine two biopsy materials are taken from each area including second part of the duodenum, bulbus, antrum, corpus and esophagus. In addition rapid urease test is used at each upper GI endoscopy. During the procedure, images collected are stored in the computer via a programme (Endocam: Digital image transferring and archiving system/version: SX- Central Database Technology

2008-Istanbul). After the procedure, cases who received anesthesia continue being monitored with oxygen support in the endoscopy room under the supervision of an anesthesiologist until they turn out to be RSS 2 (19). When the cases turn out to be RSS 2, he is taken to another waking section and kept under the supervision of a nurse until ready to get out of hospital (20). Cases who do not receive anesthesia are discharged from the endoscopy unit in a short amount of time after their general conditions are fully assessed.

In this study, properties of the patients, anesthesia and procedure related complication rates, the effects of complications on the procedure, combinations of anesthetic drugs and their effects were assessed retrospectively.

Ethical approval for this study (Ethics Committee, No 2012/01-02) was provided by the Dokuz Eylul University Non-Invasive Research Ethics Committee, İzmir, Turkey (Chairperson Prof Dr. Banu Önvural) on 05 January 2012.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out with SPSS Software 11.0 and descriptive statistics was used. Mean results were given as mean±standard deviations. Each data in every category was given as a percentage value (%).

Differences regarding complications between endoscopic procedures for treatment and diagnosis and rates of anesthesia complications regarding anesthetic drug groups are assessed by using chi-square test. Pearson correlation test was used while assessing the relationship between ASA score and complications and also between age and complications.

Results

575 from a total of 612 children that underwent a GI endoscopic procedure whose medical records fully obtained were included into the study. Age of the children varied between 1 month and 18 years old and the mean value was 10.3±4.6 years. 291 of these children (50.6%) were female and 284 (49.4%) were male. 703 procedures performed in these 575 patients were assessed.

519 (73.8%) were upper GI endoscopy, 108 (15.4%) were lower GI endoscopy, 49 (7.0%) were lower and upper GI endoscopy together, 17 (2.4%) were placement/tube replacement of PEG, 7 (1.0%) were rectosigmoidoscopy, one (0.1%) was colonoscopy and double balloon enteroscopy and 2 (0.3%) were double balloon enteroscopy alone.

Among these procedures, intravenous sedation 8 (1.1%) were performed by a pediatric gastroenterologist and endoscopy nurse while the rest 695 (98.9%) were carried out under intravenous sedation anesthesia provided by an anesthesiologist. The indications for the procedures are summarized in Table 1.

Among the total 703 GI endoscopy procedures in 542 (77.2%), children's ASA scores were I, in 126 (17.9%) ASA score was II (Table 2).

In the 542 procedures carried out in patients with ASA score I 17 (2.8%), in the 126 procedures carried out in patients with ASA score II, 7 (5.5%), in the 32 procedures carried out in patients with ASA score III 4 (12.5%) and in the 3 procedures carried out in patients with ASA score IV 1 (33.3%) were with complications either due to procedure and/or anesthesia. It was observed that the rate of complications (anesthesia and procedural) increased significantly with the ASA score ($p<0.05$; $r= 0.136$). No relationship between age and complication rates was detected ($p>0.05$).

107 of the cases from 703 procedures (15.2%) had a chronic illness. Among these, the majority was ($n=62$, 57.9%) liver diseases, 12 (11.2%) were cardiac illnesses, 9 (8.4%) were rheumatological illnesses, 7 (6.5%) were endocrinological diseases, 7 (6.5%) were oncological diseases, five (4.7%) were neurological diseases, two (1.9%) were genetic illnesses, two (1.9%) were hematological diseases and one (0.9%) was inborn errors of metabolism.

In six (0.9%) of the 703 procedures was carried out without the implementation of sedation while in all the rest of the procedures ($n=697$; 99.1%) intravenous sedation was performed. ASA score of the two

patients were III, two patients II and the rest were I in the group that included six procedures without the use of sedation.

As for the intravenous sedation drug combinations; in 582 procedures (83.2%) propofol was used with midazolam and fentanyl; in 95 (13.8%) propofol was used with midazolam; in eight (1.16%) propofol was used with fentanyl and ketamine; in one (0.17%) propofol was used with fentanyl; in one (0.17%) midazolam was used with ketamine; in 1 (0.17%) only ketamine and in one (0.17%) only midazolam were used (Table 3). There was no any difference between the drug combinations in frequency of complications ($p>0.05$).

Seven (1.2%) upper GI endoscopy procedures were stopped prematurely; hypoxia developed in one of the patients and, in six procedures were incomplete due to gastric food residue (Table 4). Number of incomplete procedures due to anesthesia complication was two (0.3%).

A total of 588 upper GI endoscopy were performed and among these, from 51 (8.7%) it was unable to get biopsy and in one (0.2%) the biopsy material was found insufficient for histopathological evaluation. From 165 lower GI endoscopic procedures biopsy was unable to be taken from only one (0.6%).

Procedural complications were observed in three (0.4%) GI endoscopy procedures. Two of them (0.3%) were bleeding (these patients who underwent upper GI endoscopy) and one was (0.1%) perforation (in a patient who underwent lower GI endoscopy).

In 24 (3.4%) of all GI endoscopic procedures anesthesia complications were determined. Among these, 11 (1.6%) were hypoxia, 8 were (1.1%) pain in the injection area, four were (0.6%) nausea/vomitting, one (0.1%) was skin rash. Among these procedures where complications were detected was in one during PEG placement and the other was hypoxia during rectosigmoidoscopy. The rest of all other complications ($n=22$; 92%) were observed during upper GI endoscopy (Table 5). Six (25%) of the 24 procedures where an anesthesia complication was detected were with ASA scores as II, three (12.5%) were with ASA scores III and the rest 15 (62.5%) were with ASA scores I. There was no relationship between ASA scores and anesthesia complication ($p>0.05$).

There was no deaths due to anesthesia complication. However, colon perforation due to procedural complication developed in an infant who underwent total colectomy died on the third postoperative day.

Discussion

Gastrointestinal system endoscopy could be performed under general anesthesia in the operating room in pediatric population and also it could be performed outside the operating room by using intravenous sedation in the endoscopy unit (17,21). Nowadays intravenous sedation is being used at increasing rates. The most important reason for this could be stated as being more cost efficient compared to general anesthesia, that it can be implemented without maintaining operation room circumstances, no requirement for expensive and complicated anesthetic tools and that it can be carried out by less number of staff. It has been reported that when specific circumstances are maintained it is possible to implement a safe sedation anesthesia outside the operating rooms (19,22-27). However this procedure has not been used widely in our country's pediatric population and there are a limited number of studies regarding this issue (28,29).

It is reported that, for applying anesthesia outside the operating rooms, conditions including the presence of low risk of surgical or anesthetic complications, the process being shorter in duration, the need for little or easily controlled pain after the procedure were specified (30). In our unit GI endoscopy that is applied to children meet these criteria. Children who have to undergo GI endoscopy under elective circumstances are admitted to the hospital on the same day for a few hours and they are discharged within the same day.

In our unit, GI endoscopy is carried out in the endoscopy unit outside the operating room with intravenous sedation provided by an anesthesiologist. The endoscopy unit is located in another department outside the operating room. In the unit there is a team of three specialists trained to provide anesthesia in only GI endoscopy procedures. The team members consist of a senior anesthesiologist who is also charged with education of the team, an anesthesiology resident who is at least in 2nd year of his/her study and an anesthesiology technician.

It was also reported that the endoscopist himself is not able to administer intravenous anesthetic drugs and monitor the patient (31). Therefore, there must be one additional person whose sole responsibility is to administer the sedative drug(s) and monitor the patient. It is recommended by ASA that sedation anesthesia should be given by an anesthesiologist (32). In our unit, ASA's recommendations are being followed.

The physical and mental comfort of the child maintained by anesthesia is important. Along with that it also increases the safety of the procedure and eases the work of the endoscopist. In our study only 17 (2.4%) procedures were incomplete while the rest (97.6%) were resulted in being able to take appropriate biopsies and were completed as expected. An optimal completion of the procedures rates were higher (95%) than what had been reported in the literature (33). In only one of the completed procedures (0.1%) biopsy material was found insufficient for histopathological evaluation. The high levels of appropriate completion of the procedures in our study is related to the comfort provided by sedation anesthesia to the patient and the endoscopist.

Insufficient sedation was reported at different rates in literature (34) however due to the lack of written evaluation of the endoscopist regarding this matter it was not possible to evaluate insufficient sedation rates in our study. This may be a limitation of our study.

Generally intravenous sedation used in children for GI endoscopy consist of a combination including narcotic analgesics like meperidine or fentanyl and benzodiazepins like diazepam or midazolam. Narcotics are mainly chosen for their analgesic effects while benzodiazepines are used for anxiolytic and amnesic effects (35,36). Propofol is considered as an appropriate drug regarding the purpose of sedation in pediatric gastrointestinal procedures (9,36,37) and is increasingly being used as a sedative agent during GI endoscopic procedures (38). Propofol is also preferred in outpatient cases. It acts fast and goes away fast.

Propofol based sedation is also preferred in our unit. To keep the dose low and to avoid dose dependent side effects of propofol, different combinations with midazolam and/or fentanyl is used (39). In children with cardiovascular problems sedation with ketamine is preferred or ketamine is mainly added to keep the propofol dose at minimum. The most frequently used combination in our unit is propofol with midazolam and fentanyl. Among 703 procedures in 582 (82.78%) propofol-midazolam-fentanyl were used while in 94 (13.4%) propofol- midazolam combination were used. Although the initiation dose during anesthesia and additional doses given regarding the sedation level are done in a protocol sustained manner even though the medications used were of notice, due to the retrospective nature of our study medication doses implemented on each patient were not recorded in detail from the archives. This may also be another limitation for our study.

In general, GI endoscopy is thought to be a safe procedure in experienced hands. However complications may also be seen. Along with major complications like intestinal perforation and bleeding, minor complications like nausea, odinophagia and transient hypoxia may also be seen (40). In our study complications in 27 procedures (3.8%) were observed. Three of these (0.4%) were complications due to the procedure while the rest 24 (3.4%) were complications due to anesthesia. Total complication (3.8%) and severe complication (0.4%) rates were in concordance with the literature (11,13).

We found that, the rate of complications (sedation anesthesia and procedural) increased significantly with the ASA score. Studies supporting this finding are present in the literature (7,24,41,42) but also there are other studies that report no such relationship existed (9,43). Considering our data, we may predict that in children with severe medical problems, complications regarding anesthesia and procedure in endoscopic procedures might be more frequent. In these children the precautions should be increased. There is a study reporting the increase of complication rates as the age gets smaller in the literature however we could not find any relationship between age and complication rates in our study (7).

In a study conducted in children by Cravero et al. (44), 49836 procedures were evaluated outside operating room that included GI endoscopy (n=5451) where propofol based sedation was used. Rates as 1.54% hypoxia, 0.6% changes in heart rate, blood pressure and respiration rate, 0.03% allergic reactions, 0.3% apnea, 0.76% coughing, 0.004% cardiac arrest, 0.92% airway obstruction, 0.1% vomiting were reported. Similar to this study conducted in a larger patient population, hypoxia was seen in 1.6%,

nausea/vomiting in 0.6%, skin rash in 0.1% of the patients however no cardiac complications were detected in our study.

Rates of incomplete procedures due to anesthesia complication in children were reported to be between 0.6%- 2.3% (12,45). In our study, incomplete procedure rates due to anesthesia complication was 0.3%. It is thought to be important that an anesthesia team is present during endoscopic procedure that is only in charge of the patient's anesthesia and vital symptoms in decreasing the observable complications and low mortality.

Our study is important from the aspect that it is one of the limited number of studies conducted in our country regarding sedation anesthesia implemented during GI endoscopic procedures in pediatric population. The data we collected might contribute to the information being newly developed in this area.

This study shows that propofol based sedation anesthesia might be safely used in GI endoscopic procedures that take place outside the operating rooms in pediatric populations with low complication rates (3.4%) and no observable mortality due to anesthesia.

References

1. Gilger MA. Gastroenterologic endoscopy in children: past, present, and future. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 429-434.
2. Cadranel S, Mougnot JF. History of Gastrointestinal Endoscopy and Pediatric Endoscopy. In: Winter HS, Murphy MS, Mougnot JF, Cadranel S (eds). *Pediatric Gastrointestinal Endoscopy in Children* Hamilton: BC Decker Inc, 2006:1-5.
3. Sökücü S. Geçmişten günümüze endoskopi; Pediatrik endoskopi kursu özet kitabı 2009.
4. Lightdale JR. Sedation and analgesia in the pediatric patient. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 385-399.
5. van Beek EJ, Leroy PL. Safe and effective procedural sedation for gastrointestinal endoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 171-185.
6. Bishop PR, Nowicki MJ, May WL, Elkin D, Parker PH. Unsedated upper endoscopy in children. *Gastrointest Endosc* 2002;55: 624-630.
7. Thakkar K, El-Serag HB, Mattek N, Gilger MA. Complications of pediatric EGD: a 4-year experience in PEDS-CORI. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 213-221.
8. Redondo-Cerezo E, Sanchez-Robaina A, Martinez Cara JG. Gastroenterologist-guided sedation with propofol for endoscopic ultrasonography in average-risk and high-risk patients: a prospective series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 506-512.
9. Amornyotin S, Aanpreung P, Prakarnrattana U, et al. Experience of intravenous sedation for pediatric gastrointestinal endoscopy in large tertiary referral center in a developing country. *Pediatr Anesth* 2009; 19: 784-791.
10. Miqdady MI, Hayajneh WA, Abdelhadi R, Giger MA. Ketamin and midazolam sedation for pediatric gastrointestinal endoscopy in the arab world. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3630-3635.
11. Ament ME. Prospective study of risks of complication in 6,424 procedures in pediatric gastroenterology. *Pediatr Res* 1981; 15: 524.
12. Martinez JL, Sutters KA, Waite S, et al. A comparison of oral diazepam versus midazolam, administered with intravenous meperidine, as premedication to sedation for pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35: 51-58.
13. Routhbaum RJ. Complications of pediatric endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 445-459.
14. Bendig DW. Pulse oximetry and upper intestinal endoscopy in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 39-43.
15. Nguyen VX, Nguyen VT, Nguyen CC. Appropriate use of endoscopy in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases: up-to-date indications for primary care providers. *Int J Gen Med* 2010; 1: 345-357.

16. ASGE standards of practice committee, Lee KK, Anderson MA, Baron TH, et al. Modification in endoscopic practice for pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1-9.
17. Cote CJ, Wilson S, Work Group on Sedation. American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006; 118:2587-2602.
18. www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100192. The Ramsay Sedation Scale. *AnaesthesiaUK* (2012).
19. Toklu S, Iyilikci L, Gonen C, et al. Comparison of etomidate–remifentanyl and propofol–remifentanyl sedation in patients scheduled for colonoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26: 370-376.
20. Dumonceau JM, Riphaut A, Aparicio JR, et al. and the NAAP Task Force Members. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anaesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 1016-1030.
21. Lightdale JR, Mahoney BL, Schwarz MS, Liacouras CA. Methods of sedation in pediatric endoscopy: A survey of NASPGHAN members. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 500-502.
22. Mamula P, Markowitz JE, Neiswender K. et al. Safety of intravenous midazolam and fentanyl for pediatric GI endoscopy: prospective study of 1578 endoscopies. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 203-10.
23. Cravero JP, Blike GT, Beach M, et al. Incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia for procedures outside the operating room: report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatr* 2006; 118:1087-1096.
24. Melloni C. Morbidity and mortality related to anesthesia outside the operating room. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 325-334.
25. Gozal D, Gozal Y. Pediatric sedation/anesthesia outside the operating room. *Current Opin Anest* 2008; 21: 494-498.
26. Fishkin S, Litman RS. Current issue in pediatric ambulatory anesthesia. *Anesthesiology Clin N Am* 2003; 21: 305-311
27. Julian-Gomez L, Barrio J, Izquierdo R, et al. A retrospective study of pediatric endoscopy as performed in an adult endoscopy unit. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102:100-107.
28. Tosun Z, Aksu R, Guler G, et al. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 983-988.
29. Bedirli N, Egritas O, Cosarcan K, Bozkırlı F. A comparison of fentanyl with tramadol during propofol-based deep sedation for pediatric upper endoscopy. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 150-155.
30. Pregler JL, Kapur PA. The development of ambulatory anesthesia and future challenges. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21: 207-228.
31. Wehrmann T, Triantafyllou K. Propofol sedation in gastrointestinal endoscopy: A gastroenterologist's perspective. *Digest* 2010; 82: 106-109.
32. American Society of Anesthesiologists. ASA physical status classification system. 2010 <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>.
33. Franciosi JP, Fiorino K, Ruchelli E, et al. Changing Indications for upper endoscopy in children during a 20-year period. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 443-447.
34. Motamed F, Aminpour Y, Hashemian H, et al. Midazolam-ketamin combination for moderate sedation in upper GI endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 422-426.
35. Fredette ME, Lightdale JR. Endoscopic sedation in pediatric practice. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 739-751.
36. Dilos BM. Anesthesia for pediatric airway endoscopy and upper gastrointestinal endoscopy. *Int Anesthesiol Clin* 2009; 47: 55-62.
37. Barbi E, Petaros P, Badina L, et al. Deep sedation with propofol for upper gastrointestinal endoscopy in children, administered by specially trained pediatricians: a prospective case series with emphasis on side effects. *Endoscopy* 2006; 38: 368-375.
38. Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, et al. Endoscopic sedation in the United States: Results of a nationwide survey. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:967-974.
39. van Beek EJ, Leroy PL. Safe and effective procedural sedation for gastrointestinal endoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 171-185.
40. Kim YJ. General considerations and updates in pediatric gastrointestinal diagnostic endoscopy. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 817-823.

41. Agostoni M, Fanti L, Gemma M, et al. Adverse events during monitored anesthesia care for GI endoscopy: an 8-year experience. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 266-275.
42. Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Risk stratification and safe administration of propofol by registered nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective observational study of more than 2000 cases. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 664-671.
43. Amornyotin S, Aanpreung P. Clinical effectiveness of an anesthesiologist- administered intravenous sedation outside of the main operating room for pediatric upper gastrointestinal endoscopy in Thailand. *Int J Pediatr* 2010;2010:1-6.
44. Cravero JP, Beach ML, Blike GT, et al. The incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia with propofol for procedures outside the operating room: A report from the pediatric sedation research consortium. *Pediatr anesthesiol* 2009;108:795-804.
45. Miqdady MI, Hayajneh WA, Abdelhadi R, Giger MA. Ketamin and midazolam sedation for pediatric gastrointestinal endoscopy in the arab world. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3630-3635.

Presentation ID/Sunum No= 396

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Covid-19 ile İlişkili Guillain Barre Sendromu Olguları

Dr. Vasfiye Kabeloğlu¹ , Assoc. Prof. Dr. Aysun Soysal¹

¹S.B.Ü.Bakırköy Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Yeni koronavirus salgını (COVID-19) Aralık 2019'da başlamış, kısa sürede tüm dünyaya yayılarak dünya sağlık örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Hastalık öncelikle solunum sistemini tutmasına rağmen sistemik tutulumlara yol açabilmektedir. Son zamanlarda COVID-19 sonrasında bildirilen Guillain Barre sendromu (GBS) olguları giderek artmaktadır. Biz COVID-19 ile ilişkili üç GBS olgusu ile literatüre katkıda bulunmayı amaçladık. Bu olguların elektrofizyolojik incelemeleri sonrasında ikisi GBS varyantı olan akut motor ve duysal aksonal nöropati (AMSAN), biri ise akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AIDP) olgusuydu. COVID-19 inflamatuvar hücreleri stimüle ederek, çeşitli inflamatuvar sitokinler oluşturarak immun aracılıklı olaylara yol açar. Oluşumunda otoimmün hastalık mekanizması olarak moleküler benzerlik önemli rol oynar. GBS ile COVID-19 arasındaki bağlantı derecesi hala belirsizdir. Bu yüzden pandemi döneminde saptanan GBS olguları COVID-19 açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yeni Koronavirus, Covid-19, Guillain-Barre Sendromu

Cases of Guillain Barre Syndrome Associated With Covid-19

Abstract

The novel coronavirus (COVID-19) outbreak began since in December 2019. It has been recently declared as a global pandemic by the World Health Organization. While their main clinical manifestation of COVID-19 is respiratory involvement, coronaviruses can cause multiple systemic infections. Recently, cases of Guillain Barre syndrome (GBS) have widely been reported during this outbreak. In this report, we describe three patients with GBS associated with COVID-19 and we aimed to contribute to the literature. The electrodiagnostic test showed that two patients were acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) variant of GBS and one was acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP). COVID-19 stimulates inflammatory cells and produces various inflammatory cytokines, and as a result, it creates immune-mediated processes.

COVID-19 ile ilişkili Guillain Barre Sendromu Olguları

Yeni koronavirus (COVID-19) ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde bildirilmiştir. Kısa süre sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir. Hastalık ön planda solunum sistemini etkilese de nöroinvaziv potansiyeli olduğu bilinmektedir. Mao ve arkadaşları tarafından 214 COVID-19 hastasında nörolojik tutulum değerlendirilmiş, başağrısı ve hiposminin başlıca merkezi ve periferik sinir tutulumu olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte giderek artan sayıda COVID-19 ile ilişkili Guillain Barre Sendromu (GBS) olguları bildirilmektedir. Biz tetraparezi ile prezente olan üç COVID-19 olgusu ile literatüre katkıda bulunmak istedik.

Olgu-1

82 yaşında kadın hasta COVID-19 enfeksiyonundan 21 gün sonra kas güçsüzlüğü ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde üstte 4/5, altta 3/5 simetrik kas güçsüzlüğü mevcuttu. Taban cildi refleksi bilateral yanıtsızdı. Derin tendon refleksleri alınmıyordu. Eldiven çorap tarzı duyu kusuru mevcuttu. Kranial tomografisi normaldi. D-dimer and fibrinogen yüksek bulundu. (3.24 µg/ml, 712 mg/dl). Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde protein düzeyi normaldi. Hücre saptanmadı. Elektromiyografi (EMG) incelemesi Akut Motor ve Duysal Aksonal Polinöropati (AMSAN) ile uyumluydu. D-dimer yüksekliği nedeniyle IVIg verilmedi. Hastaya izlemi sırasında gelişen akciğer enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik başlandı. Satürasyon düşüklüğü nedeni ile yoğun bakım ünitesine sevk edildi. İki ay sonra hastanın enfeksiyon nedeni ile kaybedildiği öğrenildi.

Olgu-2

71 yaş kadın hastanın COVID-19 enfeksiyonundan 28 gün sonra tüm ekstremitelerinde kas güçsüzlüğü gelişti. Üstte -5/5, alt ekstremitelerde 4/5 düzeyinde simetrik kas güçsüzlüğü mevcuttu. Taban cildi refleksi bilateral yanıtsızdı. Derin tendon refleksleri azalmıştı. Eldiven çorap tarzı hipoestezi mevcuttu. D-dimer, fibrinogen yüksek bulundu (1.3 µg/ml, 879 mg/dl). Lomber ve dorsal Magnetik Rezonans (MR) incelemesi normaldi. BOS incelemesinde protein düzeyi normaldi. Hücre saptanmadı. EMG Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (AIDP) ile uyumluydu. Hastaya D-dimer yüksekliği nedeni ile intravenöz immünglobulin (IVIg) verilmedi. Üç ay sonrasında hasta yardımla yürüeyebilir durumdaydı.

Olgu-3

71 yaş kadın hastada COVID-19 enfeksiyonundan 15 gün sonra kas güçsüzlüğü gelişti. Nörolojik muayenesinde üstte 3/5, altta 4/5 düzeyinde simetrik kas güçsüzlüğü mevcuttu. Derin tendon refleksleri üstte azalmış, alt ekstremitelerde ise kaybolmuştu. Kranial, servikal ve dorsal MR incelemesi normaldi. D-dimer, ferritin and fibrinogen yüksek bulundu. (1.51 µg/ml, 409.8 ng/ml, 777 mg/dl). CRP yüksekti (55.59 mg/dl). D-dimer yüksekliği nedeniyle IVIg verilmedi. BOS incelemesinde protein düzeyi normaldi. Hücre saptanmadı. İlk EMG'si normaldi. İki hafta sonra yapılan EMG'si AMSAN ile uyumluydu. Fizik tedavi gören hasta 3 ay sonra yardımla yürüeyebilir durumdaydı.

Tartışma

COVID-19 ile ilişkili giderek artan sayıda GBS olgularına rağmen hastalığın prevalansı belirsizdir. En sık görülen GBS tipi AIDP iken ikinci sıklıkta AMSAN görülmektedir. Toscano ve arkadaşları iki AIDP, üç GBS ile ilişkili aksonal varyantlı olgu bildirmişlerdir. Bizim olgularımızdan biri AIDP, ikisi aksonal varyant olan AMSAN bulundu.

Caress ve arkadaşları COVID-19 ile ilişkili GBS olgularının 3/4'ünden fazlasında albiminositolojik disosiyasyon bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda albiminositolojik disosiyasyon yoktu.

Tedavide öncelikle IVIg verilir. IVIg tedavisinin tromboembolik yan etkilerin olması ve D-dimer yüksekliği nedeni ile biz bu hastalara IVIg veremedik. Bir hasta 2 ay sonra yoğun bakım ünitesinde kaybedildi. İki hasta ise üç ay sonrasında yardımla yürüeyebilir durumdaydı.

COVID-19 enfeksiyonunda kas güçsüzlüğünün birkaç mekanizması vardır. COVID-19 'un periferik sinirlere direk etkisini gösteren BOS'ta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) incelemeleri negatif bulunmuştur. GBS otoantikörlerinin desteklediği postenfeksiyöz bir durumdur. Bununla birlikte antigangliozid antikörleri yaygın olarak saptanmamaktadır (%12). Bu durum antikörlerin düşük konsantrasyonda olması ya da yeni

otoantikörlerin olması ile ilişkili olabileceği gibi T hücre aktivasyonu ve makrofaj gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı nedeni ile de olabilir.

COVID-19 ile ilişkili GBS sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle COVID-19 pandemisi sürecinde GBS'den şüphelenilen hastalar COVID-19 enfeksiyonu açısından sorgulanmalıdır.

Kısaltmalar

COVID-19: Yeni koronavirus salgını

GBS: Guillain Barre sendromu

AMSAN: Akut Motor ve Duysal Aksonal Nöropati

AIDP: Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati

IVIg: İntravenöz immünglobulin

EMG: Elektromiyografi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Presentation ID/Sunum No= 398

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Investigation of Incidentally Detected Cancers In Thoracic CT Screening
With Covid-19 Indication**

Gülay Maçın

Beyhekim Training and Research Hospital, Department of Radiology, Konya Turkey

Abstract

Aim: Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Computed Tomography (CT) have been accepted as the two most important diagnostic methods in the diagnosis of Covid-19. Thorax CT was performed on a large population in our country in order to quickly diagnose Covid-19. Our aim in this study is to investigate cancers detected in Thorax Computed Tomography scans taken with Covid-19 indication. **Material and methods:** Thorax CT was performed on 18,000 patients in Konya Beyhekim Training and Research Hospital, which was accepted as a pandemic hospital between March 2020 and March 2021 with a pre-diagnosis of Covid-19. Primary cancers and cancer metastases detected incidentally from thorax and upper abdominal CT scans were included in the study by evaluating patients retrospectively. **Results:** In our study, pulmonary and extrapulmonary cancers were detected in the thorax and upper abdominal sections in 29 patients (0.16%). Lung carcinoma was the most common in these patients (n = 13). All of the patients diagnosed with lung carcinoma pathologically were non-small cell lung carcinoma. The most common extrapulmonary cancer was breast carcinoma (n = 3). In addition, renal cell carcinoma (n = 1), gastric carcinoma (n = 2) and pancreatic carcinoma (n = 2) were detected from the upper abdominal cuts. 1 patient was diagnosed with lymphoma from the axillary region and lymph nodes adjacent to the stomach. At the time of diagnosis, lung metastases were detected in 9 patients and liver metastases in 5 patients, the most metastasis originated from the gastrointestinal system. **Discussion:** A significant number of pulmonary and extrapulmonary malignancies can be detected in tomographies taken for the diagnosis of Covid-19. Therefore, attention should be paid in terms of malignancy, as well as signs of Covid-19 infection. A careful evaluation of pulmonary and extrapulmonary structures is recommended, paying attention to the upper abdominal areas.

Keywords: Covid-19, Computed Tomography, Incidental, Malignancy

Introduction

COVID-19 is an acute-onset and infectious disease that mainly affects the respiratory system caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It was first defined in Wuhan, China in December 2019. With its easy contagious feature, it spread rapidly throughout the world and caused it to be declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). Clinical symptoms of Covid-19 can be seen in 80% of patients as asymptomatic or as mild symptoms such as cold, fever, cough. It causes severe clinical

symptoms and hospitalization in approximately 15% of patients. In 5% of patients, it causes pneumonia requiring intensive care treatment, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiorgan failure (2).

The definitive diagnosis of COVID-19 is made by the SARS-CoV-2 reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test from the nasopharyngeal and throat swab sample (3). Although RT-PCR is the gold standard in diagnosis, it can give false negative results. Imaging methods have gained importance for rapid diagnosis in patients with false negative RT-PCR. Chest radiography was used as the imaging method. However, in many studies, the diagnostic value of chest radiography was found to be quite low. Computed Tomography (CT) sensitivity was accepted as the most valid method in showing Covid-19 pneumonia during the pandemic process (4).

The first case was reported on March 13, 2020 in Turkey. A large population who admitted to the hospital during the pandemic was diagnosed by performing thorax CT. It can be thought that a large population in the society is screened for cancer from thoracic and upper abdominal CT sections taken due to Covid-19. Despite limitations such as lower radiation dose and lack of intravenous contrast, incidental cancers can be detected with imaging from the lower neck to the upper abdomen. It may contribute to a decrease in cancer-related mortality rates, especially in screening patients between the ages of 55-80, being at risk in terms of age and smoking-related factors (5,6).

The aim of this study is to detect cancers found incidentally from thorax and upper abdominal CT scans of patients admitted to the hospital with a pre-diagnosis of Covid-19.

Materials And Methods

It is a retrospective study in which thorax CT scans (n: 18,000) of patients who applied to Konya Beyhekim Training and Research Hospital between March 2020 and March 2021 were evaluated. Patients suggesting cancer radiologically from thoracic CT and upper abdominal sections were included in the study. Patients who suggested cancer radiologically but whose pathology reports could not be obtained were not included in the study. A total of 18,000 patients, 8967 women and 9033 men, were included in the study.

Thorax CT images were obtained using Toshiba device without intravenous contrast material administration. The patients were scanned from the apex to the base while holding their breath after inspiration in the supine position. Thorax CT parameters were as follows: tube voltage 100–120 kV; slice thickness 3 mm; step 0.8; automatic tube current (Care Dose 4D) 50–180 mA; and the matrix is 512×512 .

Results

In our study, pulmonary and extrapulmonary cancers were detected in 29 patients (0.16%) from thorax and upper abdominal sections. Lung carcinoma was the most common in these patients (n = 13). While the number of newly diagnosed patients was 10; 2 patients were under follow-up due to lung carcinoma and 1 patient for malignant mesothelioma. The pathology of all newly diagnosed lung carcinoma patients is non-small cell lung carcinoma (Squamous cell lung cancer = 4, Adenocarcinoma = 4, Carcinoma in suite = 1, Carcinoid tumor = 1). In our study, 3 of the incidental lung cancers were found to be Stage 1, while the others were found to be Stage 3 or 4. The majority of patients with lung carcinoma are male (70%). Radiologically, lung cancer was thought to be a high probability in 5 patients, but these patients were not included in the study because no further investigation was performed.

The number of cancers detected as extrapulmonary is 9. The most common extrapulmonary cancer was breast cancer (n = 3). All patients diagnosed with breast cancer had an irregularly circumscribed mass. Two patients had axillary pathological lymph nodes. While the pathological diagnosis of 2 patients diagnosed with breast cancer was invasive Ductal carcinoma, the other patient's pathological diagnosis was ductal hyperplasia with focal atypia. In addition, Renal Cell carcinoma (n = 1), gastric carcinoma (n = 2), pancreatic carcinoma (n = 2) were detected from upper abdominal sections.

The patient, in which we detected a pathologically enlarged lymph node in the axillary region and its vicinity, was diagnosed with lymphoma. There was a 7 cm heterogeneous solid lesion in the kidney in the patient with renal carcinoma. In patients diagnosed with pancreatic and gastric carcinoma, metastases were present at the time of diagnosis. At the time of diagnosis, lung metastases were detected in 9 patients, liver

metastases in 5 patients, and when the primary focus was investigated, metastasis mostly originated from the gastrointestinal system. Other metastases are caused by thyroid (n = 1), prostate (n = 1), and lung carcinoma (n = 2). The average age of patients diagnosed with cancer was 61 years. The average age of women diagnosed with cancer was 66, and the average age of men was 58.

Patients with radiological diagnosis of pulmonary and extrapulmonary cancer and diagnosed pathologically are summarized in the table.

Table: Pathological diagnoses of patients diagnosed with pulmonary and extrapulmonary cancer

Malignancy	Number	Pathological Type
Lung cancer	4	Squamous Cell Carcinoma
Lung cancer	4	Adenocarcinoma
Lung cancer	1	Carcinoid tumor
Lung cancer	1	Carcinoma in Suite
Gastric cancer	1	Adenocarcinoma
Gastric cancer	1	Neuroendocrine carcinoma
Pancreatic cancer	2	Adenocarcinoma
Lymphoma	1	Diffuse Large Cell NHL
Renal carcinoma	1	Renal cell carcinoma
Breast cancer	2	Invasive Ductal carcinoma
Breast cancer	1	Ductal hyperplasia with focal atypia

Discussion

The thoracic CT scan range includes the extrapulmonary structures of the chest, neck, and upper abdomen with the pulmonary area and it helps us provide a significant number of findings that are not related to the primary purpose of the review. Among the wide spectrum of detectable incidental findings, neoplasms are certainly the most important in terms of morbidity and mortality. Cancer incidence and mortality are increasing rapidly around the world. Lung cancer in both sexes, breast cancer among women, and lung cancer in men is the most frequently diagnosed cancer type that causes the most death (7). Similarly, lung cancer was found to be the most common in men and women in our study. Breast cancer was the second most common in women.

The 5-year survival of lung cancer is below 15% and is very low (8). Studies have shown that low-dose computed tomography screening is an appropriate strategy for reducing lung cancer deaths (9-13). Quadrelli et al. found that the early stage rate was higher in incidental lung cancers (14).

A small amount of published literature on the detection of non-pulmonary malignancies in lung cancer screening programs has reported significantly different rates. In the Dutch-Belgian lung cancer screening study, only one out of 1929 participants was diagnosed with an extrapulmonary malignancy (15). Swensen et al. reported 18 extrapulmonary cancers in 1520 patients (16). Cristiano Rampinelli et al. reported 27 extrapulmonary cancers in 5201 patients (17). In our study, extrapulmonary malignancy was detected in 9 patients of 18,000 patients. These differences may be due to both the wider scanning range used for low-dose CT (up to the iliac crests) and the different study protocol. In our study, only the upper abdominal sections, including the examination, could be evaluated in the thorax CT scan.

The most common extrapulmonary malignancy in our study was breast cancer (n = 3). Stomach and pancreatic cancer were the second most common extrapulmonary malignancies (n = 2). In the Observation of Continuous Smoking Subjects (COSMOS) study, different from our study, renal carcinomas were detected in 7 patients in 5201 and the most common extrapulmonary malignancy was determined. The second extrapulmonary malignancy in the same study was lymphoma with 5 patients. Cristiano Rampinelli et al. similar to this study, the most frequently diagnosed malignancies were lymphomas and kidney cancers. In our study, 1 patient was diagnosed with lymphoma (17).

The rate of detection of incidental lesions other than the pathologies intended in imaging increases with the widespread use of imaging methods. Similarly, incidental breast lesions are frequently encountered in CT scans obtained for other reasons. Interpretation and reporting of these lesions place important responsibilities. Swensen et al. detected three breast cancers in 735 women who underwent CT for lung cancer screening, Shojaku et al. detected 4 breast cancers out of 1008 non-contrast CT scans, and Monzawa et al. detected 10 breast cancers from 2945 patients (16,18,19). In our study, 3 breast cancers were detected in 8967 female patients, and less breast cancer was detected compared to other studies.

On the basis of these considerations, a reading algorithm, which includes the evaluation of the lungs first and then the evaluation of the extrapulmonary structures with a soft tissue window, should be performed in the evaluation of Thoracic CT. In this way, lung and extrapulmonary cancers can be detected at an earlier stage, even if they have been diagnosed with other pre-diagnoses. Thus, patients can be diagnosed at an early stage, and significant contributions can be made in reducing mortality and morbidity rates.

This study has some limitations. Although a large population is screened, the purpose of screening is not for cancer, but for the detection of Covid-19. In addition, cancer evaluation could only be made from the upper abdominal sections. The difference in cancer frequency may be due to this reason.

References

1. World Health Organization. Coronavirus Disease Pandemic. (2020). Available from: www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 395:507-13.
3. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, et al. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol*, 92, 424–32.
4. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. (2020). Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol*. 127:109009.
5. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General (2017). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
6. Final Update Summary: Lung Cancer: Screening US Preventive Services Task Force. (2017). Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/lung-cancer-screening>
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I and et al. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.*; 68: 394-424.
8. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. (2001). Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*, 31(2-3):123–137
9. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. (2011). Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*, 365: 395- 409.
10. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. (2020). Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 382: 503- 513.
- 11) Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. (2017). Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*, 72: 825- 831.
- 12) Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. (2019). Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. *Ann Oncol*. 30: 1672.
- 13) Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. (2020). Lung cancer mortality reduction by LDCT screening - results from the randomised German LUSI trial. *Int J Cancer*. 146: 1503- 1513.

14. S. Quadrelli, G. Lyons, H. Colt, D. Chimondeguy, A. Buero. (2015). Clinical Characteristics and Prognosis of Incidentally Detected Lung Cancers, *International Journal of Surgical Oncology*, vol. Article ID 287604, 6 pages.
15. Van de Wiel JC, Wang Y, Xu DM et al. (2007). Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol* ;17(6):1474–1482.
16. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. (2003). Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*,226:756-61.
17. Cristiano Rampinelli, Lorenzo Preda, Marina Maniglio, et al. (2011). Extrapulmonary Malignancies Detected at Lung Cancer Screening. *RSNA*,261:293-299.
18. Shojaku H, Seto H, Iwai H, et al. (2008). Detection of incidental breast tumors by noncontrast spiral computed tomography of the chest. *Radiat Med*,26:362–367.
19. Monzawa S, Washio T, Yasuoka R, et al. (2013) Incidental detection of clinically unexpected breast lesions by computed tomography. *Acta Radiologica*,54:374–379.

Presentation ID/Sunum No= 399

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gebelik Yaşına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı Geç Preterm Bebeklerde Neonatal Morbiditeler

Nuran Üstün

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Özet

Amaç: Gebelik yaşına göre küçük (SGA) ve gebelik yaşına uygun (AGA) doğan geç preterm bebekler arasında neonatal morbiditeleri karşılaştırmak **Gereç ve yöntem:** Hastanemizde 2017-2019 yılları arasında doğan 430 geç preterm (34-36 gebelik haftası) bebeklerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu bebeklerden 73 SGA bebek çalışma grubunu ve 275 AGA bebek kontrol grubunu oluşturdu. SGA, doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10 persentilin altında, AGA doğum ağırlığının 10-90 persentil arasında olması olarak tanımlandı. Birincil sonuç yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) ve respiratuar distress sendromu (RDS) toplamından oluşan kompozit solunum morbiditesi idi. Yenidoğan ağırlığı ile neonatal morbiditeler arasındaki ilişkiyi incelemek için çok değişkenli regresyon modelleri kullanıldı, ayarlanmış göreceli risk (aRR) ve %95 güven aralıkları (CI) hesaplandı. **Bulgular:** SGA ve AGA grubunda ortalama gestasyon yaşı (sırasıyla 35.4±0.7 ve 35.4±0.8, p=0.82) ve doğum ağırlığı ise (sırasıyla 1970±221 ve 2677±280 gr, p <0.001) idi. SGA ve AGA grupları arasında kompozit solunum morbidite riski açısından anlamlı bir fark yoktu (%24.7-%29.1, aRR 0.76, %95 CI 0.41-1.41). YDGT (%17.8-%20.4, p=0.63) ve RDS (%6.8-%8.7, p=0.61) oranları da benzer idi. Ancak SGA grubunda hipoglisemi, beslenme güçlüğü, sarılık, yoğun bakıma yatış riskinin anlamlı olarak arttığı saptandı. Benzer şekilde tam emzirmeye geçiş ve hastanede kalma sürelerinin SGA bebeklerde daha uzun idi. **Sonuç:** Geç preterm bebeklerde gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı ile doğmak, solunum morbiditeleri dışındaki neonatal dönem morbiditelerini artıran ek bir risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Geç Premature, Gebelik Yaşına Göre Küçük, Neonatal Morbidite, Solunum Komplikasyonları

Giriş

Gebelik yaşı 34 -36 hafta arasında doğan geç preterm yenidoğanlar tüm erken doğumların % 75'ini oluşturur ve en hızlı artan preterm grubudur (1). Bu bebekler genellikle yüksek riskli olarak görülmesine de, term bebeklere göre artmış mortalite ve morbiditeye sahiptir (2).

Gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebeklerde, gebelik yaşına uygun (AGA) olanlara göre artmış morbidite ve mortalite riski gösterilmiştir (3). Fetal SGA varlığında erken doğum riski yüksek saptanmıştır (4). Ancak prematüre SGA yenidoğanlarda solunum morbiditesi ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalar preterm SGA yenidoğanlarda artmış akciğer matürasyonunu göstermekle birlikte, SGA yenidoğanlarda daha yüksek oranda solunum morbiditesi gözlemlendiğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur

(5,6). Ayrıca, bu çalışmaların çoğunluğu 34 haftadan önce doğan prematüre bebeklere odaklanmıştır. Geç premature SGA yenidoğanlara ilişkin raporlar çok sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı geç premature bebeklerde SGA olmak ile solunum morbiditesi ve diğer neonatal morbiditeler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemizde doğan 430 geç preterm bebeğin hastane kayıtları tarandı. SGA, doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10 persentilin altında olması, AGA doğum ağırlığının 10-90 persentil arasında olması, LGA doğum ağırlığının 90 persentilin üzerinde olması olarak tanımlandı. Hastaların doğum ağırlıkları Fenton büyüme eğrilerine göre değerlendirildi (7). Toplam 73 SGA bebek çalışma grubunu ve 275 AGA bebek kontrol grubunu oluşturdu. Major konjenital anomalisi olan bebekler, çoğul gebelikler, LGA bebekler ve verilerinde eksiklik olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Gebelik yaşı son adet dönemine veya ultrason ölçümlerine göre belirlendi. Gebelikte takip edilmeyen bebekler ve son adet döneminin ilk gününü bilmeyen anneler için yaşamın ilk günündeki gebelik yaşları Ballard skorlaması ile belirlendi. Anneye ait özellikler, neonatal demografik ve klinik özellikler kaydedildi.

Birincil sonuç yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) ve respiratuar distres sendromu (RDS) toplamından oluşan kompozit solunum morbiditesi idi. RDS, siyanoz, retraksiyon ve takipnenin yanı sıra buzlu cam görünümü ve akciğer grafisinde hava bronkogramını içeren erken solunum sıkıntısı olarak tanımlandı. YDGT, akciğer grafisinde interlobar fissürde belirgin perihiler çizgi ve sıvı ile birlikte solunum sıkıntısı olarak tanımlandı. İkincil sonuçlar şunları içeriyordu: hipoglisemi, fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi, beslenme güçlüğü, parenteral sıvı ihtiyacı, tam oral beslenmeye geçiş süresi, YYBÜ' ne yatış ve hastanede kalış süresi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS® for Windows versiyon 22 programı kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler, ortalama ve standart sapma olarak gösterildi ve student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler yüzde ile ifade edildi ve karşılaştırmada ki kare testi kullanıldı. SGA'nın neonatal morbiditelerle olan ilişkisini analiz etmek için çok değişkenli lojistik regresyon modeline potansiyel risk faktörleri olarak gestasyon haftası, preeklampsi, sezaryen doğum, ve cinsiyet değişkenleri de dahil edildi, ayarlanmış göreceli risk (aRR) ve %95 güven aralıkları (CI) hesaplandı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi

Bulgular

SGA grubuna 73, AGA grubuna 275 bebek dahil edildi. Grupların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir. SGA ve AGA grubunda ortalama gestasyon yaşı (sırasıyla, $28.3 \pm 1.1 - 28.3 \pm 1.2$, $p = 0.94$) ve doğum ağırlığı ise (sırasıyla, 1970 ± 221 ve 2677 ± 280 gr, $p < 0.001$) idi. Gruplar cinsiyet dağılımı, anne yaşı, gestasyonel diyabet, antenatal steroid uygulaması, erken membran rüptürü ve koryoamniyonit açısından benzer idi. SGA grubunda preeklampsi (%45.2 vs %30.9, $p = 0.02$) ve sezaryen doğum (%68.5 vs %51.3, $p = 0.009$) anlamlı olarak yüksek saptandı.

Neonatal morbiditelerin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 2 de gösterilmiştir. Çoklu regresyon analizinde, SGA ve AGA grupları arasında kompozit solunum morbidite riski anlamlı bir farklılık göstermedi (%24.7 vs %29.1; aRR 0.71, %95 CI 0.39-1.30, $p = 0.27$). Benzer şekilde YDGT (%17.8 vs %20.4, $p = 0.63$) ve RDS (%6.8 vs %8.7, $p = 0.61$) oranları açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

SGA'nın hipoglisemi (%23.3 vs % 9.5; aRR 3.21, %95 CI 1.51-6.78), beslenme güçlüğü (%76.7 vs %39.6; aRR 8.35 %95 CI 3.92-17.75), fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi (%32.9 vs %17.1; aRR 2.17 %95 CI 1.13-4.17), parenteral sıvı ihtiyacı (%42.5 vs %19.6, aRR 3.97, %95 CI 1.99-7.93) ve YYBU 'ne yatış (%84.9 vs %39.3, aRR 12.1 %95 CI 5.70-25.55) risklerini artırdığı gözlemlendi. SGA grubunda 5. dakika APGAR skoru < 7 olan olgular daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (%9.6 vs %4.4, $p = 0.08$). Sepsis ve neonatal mortalite oranları gruplar arasında benzerdi. SGA bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş ve hastanede kalış süreleri daha uzun idi.

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçları SGA ve AGA geç premature bebeklerde solunum morbiditesi açısından fark olmadığını göstermiştir. Literatürde SGA preterm yenidoğanlar ile solunum komplikasyonları arasındaki ilişki hakkındaki veriler çelişkilidir. Örneğin Giapros ve ark. (8), 24-31 haftada doğan SGA ve AGA bebekleri arasındaki neonatal morbidite ve mortaliteyi karşılaştırdı ve kronik akciğer hastalığı ve neonatal ölüm için artmış risk buldu. Bununla birlikte, Sharma ve ark. (9), 36 haftadan önce doğan 2487 olguyu analiz etmiş ve 32. haftadan önce veya daha önce doğan SGA yenidoğanlarında RDS riskinde hiçbir fark olmadığını, ancak 32 ila 36 hafta arasında doğanlarda RDS riskinin azaldığını kaydetmiştir. Diğer bir çalışmada, Turitz ve ark. (10) preterm bebeklerde kompozit solunum komplikasyonlarının SGA ve AGA olanlar arasında benzer olduğunu bildirdi. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, Partal ve ark. (11), SGA olmanın hafif solunum problemleri açısından bazı koruyucu etkilere sahip olabileceğini, ancak RDS veya YDGT oranlarının AGA olanlardan farklı olmadığını göstermiştir. Mallick ve ark. (12) geç premature SGA yenidoğanlarda diğer morbiditelerle birlikte solunum morbiditesinde de artış rapor etmiştir. Ancak bu çalışmada çoklu regresyon analizi yapılmamıştı. Çalışmamızda YDGT ve RDS den oluşan kompozit solunum morbiditesi SGA ve AGA gruplarında benzer saptandı. Ayrıca YDGT ve RDS oranları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de SGA olanlarda anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda geç preterm bebeklerde SGA olmanın YYBU'ne yatış, hipoglisemi, beslenme güçlüğü, hiperbilirubinemi gibi neonatal komplikasyonları artıran risk faktörü olarak saptanmıştır. Ayrıca AGA yenidoğanlara kıyasla tam oral beslemeye geçiş ve hastanede yatış süresi uzamış olarak saptandı. Bu sonuçlar daha önce yapılmış çalışmalarla uyumludur (11, 12). Prematüre doğumların % 75'inin geç preterm bebek olduğu düşünülürse; SGA durumunun belirlenmesi, morbiditelerin öngörülmesi ve risk sınıflandırması için önemlidir.

Geç preterm ve term SGA yenidoğanları içeren retrospektif çalışmalarda, fetal büyüme geriliğinin sezaryen doğum için artmış risk olduğu gösterilmiştir (3,12). Çalışmamızda, SGA grubunda sezaryen doğum daha fazla idi. Bu, fetal büyüme kısıtlılığından şüphelenilen hastalar için uygun danışmanlık ve klinik karar verme için yardımcı olabilir. Ayrıca, SGA yenidoğanların prenatal tespiti ile ilgili çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif olması ve örneklem sayısının az olmasıdır. Prospektif ve daha büyük örneklem üzerinde yapılacak çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz

Sonuç olarak, çalışmamız, solunum komplikasyonları ile SGA arasında geç preterm dönemde anlamlı bir ilişki bulunmadığına dair güncel literatürü desteklemektedir. Bununla birlikte, SGA yenidoğanların YYBÜ'ye yatış, hipoglisemi ve beslenme güçlüğü için hala daha yüksek riskleri vardır. Bulgularımız, SGA'nın geç preterm dönemde bile neonatal komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak tanınmasının önemini vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: final data for 2016. Natl Vital Stat Rep. 2018;67(1): 1–55
2. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205 (4): 374.e1–374.e9.
3. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:481e7.
4. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. Am J Obstet Gynecol 2001;184:946e53
5. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. Paediatr Respir Rev. 2013;14 (4):256–262.
6. Dravet-Gounot P, Torchin H, Goffinet F, et al. Bronchopulmonary dysplasia in neonates born to mothers with preeclampsia: impact of small for gestational age. PLoS One. 2018; 13(9):e0204498.
7. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. BMC Pediatr. 2003; 3:13.

8. Giapros V, Drougia A, Krallis N, et al. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(2):153–157.
9. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, et al. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate- for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr.* 2004; 4(1):9.
10. Turitz AL, Gyamfi-Bannerman C. Comparison of respiratory outcomes between preterm small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age infants. *Amer J Perinatol.* 2017; 34(3): 283–288
11. Fishel Bartal M, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Oct 24:1-6
12. Mallick AK, Venkatnarayan K, Thapar RK, Tewari VV, Shaw SC. Morbidity Patterns of Late Preterm Babies Born Small for Gestation. *Indian J Pediatr.* 2019 Jul; 86 (7): 578-583.

Tablo 1. Demografik özellikler			
	SGA (n=73)	AGA (n=275)	P
Anne yaşı (yıl)	30.1 ±6.9	29.7±5.3	0.76
Gestasyonel diyabet	4 (5.5)	24 (8.7)	0.36
Preeklampsi	33 (45.2)	85 (30.9)	0.02
Erken membran rüptürü	8 (11)	19 (6.9)	0.25
Antenatal steroid	43 (58.9)	139 (50.5)	0.20
Klinik korioamnionit	3 (4.1)	5 (1.8)	0.24
Sezaryen doğum	50 (68.5)	141 (51.3)	0.009
Gestasyon yaşı (hafta)	35.4±0.7	35.3±0.7	0.86
Doğum ağırlığı (gram)	1960±221	2677±280	<0.001
Erkek cinsiyet	33 (45.2)	152 (55.3)	0.12
Veriler n (%) ve ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.			

Tablo 2: Neonatal morbiditeler				
	SGA (N=73)	AGA ^a (n=275)	RR (%95 CI)	aRR (%95 CI) ^b
Kompozit solunum morbiditesi	18 (24.7)	80 (29.1)	0.80 (0.44-1.44)	0.71 (0.39-1.30)
Yenidoğanın geçici takipnesi	13 (17.8)	56 (20.4)	0.85 (0.43-1.65)	0.76 (0.38-1.50)
Respiratuar distress sendromu	5 (6.8)	24 (8.7)	0.77 (0.28-2.09)	0.73 (0.26-2.02)
5. dk APGAR < 7	7 (9.6)	12 (4.4)	2.32 (0.88-6.13)	2.10 (0.77-5.75)
Hipoglisemi	17 (23.3)	26 (9.5)	2.91 (1.48-5.72)	3.21 (1.51-6.78)
Beslenme güçlüğü	56 (76.7)	109 (39.6)	5.02 (2.77-9.09)	8.35 (3.92-17.75)
Hiperbilirubinemi	23 (32.9)	47 (17.1)	2.23 (1.24-4.01)	2.17 (1.13-4.17)
Sepsis	3 (4.1)	5 (1.8)	2.31 (0.54-9.92)	2.64 (0.55-12.53)
Parenteral sıvı ihtiyacı	31 (42.5)	54 (19.6)	3.02 (1.74-5.24)	3.97 (1.99-7.93)
Tam oral beslenmeye geçiş süresi (saat)*	96 (24-480)	55.2 (24-336)	-	
Yenidoğan yoğun bakıma yatış	62 (84.9)	108 (39.3)	8.71 (4.39-17.29)	12.10 (5.70-25.55)
Hastane yatış süresi (gün)	15.0±4.2	5.7±4.5	-	-
Neonatal ölüm	1 (1.4)	2 (0.7)	1.91 (0.17-21.20)	-
Veriler n (%) veya ortalama±standart sapma olarak gösterildi.				
^a : Referans grup				
^b : Preeklampsi, sezaryen doğum, gestasyon haftası ve cinsiyete göre ayarlanmış				
*: min-maks				
İstatistiksel anlamlı sonuçlar koyu siyah gösterilmiştir.				

Presentation ID/Sunum No= 408

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kronik İskemik Kalp Hastalığı Öntanısıyla Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arter Görüntülemesi Yapılan Hastaların Koroner Arter Kalsiyum Skoru ile Serum Kalsiyum, Fosfor ve Gama Glutamil Transferaz Düzeylerinin Karşılaştırılması

Dr. İlky GÜLTÜRK¹, Dr. Hayri POLAT²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Özet

Giriş: İskemik kalp hastalığı, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter duvarında oluşan kalsifikasyon, koroner aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Koroner arterlerdeki kalsiyum skoru herhangi bir kardiyak hadise gelişmeden, Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT) ile tespit edilmektedir. Gama Glutamil Transferaz (GGT), glutatyon metabolizması ile ilişkili olarak oksidatif stres için bir biyomarker ve LDL kolesterol oksidasyonu ile sonuçlanan biyokimyasal sürece indirek katkısıyla proaterojenik bir marker olarak göze çarpmaktadır. Serum inorganik fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar ortaya konmuştur. Bulgular: Bu retrospektif çalışmaya hastanemizde kronik iskemik kalp hastalığı ön tanısı ile laboratuvar tetkikleri ÇKBT istemi olan 190 hasta alındı. Ciddi sistemik hastalık, hepatobiliyer hastalık, alkol kullanımı, kronik metabolik kemik hastalığı, paratiroid hastalığı ve GFR 'si < 60 ml/dk olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar koroner arter kalsiyum skorlarının yaşa ve cinse göre değerlendirilmesi ile tespit edilen koroner hadise riskine göre düşük (105), orta (45) ve yüksek (40) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Yaptığımız çalışmada, koroner arter kalsiyum skoru ve bu skora göre belirlenen koroner hadise risk gruplarının, serum GGT ve fosfor değerleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Serum kalsiyum düzeyi ile yapılan değerlendirmede ise anlamlı sonuç bulunamamıştır. Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda koroner arter hastalığını ön görmeye bağımsız risk faktörü olarak görülen GGT ve fosfor düzeylerinin koroner arterlerdeki aterosklerozun göstergesi olan koroner arter kalsiyum skoru ile ilişkisi istatistiksel anlamlı olarak gösterilmiştir. Serum kalsiyum düzeyi ile koroner arter kalsiyum skoru arasında bağlantı gösterilememiştir. Yaptığımız çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde olduğundan kalsiyum düzeyini etkileyecek ilaç kullanım öyküleri ve ek hastalıkları yönünden gerekli bilgiler toplanamamıştır. Çalışmamız aynı zamanda yüksek riskli populasyonlarda, hastaların risk açısından sınıflandırılmasına yardımcı olmak, agresif tedavi yaklaşımları geliştirerek gelecekteki istenmeyen kardiyak ölümleri önlemek amacıyla GGT ve fosfor düzeyleri için yeni referans değerleri belirlenmesi gerekliliğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, koroner arter kalsiyum skoru, fosfor, kalsiyum, ÇKBT

Abstract

Introduction: Coronary artery disease is the leading cause of mortality and morbidity in our country and all over the world. Coronary artery calcification occurs in the wall, is a sure indicator of coronary atherosclerosis. The calcium score of the coronary artery without developing any cardiac events, may be detected by Multi Detector Computed Tomography (MDCT). Gamma-glutamyl transferase (GGT) may be considered a biomarker for oxidative stress and possibly a proatherogenic marker. Serum inorganic phosphorus level is also suggested an independent risk factor for cardiac events. **Methods:** Patients with preliminary diagnosis of chronic ischemic heart disease were taken from our hospital. In total, there are 190 patients. The patients were divided into three groups according to the risk of coronary event which has been identified by coronary artery calcium score, age and gender: low (105), medium (45) and high (40). The correlation between GGT, calcium and phosphorus values has been examined within these three groups. **Results:** In the study, the coronary artery calcium score and the coronary event risk groups determined according to this score were found to be statistically significantly higher when compared with serum GGT and phosphorus values. But, no statistically significant result was found in the evaluation made with the serum calcium level. **Conclusion:** In our study, the relationship between GGT and phosphorus levels, which are considered as risk factors in predicting coronary artery disease, with coronary artery calcium score was shown to be statistically significant. Since our study was in the form of a retrospective file scan, necessary information could not be collected such as; drugs and systemic diseases that might affect calcium levels. This study also suggests constituting new reference values for this high risk population in stratifying patient risk and assessing the aggressiveness of appropriate treatment, with hopes of preventing unnecessary cardiac deaths.

Keywords: Coronary artery disease, coronary artery calcium score, GGT, calcium, phosphorus, MDCT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biridir. Sadece primer risklerin azaltılması stratejisi, kardiyovasküler mortaliteyi gerçek bir şekilde azaltabilmektedir(1). İskemik kalp hastalığının risk faktörleri ilk kez 1948 yılında Framingham Kalp Araştırmasında belirlenilmiş ve daha sonra çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır. Modifiye edilemeyen risk faktörleri arasında: yaş, cinsiyet, aile öyküsünde prematür KAH (birincil erkek akrabada 55 yaşından önce koroner arter hastalığı ve birincil kadın akrabada 65 yaşından önce KAH olması) olması, ırk ve vasküler hastalık öyküsü vardır. Modifiye edilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, santral tipte obezite, sedanter yaşam biçimi ve hiperhomosisteinemi'dir(2). Koroner arter duvarında oluşan kalsifikasyon, koroner aterosklerozun kesin bir göstergesidir(3). Kalsiyum skoru ise koroner arter hastalığını herhangi bir kardiyak hadise gelişmeden önce tespit edebilmektedir. Hastanın mevcut kardiyak durumunu ve gelecekte olabilecek patolojileri (kalp kapak rahatsızlığı, koroner arter hastalığı) gösterir ve hekime bu yönden gerekli bilgileri sağlar. Koroner arter kalsifikasyonu miktarı ve dağılımının saptanması, kardiyovasküler riski önceden belirlemede önemli bir bilgidir. Birçok çalışmada koroner kalsiyum skorunun, asemptomatik hastalarda 3-5 yıl içinde ciddi kardiyak olayların yüksek prediktif değerinde prognostik bir parametresi olduğu saptanmıştır(4). Günümüzde kullanılan çok kesitli BT ile koroner arter kalsifikasyonunu noninvazif, hassas ve güvenli bir şekilde görüntüleyebilmekteyiz (5,6,7).

Serum GGT düzeyi hepatobilyer hastalıklar ve alkol tüketimi konusunda bilgi vermektedir (8,9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ateroskleroz patogeneziinde gama glutamil transferaz aktivitesinin rolü gösterilmiş ve aterom plak formasyonu ile ilişkili oksidatif olaylara katıldığı kanıtlanmıştır (10). Koroner arter plaklarında yapılan patolojik çalışmalarda GGT aktivitesi tespit edilmiştir (11,12). Serum GGT düzeyinin iskemik kalp hastalığı oluşumu için prognostik ve prediktif değerinin olduğu çalışmalarla desteklenmiştir.

Fosfor, vücudumuzda çok sayıda fonksiyonu olan bir mineraldir. Hücre sel sinyal iletimi, enerji üretimi ve transferi, membran transportu, birçok enzimin katalitik aktivitesinde yer alma, kemik mineral formasyonunda bulunma gibi önemli fonksiyonlarının olması nedeni ile vücut fosfor içeriğinin düzenlenmesi önemli bir homeostatik gereksinimdir(13). Yakın dönemde yapılmış çalışmalardaki deneysel ve klinik veriler, yüksek

serum fosfor düzeylerinin vasküler hasar patogenezinde rolü olduğunu belirlemiştir. Birçok klinik araştırmada da; Kronik böbrek hastalığı(KBH) öyküsü olanlarda daha yüksek serum fosfor ve fosfor-kalsiyum bileşimi düzeylerinin koroner ateroskleroz ve koroner kalsifikasyona neden olarak artmış kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15,16).

Çalışmamızda koroner arter hastalığını tespit etmek için iyi bir non-invaziv görüntüleme yöntemi olan Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi ve bu görüntüleme yönteminde hesaplanan koroner arter kalsiyum skoru ve bu skorun yaş ve cinsine göre değerlendirilmesiyle öngörülen koroner hadise riski ile son yıllarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı açısından bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilen serum GGT, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK İSKEMİK KALP HASTALIĞI

2.1.1. Tanım: Kronik iskemik kalp hastalığı(KİKH) en sık koroner arterlerin ateromatöz plakları ile tıkanması sonucu oluşan, myokardın metabolik gereksinimlerini karşılamaya yetecek kan akımının sağlanamaması ile karakterize bir durumdur (17). KİKH etyolojisinin %90'ından fazlasını koroner arter hastalığı ve bunun da %90'ından fazlasını epikardiyal arterlerin aterosklerozu oluşturmaktadır (18). KİKH kararlı anjina pektoris (KAP) dışında, vazospastik anjina, asemptomatik (sessiz) iskemi, iskemik kardiyomyopati gibi klinik durumlarla da karşımıza çıkar. Bunların dışında nadiren koroner arterlerin konjenital anomalileri, myokardiyal köprüleşme, sistemik vaskülitlerle ilişkili koroner arterit, radyasyon kaynaklı koroner hastalık gibi aterosklerotik olmayan nedenlerle de karşımıza çıkabilir (19).

2.1.2. Epidemiyoloji: KİKH ülkeden ülkeye, toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da düşme eğilimindeyken Doğu Avrupa ve Asya'da artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 2.6 ölümün birinden koroner kalp hastalığı sorumludur ve 2004 yılında genel sağlık harcaması 368,4 milyar dolar olup bunun 133,2 milyar dolarlık kısmının KİKH'ye bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde iskemik kalp hastalığı (İKH) ile ilgili olarak yapılan tek ciddi çalışma TEKHARF çalışmasıdır (20). Bu çalışmaya göre ülkemizde 1,6 milyon kalp hastası bulunmaktadır. Yılda 90-100 bin yeni İKH olan olguyla genişlemekte ve yılda 130.000 kişi İKH den kaybedilmektedir. TEKHARF çalışması verilerine göre de ülkemizde meydana gelen ölümlerin en önemli sebebi İKH'dir ve tüm ölümlerin %43'ünden sorumludur (21). Ülkemizde erişkinlerde kalp hastalığı sıklığı bölgelere göre değişim göstermektedir. Karadeniz ve Marmara bölgelerinde en yüksek, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde ise en düşük oranlardadır (21). Ülkemizde koroner kaynaklı ölümler gelişmiş ülkelerle paralellik gösterirken özellikle kadın ölümlerinde Avrupa'nın en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. 45-75 yaşları arasında ülkemizdeki İKH kökenli ölüm oranı Avrupa ülkeleri arasında en yüksek düzeydedir (22).

Kronik İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

AKS için belirgin risk faktörleri mevcuttur. Bunların bazıları (diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hiperlipidemi) düzeltilebilir özelliktedir. Bununla birlikte düzeltilemeyen (yaş, cinsiyet, aile öyküsü) risk faktörleri de bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet ve aile öyküsü: AKS oluşumunda yaş, en güçlü bağımsız risk faktörü belirleyicisidir. Her iki cinsiyette de yaşla birlikte AKS oluşma riski artar. Erkeklerde aynı risk oranı kadınlara göre 10 yıl daha önce başlamaktadır (23). Menopoz sonrası kadınlarda risk artışı belirgin olarak artmaktadır. Aile öyküsü olanlarda da koroner arter hastalığı (KAH) görülme riski belirgin olarak artış göstermektedir. Diyabetes Mellitus (DM) ve obezite ile AKS arasında ilişki vardır. Diyabetik olgularda gelişen akut koroner sendromun prognozunun daha ağır olduğu bilimsel verilerle ortaya konmuştur. AKS'a bağlı ölümler aynı zamanda DM'u olan hastalarda 2-6 kat oranında artmıştır. Fazla kiloların verilmesi, diyabetin uygun ve süreklilik gösteren şekilde tedavisi hastaların prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Hipertansiyon ile KAH arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. İskemik Kalp Hastalığı olan kişilerin en azından yarısında hipertansiyon mevcuttur (24). Hipertansiyonun uygun şekilde tedavi edilmesiyle tüm kardiyovasküler olaylarda azalma olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan büyük çalışmalarda LDL-kolesterol ve total-kolesterol artışının aterogenez artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan primer ve sekonder koruma çalışmalarında lipid düşürücü tedavi ile kalp damar hastalığı ile ilgili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (25). Sistemik enflamasyonun artması aterogenezi hızlandırır ve buna bağlı komplikasyonların oluşumunu artırır. Homosistein, fibrinojen, CRP gibi biyokimyasal belirteçler sistemik

inflamasyonu gösterir. Yaşam tarzı da KAH gelişimini etkilemektedir. Sedarer yaşam, beslenme alışkanlığı bunlardan bazılarını oluşturur. Ayrıca enfeksiyon ajanları da enflamasyon artışına neden olarak aterogenezi hızlandırabilir. Akut koroner sendromu olan hastalarda intrakoroner trombüs olsun ya da olmasın birçok bölgede plak rüptürünün varlığı, enflamasyon ve trombozun çeşitli sistemik belirteçlerinin yüksek seviyeleri ve koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile ilişkilidir (26). Bu hastalarda hiperkolesterolemi ve yüksek fibrinojen seviyelerinin trombotik komplikasyonlara neden olan plak instabilitesine katkı sağladığı bildirilmiştir. Adiponektin, adipoz doku tarafından sentezlenen kollajen benzeri bir plazma proteindir. Adiponektinin endotelial hücrelere direkt etki göstererek anti-aterojenik olarak rol oynadığı gösterilmiştir. Yine yapılan klinik çalışmalarda adiponektin düzeyinin obezite, tip2 diyabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarında düşük olduğu ve ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı tespit edilmiştir(27).

Kronik İskemik Kalp Hastalığı Tanı Yöntemleri

Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri

Öykü ve Fizik Muayene: Tüm hastalıklarda olduğu gibi İKH tanısında da anamnez ile %70-75, fizik muayenenin de katkılarıyla %85-90 tanı koymak mümkündür. KİKH olguları semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik olguların sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber hiç de az olmadığı tahmin edilmektedir. Bunların çoğu genel kontrollerde tesadüfen saptanır(28). Semptomatik olgular göğüs ağrısı dışında kalp yetersizliği ve aritmi ile de başvurulabilirler(29). Kronik myokardiyal iskemisinin tipik belirtisi göğüs ağrısıdır. Ağrı genellikle retrosternal bölgede, duygusal stres, soğuğa maruz kalma veya ağır yemek sonrası ortaya çıkan, göğüste baskı, yanma, ağırlık hissi, sıkıştırma şeklinde tarif edilen, 3-5 dakika süren bir ağrıdır(30). Anjınının başlamasına tipik olarak efor veya myokardın oksijen ihtiyacını arttıran diğer durumlar neden olur. Neden olayın ortadan kaldırılmasıyla anjina hemen geçer veya kısa etkili nitratlar ağrının kesilmesini hızlandırabilir. İskemik kalp hastalığına ikincil anjınının diğer göğüs ağrısı yapan nedenlerden ayırımı tedavi açısından önemlidir. Fizik muayene anjinası olan hastaların koroner arter hastalığı için risk faktörlerini belirlemede ve gizli kardiyak anormalliklerin saptanmasında yararlıdır. Korneal arkus, ksantolezma, ksantoma, retinal arterioller değişiklikler, diyagonal kulak lobu çizgisi, karotis veya diğer periferik damar hastalıkları ile ilgili belirtiler KAH için yüksek risk göstergeleridir. Ayrıca anjina döneminde akciğerlerde yaş raller, S3, S4 veya iskemik mitral yetmezlik ile uyumlu sistolik ufurum ortaya çıkabilir.

Elektrokardiyografi: KAH için ilk basamak testtir. İstirahat elektrokardiyografisi (EKG) olguların yaklaşık % 60'ında normaldir. EKG'nin normal olması göğüs ağrısı nedeni olarak İKH'yi dışlamaz. Normal olmadığında da (örneğin minor ST segment/T dalgası değişiklikleri, atriyoventriküler ileti bozuklukları, supraventriküler veya ventriküler aritmiler) İKH için yeterince özgül değildir. Ancak önceden geçirilmiş ME öyküsü olmasa bile, patolojik Q/QS dalgalarının veya tipik negatif simetrik T dalgaları ve/veya ST segment depresyonunun tespit edilmesi, belirtilerin kuvvetle iskemik kaynaklı olduğunu düşündürür. Anjinal tüm hastalarda 12 derivasyonlu EKG tanı için sınıf I öneridir (31).

Egzersiz Stres Testi: Basit olması ve yüksek maliyet-yarar oranı nedeniyle, KAP şüphesi olan hastaların büyük çoğunluğunda miyokart iskemisi tanısı için tercih edilen test, egzersiz stres testidir (32). Egzersiz EKG testinin duyarlılığı % 48-84 (ort. % 65) ve özgüllüğü % 58-98 (ort. % 70) olup tekrar tıkanmayı değerlendirmede bu testin özgüllüğü çok düşüktür. Bazal EKG'nin bozuk olduğu SV hipertrofisi, ventriküler pacing, sol dal bloku, intraventriküler iletim bozukluğu durumlarında, dijital, depolarizasyon ve iletimi etkileyen ilaçları alanlarda yararı kısıtlıdır. ST segmentinden maksimum tanısal bilgiyi edinmek için egzersiz stres testi, semptom ile sınırlı olmalı ve anti-iskemik ilaçların etkisi olmadan uygulanmalıdır. Tipik anjina ağrısı eşlik ederse, egzersizin erken dönemlerinde meydana gelirse veya toparlanma fazında 5 dakikadan fazla sürerse ve 0,2 mV'den fazla ise egzersize bağlı ST segment depresyonunun KAH için pozitif ongoru değeri artar (33). Test orta derecede İKH olasılığı olan hastalarda önerilir. Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) komplet sağ dal bloku veya < 1 mm dinlenim ST depresyonu olan hastalar dahil yaş, cinsiyet ve semptomlara göre test öncesi orta derecede koroner arter hastalığı olasılığı olan hastalara egzersiz EKG önermektedir (Sınıf I ve kanıt düzeyi B). Vazospastik anjınadan şüphelenilen hastalarda sınıf IIa olarak önerilmektedir.

Holter EKG: Holter monitorizasyonu, egzersiz testinde tanısal ST segment depresyonu gelişmeyen kararlı anjinalı hastaların neredeyse % 10-15'inde miyokart iskemisini ortaya çıkarabilir. Bu durum miyokart iskemisi patogenezinde koroner vazokonstriksiyonun önemli bir rol oynadığı hastalarda oluşabilir (34).

Ekokardiyografi: Düz ekokardiyografi kalbin anatomik yapısını ve fonksiyonunu değerlendirmede girişimsel olmayan basit bir testtir. Kararlı anjina şüphesi olan bir hastada oldukça yararlıdır (35). Bölgesel duvar hareket bozukluğunun İKH sonucu olması siktir. SV fonksiyonu bozulmuş hastalarda birlikte olan SV hipertrofisi ve mitral yetersizliği kotu progresyonun habercisidir. Öte yandan medikal tedavinin izlenmesinde de yardımcıdır. Egzersiz ekokardiyografi standart veya egzersiz EKG testinden sonra ikinci sırada yer alarak, egzersiz miyokart perfüzyon sintigrafisine alternatif olmuştur. Çok damar tutulumu durumunda ve miyokart iskemisi yerleşiminin daha güvenilir şekilde tanınmasında, benzer endikasyon ve avantajlar sağlar (36). Ekokardiyografide İKH tanısı, stres testi ile oluşan geri donuşlu bölgesel SV duvar hareket bozukluklarının belirlenmesine dayanır. Sintigrafiye göre dezavantajları hastaların yaklaşık % 15'inde görüntü kalitesinin yetersiz olması, yorumun kullanıcıya daha fazla bağımlı olması, duyarlılığın daha düşük olması, doğru performans ve yorumlama için özel eğitim gerektirmesi ve bazal SV duvar hareketi bozukluklarında iskemi değerlendirmesinin daha zor olmasıdır (37). Hasta egzersiz yapamıyorsa dobutamin veya arbutamin stres testi uygulanabilir. Dobutaminle bifazik cevap alınır, düşük dozlarda baslangıçta kontraktilite artışı, yüksek dozlarda azalışı, iskemi varlığını gösterir. Ayrıca dobutamin, miyokardın canlılığını belirlemede yararlıdır. Bazı merkezlerde dipiradamollu ve adenozin stres ekokardiyografi testi kullanılmaktadır.

Nükleer Görüntüleme Testleri: Radyonükleer testler miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve pozitron emisyon tomografisinden (PET) oluşmaktadır. MPS, bölgesel miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde güvenilir ve girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. Daralmış koroner arter dalları ile beslenen miyokard bölgelerinde, miyokardın izotop alımında egzersizin tepe noktasında, istirahat göre geri donuşlu bir azalma görülmesi ile miyokard iskemisi tanısı konulmasına olanak verir (38). MPS'de en sık kullanılan görüntüleme ajanları Talyum 201 veya Teknisyum 99m işaretli radyofarmasötiklerdir. Kararlı anjinalı hastanın prognozu hakkında daha yararlı bilgiler sunar. Egzersiz yapamayan, kalp pili olan, sol dal bloklu, preeksitasyonlu, SV hipertrofisi olan, digital kullanan, istirahat EKG' sinde 1 mm'den daha derin ST segment çökmesi olan olgularda ve revaskularizasyon öncesi canlılık testinde kullanılır. Koroner darlığı belirlemede duyarlılık % 75-90 (ort. % 80), özgüllük % 65-90 (ort. % 70) dir (39). Sonuç olarak, egzersiz MPS, İKH'yı belirlemede egzersiz EKG'den daha duyarlıdır, fakat iki testinde özgüllüğünün aynı olduğu görülmüştür. Tek foton emisyonu tomografisi (SPECT) kullanıldığında, duyarlılık % 91'e, özgüllük % 89'a çıkabilir (40). PET miyokardın metabolik olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. İskemik miyokardiyumu belirler ve hiberne miyokart ile miyokart skarını ayırt edebilir. PET aorta, perikart veya kalp kitlesi hakkında yapısal önemli anatomik bilgiler sağlamada yetersiz kalır (39).

Magnetik Rezonans ile Görüntüleme: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile miyokardiyal iskemiye değerlendirmenin yanında, aorta, perikard, kalp içi kitleleri, doğuştan kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, pulmoner arter hastalığı ve miyokard hastalıkları hakkında da bilgi sağlanabilir. Son teknolojiye tek nefes almakla yeterli kalitede görüntüler alınabilmektedir. Koroner arterlerin direkt görüntülenmesi de sağlanabilmektedir. MR anjiyografi ile yapılan çalışmalarda duyarlılığın % 71, özgüllüğün % 82 olduğu tespit edilmiştir. Fakat MRG bilgisayarlı tomografi ile yapılan anjiyografiden daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ayrıca maliyetin yüksekliği, taşınabilir olmaması, kalp pili ve internal kardiyak defibrilatör hastalarda kullanılamaması testin ciddi dezavantajıdır(41).

Bilgisayarlı Tomografi-Elektron Işınlı Tomografi (EBT): Elektron ışınlı tomografi (EBT) EKG eşliğinde yapılan, koroner arter kalsifikasyonlarını belirleyen ve derecelendiren bir testtir. Koroner arter kalsifikasyonlarını değerlendirmede altın standarttır. Kalsiyum skoru total aterosklerotik plak yükü ile doğru orantılıdır ve gelecekteki kardiyak olayları öngördürebilir. İKH'nın ilerlemesinin izlenmesinde de yardımcı bir yöntemdir, ancak lezyondaki darlık hakkında bilgi vermez. Kontrastlı EBT'nin en önemli kullanım alanı baypas sonrası semptomatik hastalarda greftlerin açıklığının değerlendirilmesidir. Stent içi restenozların değerlendirilmesinde metalin görüntü kalitesini bozması nedeniyle uygun bir yöntem değildir. Konjenital kalp hastalıkları ve koroner arter anomalilerinin değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Yüksek negatif öngördürücü değerleri nedeni ile İKH olasılığı düşük olan hastalarda, tıkaçıcı koroner arter hastalığını dışlayabilir. Ciddi aritmisi olanlarda ve obezlerde iyi bir yöntem değildir (41,42). Çok kesitli BT kontrast maddenin periferik enjeksiyonu ile koroner darlığın girişimsel olmayan yöntemlerle saptanmasında cazip bir yöntemdir. Pozitif ve negatif yeniden biçimlenmeyi göstermesi, plak hassasiyeti hakkında bilgi vermesi, plak içi kalsiyum ve yumuşak doku yükünü vermesi avantajlarıdır. Ayrıca koroner anomalide altın standarttır. Stenti olan hastalarda lumeni net değerlendirememesi, baypaslı hastalarda koroner anastomoz yerini iyi

gösterememesi, transvalvuler akım ve basınç gradientlerini iyi göstermemesi dezavantajlarıdır. Ventrikül fonksiyonlarını belirlemede yeri sınırlıdır. Kardiyak kitleyi belirlemede ekokardiyografi ve MR kadar iyi değildir. Kısa surede çekilebiliyor olması bir avantaj gibi gözükse de konvansiyonel koroner anjiyografiye göre 2-3 kat daha yüksek radyasyon verilmesi istenmeyen özelliklerinden biridir (43).

Girişimsel Tanı Yöntemleri

Koroner Anjiyografi: Koroner arter anatomisinin belirlenmesinde altın standart tanı yöntemidir. Ayrıca prognoz ve tedavi stratejisi hakkında önemli bilgiler sağlar. Klinik muayene ve daha önceden tanımlanan girişimsel olmayan tetkikler KAH tanısı koymada son derecede değerlidir. Ancak, şu an için, kesin KAH tanısı ve anatomik ciddiyetin net değerlendirilmesi kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi (KAG) ile sağlanır. Koroner anjiyografiye yönlendirilen kronik KAP hastalarında sırasıyla % 25 oranında tek, çift veya uç damar hastalığı görülmektedir. % 5–10 hastada sol ana koroner arterde tıkanıklık mevcuttur ve yaklaşık % 15’inde kritik tıkanıklık görülmez. KAG ile lezyonların derecesi belirlenmekte fakat plak kararlılığı hakkında bilgi verilememektedir. Akut ME’li hastaların 2/3’ünde % 50’den daha az darlık oluşturan plaklarda ruptur sonucu enfarktüs geliştiği gözlenmiştir. Koroner anjiyografi, perkutan koroner girişim (PKG) ya da koroner arter by-pass grefti (KABG) ile revaskularizasyon, sadece medikal tedavi ile yüksek istenmeyen olay gelişme riski varsa gerekli bir adımdır. Bu nedenle ACC/AHA kılavuzları ani ölüm atağından sağ kalan anjinal hastalarda tanı için KAG’yi desteklemektedir. ACC/AHA kılavuzlarında KAG’ye ilerleme kararı semptomatik durum ve klinik veriler ile girişimsel olmayan test sonuçlarına göre şekillendirilmiş risk sınıflamasına göre verilmelidir. Kılavuzlar girişimsel olmayan bulguları yüksek (>% 3), orta (% 1-3), ve düşük (<%1) ongoru olarak tanımlamaktadır (44).

Intravasküler Ultrasonografi: Koroner arter enine kesitlerinin görünümüne olanak sağlar. Plak skoru, arterin çapı, darlık derecesi, bulanık (hazy) bölgenin durumu, kalsiyum ve lipid içeriği ve plağın kararlı ve kararsız yapısı hakkında önemli bilgilerle tedavinin şeklini belirler. Ancak kararlı anjinası olan hastalarda rutin uygulanan bir yöntem değildir. Darlık derecesi % 50-70 olan ara lezyonlarda kullanılabilir (45).

Intrakoroner Anjiyoskopi: Koroner lümen anatomisi, plaklar ve trombus hakkında bilgi veren, pahalı ve pratik olmayan bir yöntemdir. Değerlendirmek için ucunda balonla kan akımını kesmek gerekeceği için yüksek riskli bir yöntemdir. Kararlı anjinal hastalarda pek kullanılmaz

Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR): Darlığın fonksiyonel önemini tespit etmek için intrakoroner doppler ultrasonografi ile koroner kan akımının ölçümleri ve darlıktaki basınç gradientinin direkt ölçümleri yapılabilmektedir. Bu işlem bir rehber tel ucuna monte edilen küçük bir alıcı ile sağlanabilmektedir. Normal bir arterde proksimal/distal akım hız oranı normalde eşit olup 1 kabul edilmelidir. Koroner akım rezervi intrakoroner nitroglicerine verildikten sonra adenozin ile koroner akımdaki artışı saptamak için uygulanmaktadır. FFR 0.80’den düşükse darlık kritik sayılmaktadır (46).

Kronik İskemik Kalp Hastalığında Tedavi

KİKH tedavisi farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi, revaskularizasyon tedavileri, refrakter olgularda alternatif tedavi yöntemleri ve gen tedavisi, anjiyogenezis ve kök hücre tedavileri şeklinde sınıflandırılabilir.

VASKÜLER KALSİFİKASYON

Vasküler kalsifikasyon, arteriyel duvarda kemiktekine benzer biyoapatit formunda kalsiyum fosfat depolanması şeklinde tanımlanabilir (47). Üremik hastalarda (son dönem böbrek yetmezliği gibi) sistemik kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki bozukluklara bağlı kardiyak, vasküler ve diğer yumuşak dokularda görülen patolojik kalsifikasyon tipine Metastatik kalsifikasyon ” , kalsiyum fosfor imbalansı olmaksızın hasarlanmış dokularda oluşan (Nekrotik dokular,aterosklerotik plaklar gibi) patolojik kalsifikasyon tipine ise Distrofik kalsifikasyon ” adı verilmektedir. Vasküler kalsifikasyon özellikle son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda kardiyovasküler hastalığın mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir (48).

Vasküler kalsifikasyon damar duvarında iki tabakada oluşabilir: İntima ve medya. Bu iki kalsifikasyon alanı farklı antitelerdir. İntimal kalsifikasyonlar, aterosklerotik plağın içinde oluşan dağınık yama tarzında depolanmalar olarak görülürler. İntimal kalsifikasyon yayılcı karakterdedir ve aterosklerotik tıkaçıcı lezyonlardan sorumludur. Aksine, medial kalsifikasyonlar intimal kalsifikasyondan bağımsız olarak oluşabilir ve elastin fiberlerle ilişkili olarak çizgisel devamlı depolanmalar olarak görülürler (48). Medial

kalsifikasyonda öncelikle aorta, ardından perifer damarlara doğru tutulum genişler. Son dönem böbrek yetmezliğinde vasküler kalsifikasyon önce düz kas hücrelerinin olduğu media tabakasında, sonrasında aterosklerotik plakların bulunduğu intima tabakasında gözlenir.

Geniş elastik damarlarda (özellikle aorta), kalsifikasyonunun zararlı hemodinamik sonuçları olduğu öne sürülmektedir. Bu etkiler artmış arteriyel sertlik (stiffness) ile ilişkilidir ve bu da artmış aortik atım dalga hızı ile sonuçlanır ve periferde doğru ilerleyen bir arteriyel basınç dalgası başlatır. Damarlarda esneklik kaybının olduğu durumlarda, yüksek dirençli arteriollerde dalga yansımaları oluşur. Arterler sertleştiğinde nabız dalga hızı artar, erken yansıyan dalgalar diyastolik kan basınçından ziyade sistolik kan basınçını artırır. Bu durum sol ventrikül iş yükünde artış, sol ventrikül hipertrofisi, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve subendokardiyal iskemi ile sonuçlanır. Bu etkiler kalsifikasyon miktarı ile orantılıdır (49).

Vasküler kalsifikasyon oluşum mekanizmaları

Vasküler kalsifikasyonun birbirine bağlı birçok özel mekanizmalarla aktif olarak düzenlendiği düşünülmektedir. Yapılmış birçok çalışma yüksek serum Ca ve Pi konsantrasyonunun vasküler kalsifikasyonu önemli derecede arttırdığını öne sürmektedir. Özellikle hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcısı (Sevelamer) ile yapılan güncel çalışmalar, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılarla karşılaştırıldığında torasik aorta ve koroner arterlerdeki vasküler kalsifikasyonu önemli derecede azalttığını göstermektedir (50). Diyaliz hastalarında Ca- Pi dengesizliği ile kardiyovasküler hastalık nedenli mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Yapılan analizlerde, CaxP ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. CaxP, 70-75 mg²/dL² arasında olduğunda ölüm riski 1,5 kat, 80 mg²/dL² nin üzerinde olduğunda ise 1,8 kat artmaktadır (51).

İn vitro çalışmalarda, insan vasküler düz kas hücresi (VSMCs) yüksek inorganik fosfat (Pi) düzeylerine maruz bırakıldığında, ekstrasellüler matriksle ilişkili bir Ca-PO₄ çöküntüsü oluşur. Artmış hücre dışı Ca düzeyi de benzer etkilere sahiptir. İnsan VSMCs, yüksek Ca ve Pi içeren solüsyonlarda bekletildiğinde kalsifikasyon üzerine etkilerinin sinerjik olduğu görülmüştür (52,53). Bu sürecin bir Na-PO₄ (NPC, sodyum bağımlı fosfat kotransport) taşıyıcı antagonisti olan Fosfonoforik asit ile inhibe edilmesi, kalsifikasyonun fosfatın hücre içine alınımına bağlı aktif bir süreç olduğunu düşündürmektedir (54). Artmış hücre içi Pi, kalsifikasyonu core binding factor 1 (Cbfa-1) aracılığıyla uyarılmaktadır. Cbfa-1 osteogenezin asıl transkripsiyonel düzenleyicisidir (52,53). VSMCs ve osteoblastlar mezenkimal prekürsörlerden gelişirler ve Cbfa-1' in osteogenetik farklılaşma ve kalsifikasyonda etkili olduğu ve osteopontin, osteokalsin ve kemik matriks proteinlerinin salınımına yol açtığı düşünülmektedir.

Vasküler kalsifikasyonun tek sorumlusu hiperfosfatemi değildir. Vasküler düz kas hücrelerinin osteoblastik transformasyondan ve kemik matriks proteinlerinin salınımından sorumlu bazı ilave faktörlerde tanımlanmıştır. (Okside LDL, TNF α , fibronektin, TGF-1 α , kalsitriyol, kollajen 1 gibi) Aynı zamanda damar duvarında hücre ölümü ve apoptoz da kalsiyum ve fosfora hücre geçirgenliğini artırarak kalsifikasyonu başlatabilir. (Distrofik kalsifikasyon) Hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu da hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar oluşturmak yolu ile kalsifikasyon sürecine katkıda bulunabilir.

Çeşitli çalışmalar üremik hastaların serumlarında prekalsifik faktörlerin var olduğunu öne sürmektedir. Üremik serumun in vitro sığır VSMCs de kalsifikasyonu arttırdığı görülmüştür (54). Bu prekalsifik faktörlerden biri kemik morfogenetik protein 2 (BMP-2) dir. BMP2 mezenkimal stemcell hücrelerinde potent osteogenetik farklılaşma faktörüdür. Kalsifiye insan arterlerinde BMP2 ekspresyonu saptanmıştır.

Üremik serumda BMP2 düzeyi normal serumdakinden iki katı fazla saptanmıştır (55). Serum lipitleri bir diğer olası vasküler kalsifikasyon uyarıcısıdır. Üremik hastalarda sıklıkla LDL düzeyi yükselmiştir ve üremik stres okside LDL konsantrasyonunun artışı ile sonuçlanır ki bu da oldukça reaktiftir ve aterosklerotik özelliğe sahiptir. Asetilize LDL' nin in vitro VSMCs'de osteogenetik farklılaşmayı geliştirerek kalsifikasyonu uyardığı gösterilmiştir (56).

GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ

Gama glutamil transferaz (Gama glutamil transpeptidaz) (GGT) eritrositler dışında tüm hücre membranlarında (Karaciğer, safra kanalı epitelyum hücreleri, böbrek proksimal tübül epitel hücreleri, pankreas, kalp, beyin, akciğer, prostat gibi) bulunan bir enzimdir (57). GGT glikoprotein yapıda olup,

molekül ağırlığı 68,000 daltondur. Gama glutamil gruplarını gama glutamil peptidlerden diğer peptidlere taşır. GGT aynı zamanda hücreler için önemli bir antioksidan ajan olan glutatyon'un hem kullanımında hem de yıkımında rol oynamaktadır. Çocuklarda GGT düzeyi bir yaşına kadar çok yüksektir, dört yaşından sonra normal erişkin düzeylerine benzemektedir. 60 yaşın üzerinde tekrar artış gösterir. Karaciğer hastalıklarının tanısında duyarlı olup özgülüğü düşüktür. GGT özellikle alkole bağlı karaciğer hasarının ve hepatobiliyer disfonksiyonun önemli bir göstergesidir (8,9). Alkol alan kişilerde alkol kullanımını bırakmayı takip eden yaklaşık 3-4 hafta sonra serum GGT düzeyi düşer; düşmez ise karaciğer patolojisi gelişmiştir veya gizli alkol kullanımı söz konusudur. Kolestazda da GGT biriken safra asitlerinin deterjan etkisi ile hücre zarından serbest hale gelir. Seruma göre safrada GGT miktarı 100 kat fazladır.

ÇKBT İLE KORONER ARTERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KALSİYUM SKORU

Akut koroner sendromların çoğunun kritik darlığa yol açmayan aterosklerotik plakların yırtılması sonucu geliştiği bilinmektedir(58). Bu nedenle, KAH nin erken tanınması, hem ilerlemesinin hem de komplikasyonların engellenebilmesi açısından büyük önem taşır. Kalbin sürekli hareketi, statik görüntülenmesini teknik olarak zorlaştıran bir faktördür. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi yöntemler kardiyovasküler görüntülemeye değerli bilgi sağlama konusunda büyük potansiyele sahiptir (58). Elektron ışınli (beam) tomografi (EBT), çok kesitli bilgisayarlı tomografi (CKBT), EKG ile senkronize görüntüleme ve rekonstruksiyon yöntemlerinin geliştirilmesi girişimsel olmayan koroner görüntülemeye olanak sağlamıştır. Bu görüntüleme yöntemleri daha hızlı volüm taraması yapabilmekte, yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlük sağlamaktadır(59). Kesit elde etme hızı, hasta için nefes tutma süresini ve inceleme zamanını kısaltırken vasküler görüntüleme için gerekli kontrast madde miktarını da azaltmıştır (60). Kesit sayısının 16 ve 64'e yükseltilmesi CKBT'de submilimetrik çözünürlüğe olanak sağlamıştır. Kontrastlı CKBT anjiyografi ile kalbin, submilimetrik uzaysal çözünürlük ve çift tüp-çift dedektörlü CKBT cihazlarının geliştirilmesiyle 83 msn'ye dek inen zamansal çözünürlük ile araştırılabilmesi, miyokard ve koroner arterlerin yüksek çözünürlükle morfolojik değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır.

Çok kesitli BT ile, koroner kalsifikasyonların ölçümü yanı sıra koroner lümenin, damar duvarının ve plak morfolojisinin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Bu da, akut koroner sendroma neden olabileceği olasılığı kalsifik plaklara göre daha yüksek olan yırtılabilir (vulnerable) plakların görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Çok kesitli BT aterosklerozun invaziv olmayan görüntülenmesinde giderek daha sık başvurulan yöntem olmaktadır. Koroner BT çalışmalarının büyük bölümü EBT ile gerçekleştirilmiş olsa da, teknolojik gelişmeler CKBT'nin de koroner görüntülemeye kullanılmaya başlamasına neden olmuştur. Çok kesitli BT'lerde her bir rotasyonda eşzamanlı birçok kesit elde etmek mümkündür. Bu sistemler yüksek temporal ve uzaysal çözünürlükte iki ve üçboyutlu görüntülemeye olanak sağlamaktadır (61). Çok kesitli BT'nin kalp görüntülenmesinde başarılı kullanımı, uygun görüntüleme teknikleri ile rekonstruksiyon yöntemlerinin uygulanmasına ve yöntemin kısıtlılıklarının uygulayıcılar tarafından bilinmesine bağlıdır (62).

Kalsiyum skorlama

Koroner ateroskleroz varlığının araştırılmasında duyarlılığı yüksek invaziv olmayan bir yöntemdir (63). İnceleme kontrast madde kullanılmadan 5 saniye gibi kısa bir sürede tamamlanır. Damar duvarındaki kalsiyum, yüksek atenuasyonu nedeniyle hemen tanınır. Kalsiyum skorlama için eşik değer 90-130 HU'dur. Skorlama Agatston skorlama sistemine göre yapılır. Koroner kalsifikasyonun yokluğu, ateroskleroz ve stenotik koroner arter hastalığı olmaması lehine oldukça yüksek negatif öngördürücü değere sahiptir (64,65). Koroner kalsifikasyonun varlığı ve derecesi ile stenotik hastalığın yeri ve derecesi arasındaki ilişki konusunda araştırmalar yapılmıştır (66); ayrıca, kararsız angina, miyokard infarktusu, revaskularizasyon ihtiyacı ve koroner ölüm gibi durumlar için yüksek riskli hasta grubunu belirlemedeki rolü araştırılmıştır (67). Yaş ve cinsiyet faktorlerinin de koroner arter kalsifikasyon miktarı üzerine etkileri araştırılmıştır (68). Meta-analizlerde, asemptomatik hastalarda saptanan koroner kalsifikasyonların yalnızca major kardiyak olaylarda hafif artmış riske yol açtığı sonucuna varılmıştır (69,70). Kardiyak kateterizasyonla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, koroner kalsiyum skorlama ölçümlerinin koroner arter stenozunu öngörmedeki rolünün orta derecede olduğu bulunmuştur.

Kalsiyum skorunun sıfır olması anlamlı koroner arter hastalığı riskini %95 oranında dışlayabilmektedir. Koroner arter kalsifikasyon varlığı ve miktarı kalsifiye olan ve olmayan plak yükü hakkında ve kırılan plak

miktarı hakkında bir gösterge olarak düşünülebilir. Koroner arter kalsifikasyonunun derecesi bir risk faktörü olarak kontrol edilebilir ve gelecekte geleneksel Framingham risk sınıflandırması şemasına girebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine Haziran 2007- Ocak 2013 yılları arasında başvuran kronik iskemik kalp hastalığı on tanısıyla CKBT ile koroner arter görüntülenmesi istemi yapılmış hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgilerinden GGT,kalsiyum, fosfor değerleri alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet bilgileri alındı. Koroner anjio bt raporları incelendi, mevcut raporlardan hastaların CACS (koroner arter kalsiyum skoru), plak volumu ve bu bilgilerin yaş ve cinse göre değerlendirilmesi ile oluşturan tabloya göre elde edilen koroner hadise riskine dair parametreler alındı.

Yaşı 35-70 arasında olmayan, bilinen koroner arter by-pass cerrahisi geciren veya koroner arterlere stent takılmış olan hastalar, koroner arter kalsiyum skorlarına göre kardiyovasküler hastalık riskleri hesaplanmadığından dolayı çalışmaya alınmamışlardır. Hastaların CACS hesaplama tekniği ve risk tablosu aşağıda belirtilmiştir.

TEKNİK: 16 dedektorlu MDCT ile EKG ile senkronize 1mm kesit kalınlığı, 0,75 mm kolimasyon ve 0,5 mm rekonstruksiyon aralığı ile kontrastsız volumetrik aksiyel kesitler alınmıştır. Kalsiyum skorlaması sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sirkümfleks arter, sağ ana koroner arterde “Siemens Kalsiyum Scorlama Software” kullanılarak Aganston skorlamasına göre değerlendirilmiştir.

Tablo 1: Yaş ve cinsiyete göre risk tayini

ERKEK

SKOR	Yaş <40	40-50	50-60	60-70+
0	D	D	D	D
1-10	O	D	D	D
11-100	O-Y	O	O	O
101-400	Y	Y	O-Y	O
>400	Y	Y	Y	Y

KADIN

Yaş <50	50-60	60-70	>70
D	D	D	D
O	D	D	D
O-Y	O	O	D
Y	Y	O-Y	O
Y	Y	Y	Y

Damar tıkanıklığı ve kalp krizi riski : D-düşük risk, O-orta derece risk, Y-Yüksek risk

Çalışmaya alınan hastaların temel olarak cacs ve koroner hadise riski ile GGT, kalsiyum ve fosfor değerlerinin ilişkisi değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler parametrik test koşulu

sağlanmadığından Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Bağımsız iki grupta karşılaştırılan sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız ikiden çok grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Tukey testi ile, nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değişkeni belirleyen faktörler Lineer Regresyon Analizi Backward Metot ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kronik iskemik kalp hastalığı ön tanısıyla çok kesitli BT ile koroner arter görüntülemesi yapılan 104 erkek, 86 kadın toplam 190 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $53,6\pm 9,0$ yılı. Değerlendirilen plak volümü ortalaması $126,1\pm 296,2$, CACS ortalaması $139,5\pm 358,2$ 'ydi. Koroner olay riskleri %54,2 düşük, %1,1 hafif, %13,2 hafif-orta, %10,5 orta, %10,5 orta yüksek, %10,5 yüksek değerlendirildi. Değerlendirme sonuçlarına göre hastaların %55,3'ü düşük koroner risk, %23,2'si orta, %21,6 yüksek koroner riskti. GGT ortalamaları $42,8\pm 53,6$, kalsiyum $9,5\pm 0,6$, fosfor $3,7\pm 0,6$, CAXP $34,8\pm 6,5$ 'di.

Tablo 2: Tüm bulgular

Yaş Ort.±SD (min-maks)		53,6±9,0 (35-70)
Cinsiyet n (%)	Erkek	104 (54,7)
	Kadın	86 (45,3)
Plak volümü Ort.±SD (min-maks)		126,1±296,2 (0-2780)
CACS Ort.±SD (min-maks)		139,5±358,2 (0-3569)
Koroner olay risk n (%)	Düşük	103 (54,2)
	Hafif	2 (1,1)
	Hafif-orta	25 (13,2)
	Orta	20 (10,5)
	Orta-yüksek	20 (10,5)
	Yüksek	20 (10,5)
Koroner olay risk n (%)	Düşük	105 (55,3)
	Orta	44 (23,2)
	Yüksek	41 (21,6)
GGT Ort.±SD (min-maks)		42,8±53,6 (6-559)
Kalsiyum Ort.±SD (min-maks)		9,5±0,6 (4,7-10,6)
Fosfor Ort.±SD (min-maks)		3,7±0,6 (2-5,3)
KalsiyumX Fosfor Ort.±SD (min-maks)		34,8±6,5 (20-50,5)

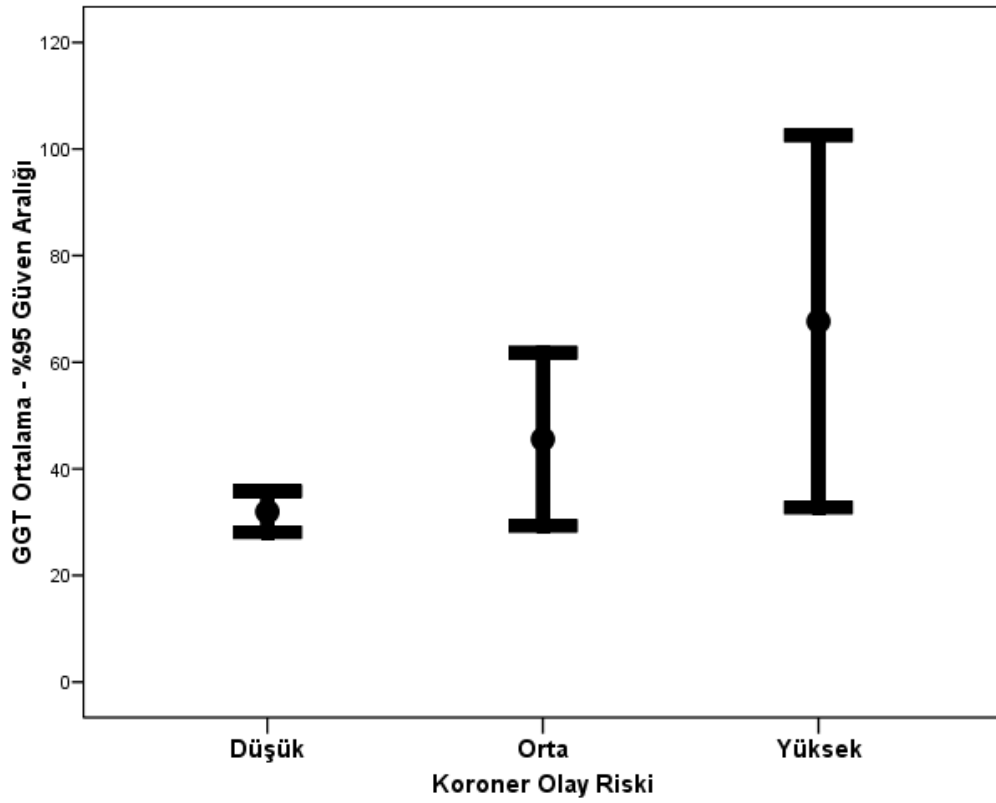
Koroner olay risk gruplarında yaş ortalamalarında, GGT, Ca, P, CaXP ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$ $p=0,029$ $p=0,008$ $p<0,001$ $p<0,001$). Gruplar arasındaki fark yaş, P, CaXP ortalamaları koroner olay riski yüksek olan grupta düşük ve orta gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Koroner olay riski düşük ve orta olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. GGT ortalaması sadece yüksek grupta düşük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grupların cinsiyet oranlarında ve Ca ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3: Koroner olay riski-1

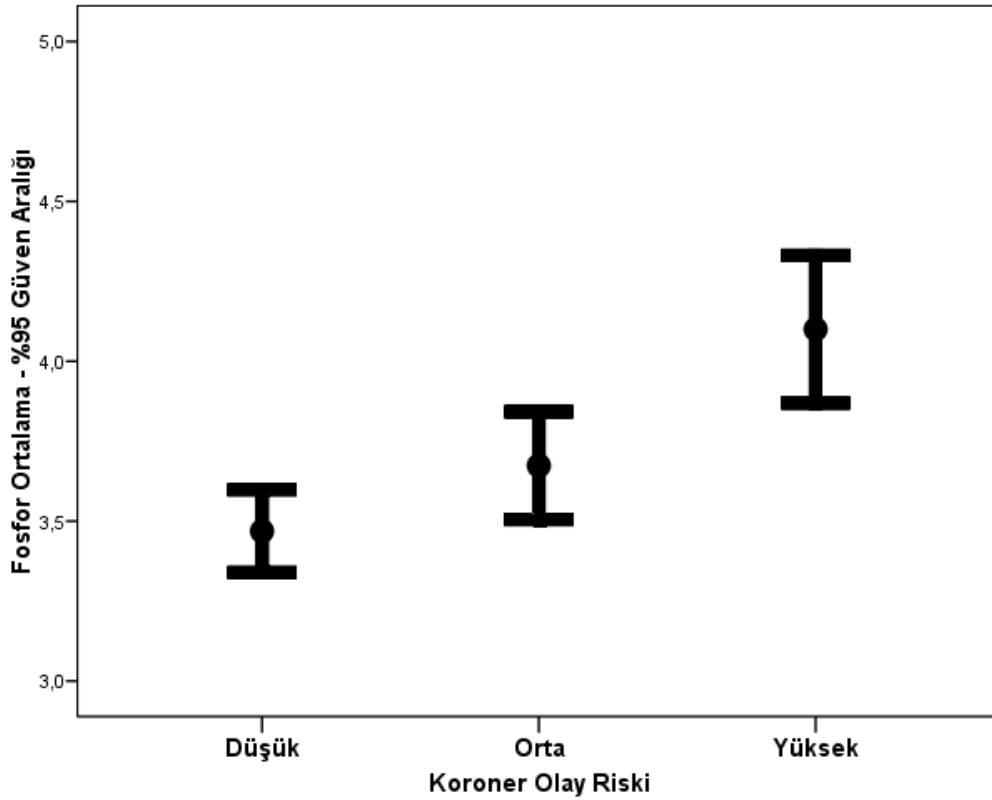
	Koroner olay riski			p
	Düşük	Orta	Yüksek	
Yaş Ort.±SD (min-maks)	51,2±9,0 (35-68)	54,7±7,8 (36-69)	58,8±8,1 (41-70)	<0,001
Cinsiyet (%)	Erkek	27 (61,4)	24 (58,5)	0,409
	Kadınlardan	52 (49,5)	17 (38,6)	
GGT Ort.±SD (min-maks)	32,0±17,7 (6-124)	45,6±49,4 (9-279)	67,7±96,8 (13-559)	0,008
CA Ort.±SD (min-maks)	9,4±0,7 (4,7-10,6)	9,6±0,3 (9-10,4)	9,7±0,4 (9,1-10,6)	0,069
P Ort.±SD (min-maks)	3,5±0,6 (2-5,3)	3,7±0,5 (2,8-4,9)	4,1±0,6 (2,8-5,2)	<0,001
CAxP Ort.±SD (min-maks)	32,7±6,0 (20-48,8)	35,2±5,5 (26,9-47,0)	39,7±6,3 (28,5-50,5)	<0,001

Tablo 4: Koroner olay riski-2

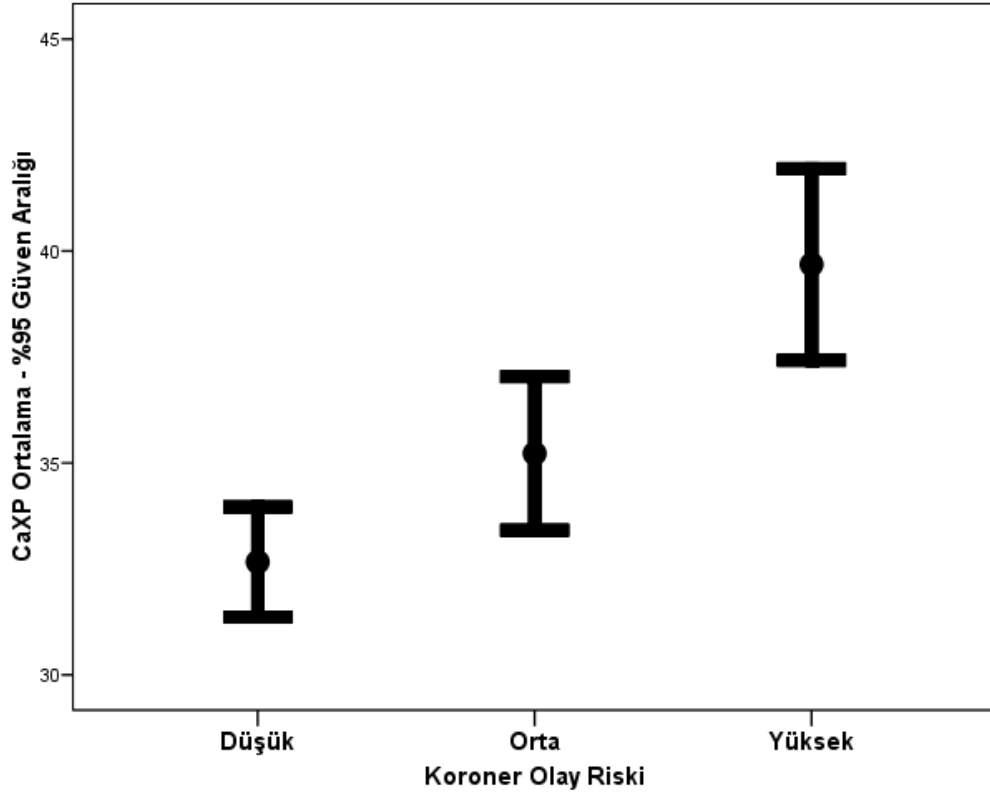
	Koroner olay risk		
	Düşük vs. Orta	Düşük vs. Yüksek	Orta vs. Yüksek
Yaş	0,020	<0,001	0,011
GGT	0,166	0,002	0,114
P	0,045	<0,001	0,004
CAxP	0,073	<0,001	0,006



Şekil 1: GGT düzeylerine göre koroner olay riski



Şekil 2:Fosfor düzeylerine koroner olay riski



Şekil 3: CaXP düzeylerine göre koroner olay riski

Koroner arter kalsiyum skorunu belirleyen faktörleri incelemek için oluşturulan modelde çok değişkenli Linear Regresyon analizi Backward Metot ile CaXP, yaş, cinsiyet en anlamlı faktörler olarak saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,002$ $p = 0,024$).

Tablo 5: Koroner arter kalsiyum skorunu belirleyen faktörler

	B	Beta	p
Sabit	-695,031		
CAxP	17,479	0,316	<0,001
Yaş	10,164	0,253	0,002
Cinsiyet	-129,200	-0,180	0,024

TARTIŞMA

Günümüze kadar serum GGT aktivitesinin uzun dönemde metabolik sendrom gelişimi, kardiyovasküler hastalık gelişimi ve mortalitesi ile ilişkisini araştıran uzun dönem takipleri içeren çok sayıda çalışma yapılmıştır. GGT' nin uzun dönemde kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığı olasılığının belirteci olarak değer taşıdığı, referans aralığındaki ılımlı yükselmelerin, olasılığın anlamlı biçimde yükseldiğini yansıttığı çalışmalarla belirlenmiştir. Ayrıca koroner kalp hastalığı nedeni ile takipli hastalarda da GGT aktivitesinin uzun dönemde prognostik değerinin olduğu da çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda ise serum GGT düzeyinin iskemik kalp hastalığını öngörmeye bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

1990 yılında ilk olarak İskandinavya'da Tromsø çalışmasında GGT' nin her iki cinsiyet için toplumsal dağılımı, alkol kullanımı, trigliserid ve total kolesterol düzeyleri, vücut kitle indeksi, kan basıncı, kalp hızı ve analjezik kullanımı ile ilişkisi tanımlanmıştır (71). 1993 yılında ise Conigrave ve ark. laboratuvar test sonuçları kullanılarak alkol kullanımının organizmadaki hasarının tespiti üzerine çalışmalar yaparken beklenmedik bir şekilde serum GGT düzeylerindeki artışın kardiyak mortalite ile ilişkisini tanımlamışlardır

(72). Son yıllarda yapılan araştırmalarla, GGT' nin kardiyovasküler hastalığı öngörmeye kullanılabilecek yararlı ve dikkate değer bir belirteç olduğu desteklenmiştir.

Kazemi ve arkadaşlarının 2007 yılında bildirilen çalışmalarında, 283,438 hasta 12 yıl boyunca takip edilmiş serum GGT düzeylerinin, tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkisi incelenmiştir. Her iki cinsiyette de serum GGT düzeylerinin normal referans aralığının alt sınırı üzerindeki değerlerinin (kadınlarda ≥ 9 U/L, erkeklerde ≥ 14 U/L) tüm nedenlere bağlı mortalite, kanserle ilişkili mortalite, kanserle ilişkili olmayan mortalite, hepatobiliyer nedenlere bağlı mortalite ve vasküler nedenli (serebrovasküler ve iskemik kalp hst.) mortaliteyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Normal referans aralığındaki yüksek serum GGT düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalite için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(73).

Lee DS ve arkadaşlarının, 3451 Framingham Offspring Çalışması katılımcısını içeren prospektif olarak ortalama 19 yıllık takipli çalışmasında serum GGT düzeyleri ile yeni gelişen kardiyovasküler olay ve mortalite, yeni gelişen metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Serum GGT aktivitesinin vücut kitle indeksi, kan basıncı, LDL kolesterol, trigliserid ve kan glukozu düzeyi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek GGT aktivitesi ile metabolik sendrom, kardiyovasküler olay gelişimi ve kardiyovasküler mortalite riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışma bulguları GGT aktivitesinin, metabolik ve kardiyovasküler riski öngörmeye önemli bir markır olduğunu destekler niteliktedir (74).

Strasak ve arkadaşlarının, 76,113 Avusturya'lı erişkin katılımcıyı kapsayan toplum bazlı kohort çalışmasında serum GGT düzeylerindeki 6,9 yıllık takip boyunca meydana gelen değişikliklerin oluşabilecek kardiyovasküler mortalite ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Normal referans aralığındaki serum GGT düzeylerinin takip boyunca yükselen değerlerinin (7yıllık değişim $>9,2$ U/L) kardiyovasküler mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir(75).

Onat ve arkadaşlarının, "TEKHARF" çalışmasının eski ve yeni kohortundan 868 erişkin katılımcıyı içeren çalışmasında serum GGT düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalığı ile ilişkisini incelenmiştir. Serum GGT aktivitesi ile en güçlü korelasyonların kanda ürik asit, açlık trigliserid ve insülin düzeyleri, kompleman C3, bel çevresi ile ortaya çıkması, bu enzimin metabolik sendrom ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Çalışmanın örneklerinde GGT ile metabolik sendrom' un bir ögesi olan HDL kolesterol arasında ilişki saptanmamıştır, kan basıncı ve glukoz intoleransı arasında yalnız kadında bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca vücut kitle indeksi, total kolesterol ve sedanter hayat ile GGT arasında her iki cinsiyette de anlamlı ilişki bulunmuştur. Koroner kalp hastalığı olasılığı için GGT'nin optimal sınır değerleri araştırılarak, erkek ve kadında sırasıyla 50 U/L ve 35 U/L seçilmiş ve sınırın altındaki bireylere kıyasla üstündeki katılımcılarda yaş, cinsiyet ve alkol kullanımından bağımsız olarak KKH olasılığının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Yetişkinlerimizde serum GGT aktivitesinin topluma dayalı olarak ilk kez incelendiği bu çalışmada, GGT enziminin metabolik sendrom ve unsurlarıyla çok yakın ilişki içinde olduğu doğrulanmıştır. GGT' nin koroner kalp hastalığı olasılığının belirteci olarak da değer taşıdığı, aktivitede ılımlı yükselmelerin, olasılığın anlamlı biçimde yükseldiğini yansıttığı sonucuna varılmıştır (174). Yine Onat ve ark. 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında da diabetik olmayan erişkinlerde serum GGT aktivitesindeki artışın takiplerde metabolik sendrom ve koroner kalp hastalığı gelişimiyle anlamlı olarak birlikte olduğu ve Türk erişkinlerde bel çevresindeki artışla güçlü bir birlikteliği olduğunu göstermişlerdir (76). Biz olgularımızda vücut kitle indeksi, bel çevresi gibi parametrelerin serum GGT aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmedik.

Gamma-glutamil transferaz (GGT), yaklaşık 30 yıl öncesine dayanan bir geçmişten beri, hepatik inflamasyonun, alkol alımının, yağlı karaciğer hastalılığının ve hepatitin duyarlı bir göstergesi olarak kullanılan önemli bir enzimdir. AST, ALT ve ALP'a benzer şekilde hepatik enzimler sınıfı içinde yer almaktadır. GGT sadece karaciğerde bulunmaz, böbrek, akciğer, pankreas, "vasküler endotelyum" ve dolaşımda α ve β lipoproteinlere bağlı olarak bulunabilmektedir. GGT, hepatik hücre inflamasyonunun, obezitede gözleendiği üzere hepatik intraselüler trigliserid birikiminin, nonalkolik yağlı karaciğer hastalılığının(NAYKH), insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus ve insülin direncinin duyarlı bir belirtecidir (77,78).

GGT, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerin yanında yeni bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. GGT aktivitesinin normal referans aralığındaki yüksek değerlerinin metabolik sendrom için güçlü bağımsız bir belirteç, uzun vadede kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız bir risk faktörü, koroner

kalp hastalığında prognostik bir değeri olduğu ve bütün mortalite nedenleriyle bağımsız bir korelasyon gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda gözlenmiştir. Ateroskleroz oluşum sürecine katkıda bulunan serum GGT aktivitesine, ateroskleroz tedavisinde kullanılan ilaçların etkisinin olup olmadığının tespiti için ileri araştırmalara gereksinim vardır. GGT' nin ateroskleroz plağı içindeki biyokimyasal aktivasyonunun, global serum aktivitesiyle, inflamasyon belirteçleri ve plazma lipoproteinleri ile ilişkisini inceleyerek en riskli kombinasyonu belirleyerek agresif tedavi yaklaşımları geliştirmek, hastaların prognostik olarak sınıflandırılmasına yardımcı olarak gelecekteki istenmeyen kardiyak olayları ve ölümleri önlemek amacıyla ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda koroner BT anjiyografide yüksek iskemik kalp hastalığı riski saptanılan serum GGT düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu iskemik kalp hastalığının erken teşhis ve tedavisinde bize çok yardımcı olacaktır, fakat daha çok hastayı kapsayan kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

Kardiyovasküler hastalık ile fosfor düzeyleri arasındaki geç dönem böbrek hastalığında görülebilen anormal sınırlardaki doza dayalı ilişki bilinmektedir. Yaygın vasküler kalsifikasyonla sonlanan bu süreçte, diyalize giren hasta popülasyonlarındaki gözlemsel çalışmalar yüksek serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (79,80). Bu ilişki, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda referans aralığındaki yüksek serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirmeye araştırmacıları yöneltmiştir. Son yıllarda yapılmış çalışmalar, normal böbrek fonksiyonuna sahip koroner arter hastalığı olan veya olmayan hastalarda serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren uzun dönem takipli çalışmalardır. Çalışmamızda serum fosfor düzeyinin iskemik kalp hastalığı riskini öngörmede anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Dhingra ve arkadaşlarının bu konuda yapmış oldukları bir çalışmada, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve GFR'si 60 ml/dk/1.73 m²'den daha yüksek olan 3368 erişkin Framingham çalışması katılımcısının ortalama 16.1 yıllık takibinde, referans aralığındaki yüksek serum fosfor değerleri ve kalsiyum-fosfor bileşim değerlerinin artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle referans aralığı içerisindeki 3,5 mg/dl' den daha yüksek serum fosfor değerlerine sahip olguların, ≤ 2,8 mg/dl serum fosfor değerlerine sahip olgulara göre 1.55 kat daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahip olduğu raporlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden yaş, total/HDL kolesterol oranı ile doğru orantılı, vücut kitle indeksi ve sistolik kan basıncı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Serum kalsiyum düzeylerinin ise kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışma referans aralığındaki yüksek serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskiyle olan bağımsız ilişkisini toplum bazlı kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı olmayan erkek ve kadın örnekleriyle açıklayan ilk çalışma olması açısından önemlidir(81).

Park ve arkadaşlarının, 20 yaş üzerinde ve GFR değeri 60 ml/dk/1.73 m²' den daha yüksek olan 46,798 erişkin üzerinde yapmış oldukları çalışmada serum fosfor düzeyleriyle geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom komponentleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Serum fosfor düzeyleriyle total kolesterol, HDL kolesterol, lipoprotein (a) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ek olarak serum fosfor düzeyleriyle yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık glukozu, insülin, trigliserid düzeyi gibi metabolik sendrom komponentleri, sistolik ve diastolik kan basıncı, CRP değerleri ile negatif bir korelasyon saptanmıştır(82).

Onufrak ve arkadaşları, 45-64 yaş arasında bilinen koroner arter hastalığı, stroke veya kronik böbrek hastalığı olmayan 13,340 erişkin olgu grubunda serum fosfor düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı (cIMT) ve diğer ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada yüksek serum fosfor düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı (cIMT) arasında ateroskleroz için gelenekselleşmiş risk faktörlerinden bağımsız olarak pozitif bir ilişki olduğunu raporlamışlardır. Onufrak ve ark. bu çalışmayla genel popülasyonda yüksek serum fosfor düzeyleriyle karotid ateroskleroz arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (83).

Foley ve arkadaşlarının "genç erişkinlerde koroner arter hastalığı gelişim riski çalışması" (CARDIA) kapsamında 3015 sağlıklı genç erişkin(ortalama yaş 25,2) üzerinde yürütmüş oldukları prospektif çalışmada serum fosfor düzeyleri ile takip süresinin sonu olan 15'inci yılda bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemiyle belirlenmiş olan koroner arter kalsifikasyonu derecesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Normal

referans aralığındaki yüksek serum fosfor düzeyleri ile koroner arter kalsifikasyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmayla sağlıklı genç erişkinlerde yüksek serum fosfor düzeylerinin koroner ateroskleroz gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(84).

Serum fosfor değerleriyle yüksek oranda kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilecek potansiyel mekanizmalar mevcuttur. İlk olarak, bazı çalışmalarda yüksek fosfor düzeylerinin 1,25-dihidroksi vitamin D sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir(85). Düşük 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyinin kardiyak kontraktiletiyi azalttığı ve koroner kalsifikasyonu artırdığı hipotezi öne sürülmektedir(131). Vitamin D aktivitesinin kan basıncı kontrolünde önemli rolü olan renin-anjiotensin sistemini ve arteriyel duvar kompliyansında rolü olan matriks metalloproteinazları suprese edici etkisi vardır (171,172). Ek olarak düşük vitamin D düzeyleriyle kardiyovasküler risk faktörleri, diabetes mellitus ve metabolik sendrom arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (86,87).

İkinci olarak, yüksek serum fosfor değerleri direkt olarak vasküler hasara neden olabilir. Yapılan araştırmalarda yüksek serum fosfor değerlerinin in vitro olarak vasküler düz kas hücrelerinde mineral depolanması yönünde eğilimi artırdığını göstermiştir. İn vitro çalışmalarda, insan vasküler düz kas hücresi (VSMCs) yüksek inorganik fosfat (Pi) düzeylerine maruz bırakıldığında, ekstrasellüler matriksle ilişkili bir Ca-PO₄ çöküntüsü oluşur. Artmış hücre dışı Ca düzeyi de benzer etkilere sahiptir. İnsan VSMCs, yüksek Ca ve Pi içeren solüsyonlarda bekletildiğinde kalsifikasyon üzerine etkilerinin sinerjik olduğu görülmüştür. Artmış hücre içi Pi, kalsifikasyonu core binding factor 1 (Cbfa-1) aracılığıyla uyarmaktadır. Cbfa-1 osteogenezisin asıl transkripsiyonel düzenleyicisidir. Cbfa-1'in osteogenetik farklılaşma ve kalsifikasyonda etkili olduğu ve osteopontin, osteokalsin ve kemik matriks proteinlerinin salınımına yol açtığı açığı düşünülmektedir. Yüksek hücre içi Pi ayrıca vasküler düz kas hücresinde (VSMC) osteogenik genlerin (Runx2, osteokalsin, alkalin fosfataz) aşırı üretimini içeren fenotipik düzenlenmeye yani osteoblastik diferansiyasyonuna dolayısıyla vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır.

Vasküler duvarda hasarlanma, hücre ölümü ve apoptoz da kalsiyum ve fosfora hücre geçirgenliğini artırarak kalsifikasyonu başlatabilir. (Distrofik kalsifikasyon) Hipertansiyon, kronik sıvı yüklenmesi, renin-anjiotensin sistem aktivasyonu da hemodinamik değişiklikler ve kronik vasküler hasar oluşturmak yolu ile kalsifikasyon sürecine katkıda bulunabilir.

Yüksek serum fosfor düzeyleri direkt olarak da vasküler kalsifikasyonu artırabilir. Yüksek serum kalsiyum-fosfor değerleri ve kalsiyum-fosfor bileşim değerlerinin anlamlı derecede vasküler kalsifikasyon ile ilişkisi olduğu özellikle kronik böbrek yetmezliğinde (metastatik kalsifikasyon) veya kronik böbrek yetmezliği olmaksızın (distrofik kalsifikasyon) ortaya konmuştur. Vasküler kalsifikasyon kronik böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla ekstrasosseous olup, media ve intima içinde oluşarak, arteriyel elastisitede azalma ve mortalitede artma ile ilişkilidir. Kardiyovasküler kalsifikasyon arteriyel media, aterosklerotik plak, miyokard ve kalp kapaklarını etkileyebilir. Medial kalsifikasyon arteriyel sertlik (stiffness) ve dolayısıyla nabız basıncında artışa neden olmaktadır. Bütün bunlar kronik renal yetmezlikli hastalarda vasküler kalsifikasyonu yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak karşımıza çıkarmaktadır (88). Çalışmamızda, olguların GFR değeri Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı GFR 'si < 60 ml/dk/1.73 m² olan hastalar bozulmuş renal fonksiyon olarak değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilmedi fakat GFR 'si >60 ml/dk olan erken evre böbrek hastalığı olanlar çalışmamıza katılmış olabilir.

Aynı zamanda yüksek serum fosfor düzeyleri sağlıklı insanlarda bile dolaşan PTH düzeylerini artırmaktadır. Artan PTH düzeylerinin kemik rezorpsiyonu yoluyla veya karaciğerde IL-6'nın üretimini artırdığı ve proinflamatuvar etkileri olabildiği gösterilmiştir. Yüksek IL-6 ve hsCRP düzeyleri artmış kardiyovasküler hastalık riski ile birliktedir. Yine Hagström ve arkadaşları, 958 erişkin erkek katılımcıyı içeren ULSAM (The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) çalışmasında ortalama 9,7 yıl süresince takip etmişler ve serum PTH düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve normal referans aralığındaki yüksek serum PTH düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu ve kardiyak mortalite için öngörücü değerinin olduğunu göstermişlerdir(89).

Çalışmamızda kronik iskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner BT anjiyografi çekilen hastaların orta ve yüksek risk düzeyi ile serum fosfor düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Serum fosfor düzeyinin iskemik kalp hastalıklarını teşhis ve tedavide bize yardımcı bir parametre olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Bu durumun kesinleştirilmesi için daha çok hasta ile daha detaylı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

SONUÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş toplumlarda mortalitenin en önde gelen nedenidir. Bunun ötesinde, hastaların önemli bir bölümünün herhangi bir önbelirti olmadan akut miyokard infarktüsü (AMİ) veya ani kardiyak ölüm gibi tablolarla karşımıza çıkması, KAH'nin erken tanı ve tedavisinin önemini ortaya koymaktadır. Bu noktada kardiyovasküler hastalıklar için risk profili belirlenmesi ve uygun korunma programına başlanması oldukça önem kazanmaktadır. Günümüzde sıklıkla kullanılmakta olan ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerini (yaş, sigara, hiperlipidemi, vs.) içeren korunma algoritmaları kişinin risk profilini belirlemede yetersiz kalabilmektedir. Son zamanlarda, aterosklerozun anatomik kriterlere göre tanımlanması esasına dayanan görüntüleme yöntemleri üzerinde giderek artan sıklıkta durulmaktadır.

Koroner arter kalsiyum (KAK) skorlama, bu yöntemler arasında en yaygın olarak kullanılan, koroner ateroskleroz varlığını girişimsel olmayan yolla görüntüleme tekniğidir. Koroner arterlerde duvar kalsifikasyonu ile koroner arter hastalığı arasında çok güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan KAK yukunun, kişinin kardiyovasküler riski yönünden konvansiyonel risk faktorlerinden bağımsız olarak, prognostik bilgi verdiği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak, KAK skorlamasının kimlerde nasıl kullanılacağı, asemptomatik bireylerde tarama yöntemi olarak uygulanabilirliği konusu halen tartışmalıdır.

KAK skorlama ile konvansiyonel risk skorlama (Framingham risk skorlaması, PROCAM risk skorlaması ve EUROPEAN risk skorlaması) yöntemleri karşılaştırıldığında, konvansiyonel yöntemlere göre 10 yıllık kardiyovasküler olay (KVO) görülme oranları referans alınmış ve düşük risk grubu 10 yıllık KVO görülme olasılığı $<10\%$, orta risk grubu 10 yıllık KVO görülme olasılığı $10\%-20\%$, yüksek risk grubu ise 10 yıllık KVO görülme olasılığı $>20\%$ olarak belirlenmiştir. KAK skorlamasında ise en sık kullanılan sınıflandırma Agatston skoruna göre yapılmaktadır. Risk gruplaması Agatston skoru 1-100, 101-400 ve >400 olarak yapılmakta ve bu gruplar konvansiyonel yöntemle yapılan risk sınıflandırması ile karşılaştırılmaktadır. Bu sınıflandırmadan başka, yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak yapılan KAK percentil sınıflandırması da kullanılmaktadır. Agatston skoru <100 veya KAK percentili $<25\%$ olan bireyler konvansiyonel skorlamada düşük risk grubuna girerken, Agatston skoru >400 veya KAK percentili $>75\%$ olan bireyler yüksek riskli grupta yer almaktadır.

Biz bu çalışmamızda koroner arter hastalığını tespit etmek için iyi bir non invaziv görüntüleme yöntemi kabul edilen CKBT ve bu görüntüleme yönteminde hesaplanan koroner arter kalsiyum skoru ve bu skorun yaş ve cinse göre değerlendirilmesiyle öngörülen koroner hadise riski ile son yıllarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı açısından bağımsız risk faktorleri olarak kabul edilen ggt, kalsiyum ve fosfor değerlerinin arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Serum GGT aktivitesinin uzun dönem takiplerde kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner kalp hastalığının bir belirteci olarak değer taşıdığı referans aralığındaki ılımlı yükselmelerin olasılığın anlamlı biçimde yükseldiğini yansıttığı çalışmalarla belirlenmiştir. GGT ortalaması sadece koroner olay riski yüksek grupta düşük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Son yıllarda normal böbrek fonksiyonuna sahip koroner arter hastalığı olan veya olmayan hastalarda serum fosfor düzeylerinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirten uzun dönem takipli çalışmalar yayınlanmıştır. Çalışmamızda normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlarda referans aralığından yüksek serum fosfor düzeylerinin ve artmış CaxP değerlerinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner olay riskini arttırdığı gözlenilmiştir.

Sonuc olarak GGT, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin kullanılan çeşitli ilaçlardan ve ek hastalıklardan etkilendiği düşünülürse bu konuyla ilgili daha uzun süreli, daha detaylı hasta verilerinin elde edilebileceği ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Turk Kardiyoloji Derneği: Türkiye Kalp Raporu. 2000; 13-14.
2. Fuster V et al. Aterogenez ve belirleyicileri. Hurst's The Heart.3.Cilt.2002
3. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease-results from the WHO Monica Project 1985-1990. Circulation 1997; 96:3849-3859.

4. Blankenhorn DH. Coronary arterial calcification:A review. *Am J Med Sci* 1961;242:1-9.
5. Stanford W, Thompson BH. Imaging of coronary artery calcification: Its importance in assessing atherosclerotic disease. *Radiol Clin North Am* 1999;37:257-272.
6. Nieman K, van der Lugt A, Pattymana PM, de Feyter PJ. Noninvasive visualization of atherosclerotic plaque with electron beam and multislice spiral computed tomography. *J Interv Cardiol* 2003; 16:123-128.
7. Jakobs TF, Wintersperger BJ, Herzog P, et al. Ultra-low-dose coronary artery calcium screening using multislice CT with retrospective ECG gating. *Eur Radiol* 2003; 5:403-405.
8. Whitfield JB. Gamma- glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001 August; 38(4): 263-355.
9. Rollason JG, Pincherle G, Robinson D. Serum gamma-glutamyl transpeptidase in Relation to alcohol consumption. *Clin Chim Acta* 1972;39: 75-80
10. Paolicchi A, Tongiani R, Tonarelli P, Comporti M, Pompella A. Gamma-glutamyl transpeptidase - dependent lipid peroxidation in isolated hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22:853-860.
11. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase- dependent iron reduction and LDL oxidation: a Potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999;47:151-160.
12. Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, et al. Atherosclerotic Plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Circulation* 2004;109:1140.
13. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998;352 :391-396.
14. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *AM J Kidney Dis*. 1998;31:607-617
15. Ganesh SK, Stack AG, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO₄, Ca \times PO₄ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2131-2138.
16. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-528.
17. Kern MJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia. *Braunwald Heart Disease*. 7th ED. 2005;1103-1127.
18. Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. Pathophysiology of myocardial ischemia. Boston: Little Brown: 1992; 1-36.
19. Virmani R, Forman MB. Nonatherosclerotic Ischemic Heart Disease. New York, Raven, 1989;31:607-617
20. Onat A, Keles I, Aksu H. Turk eriskinlerinde toplam ve kardiyak olumlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 1999; 27:8-14.
21. Onat A. Eriskinlerimizde kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten olum sıklığı. *Turk eriskinlerinde kalp sağlığı*, 2005; 20-27.
22. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-1248.
23. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics, 2004. London: British Heart Foundation.
24. WHO. World Health Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life, 2002. Geneva: World Health Organization.

25. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr. Update on statins. 2003. *Circulation* 2004; 110: 886- 892.
26. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139–1147.
27. Tekin A, Demircan Ş. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007,3 (15):53-60.
28. Deedwania PC. Silent myocardial ischemia: a clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991;151:2373-82.
29. Pepine CJ, Abrams J, Mark R. Characteristic of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol* 1994; 74:226-31.
30. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease: stable angina pectoris. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co Ltd. 1997: 1756-1775.
31. Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJY. Anatomic and prognostic significance of new T wave inversion in unstable angina. *Am J Cardiol* 1983;52:14-18.
32. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL Jr, Yanowitz FG, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. *Circulation* 1997; 96: 345-354.
33. Weiner DA, McCabe C, Hueter DC, Ryan TJ, Hood WB Jr. The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* 1978; 96:458-462.
34. Wolf E, Tzivoni D, Stern S. Comparison of exercise tests and 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in detection of ST-T changes. *Br Heart J* 1974; 36:90-95.
35. Schinkel AFL, Bax JJ, Poldermans D. Clinical assessment of myocardial hibernation. *Heart* 2005;91:111-117.
36. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong Wf, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 1997; 95:1686-1744.
37. Dagianti A, Penco M, Agati L. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:18-25.
38. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2197.
39. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E. Prediction of reversible ischemia after revascularization: perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91:1697-1705.
40. Camici PG, Rosen SD, Spinks TJ, Rimoldi O. Positron emission tomography. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 3rd ED. 2004. London: Churchill-Livingstone, pp. 1075-1091.
41. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ. Roles of Nuclear Cardiology, Cardiac Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance: Assessment of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 2006; 47:74-82.
42. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *AM J Cardiol* 2001; 87:1335-1339.

43. Moller NR, Cademartiri F, de Feyter PJ. Non-invasive multislice CT coronary imaging. *Heart* 2005; 91:401-407.
44. Scanlon PJ, Faxon DP, Aaudet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA Guidelines for angiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1756-1816.
45. Leber A, Knez A, Ziegler FV. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:147-154.
46. Kussmaul WG. Invasive diagnosis of ischemic heart disease. *Crawford Cardiology*. 2003, 1-9.
47. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006.
48. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Goldhaber SZ, Heenkens CH. The effect of chronic platelet inhibition with low dose aspirin on atherosclerotic progression and acute thrombosis: clinical evidence from Physicians Health Study. *Am Heart J* 1991; 122: 1588-92.
49. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy:I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
50. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, Quinton TM. Platelet purinergic receptors. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 175-80.
51. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113: 340-5.
52. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 53-9.
53. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli O, Savi P. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1288-95.
54. Hayakawa M, Kuzuya F. Effects of ticlopidine on erythrocyte aggregation in thrombotic disorders. *Angiology* 1991; 42: 747-53.
55. Mazoyer E, Ripoll L, Boisseau MR, Drouet L. How does ticlopidine treatment lower plasma fibrinogen? *Thromb Res* 1994; 75: 361-70.
56. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
57. Kerins DM. Drugs used for the treatment myocardial ischaemia. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. McGraw-Hill; 2001.
58. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. s Blockade after myocardial infarction:systematic review of meta regression analysis. *Br Med J* 1999; 318:1730-1737.
59. Rosenson RS. Modulating atherosclerosis through inhibition or blockade of angiotensin. *Clin Cardiol* 2003; 26:305-311.
60. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
61. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-732.

62. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta*.2009 Oct;1790(10):1049-58
63. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*.1997 Nov 6;390(6655):45-51.
64. Morishita K, Shirai A, Kubota M, et.al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr*.2001;131:3182-3188.
65. Memon F, El-Abbadi M, Nakatani T, Taguchi T, Lanske B, Razzaque MS. Does Fgf23-klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating phosphate homeostasis? *Kidney Int*.2008 Sep;74(5):566-70.
66. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et.al. KLOTHO allele status and the risk of early onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet*.2003;72:1154-1161.
67. Arking DE, Atzmon G, Arking A, et.al. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke and longevity. *Circ Res*.2005;96:412-418.
68. Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of Vascular Calcification in Renal Disease. *Nephron Exp Nephrol* 2005;101:134–138.
69. Giachelli CM. Vascular Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2959 -2964.
70. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014–1021.
71. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245–252.
72. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208-2218.
73. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66:2293–2299.
74. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnen-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857– 2867.
75. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7): E10-7.
76. Chen XN, O'Neill KD, Koczman JJ, Duan D, Moe SM. Role of bone morphogenic proteins (BMPs) in uremic serum induced Cbfa1 expression and mineralization in bovine vascular smooth muscle cells (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:691.
77. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated low density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. *Circulation* 2002; 106:3044–3050.
78. Miura T, Matsuda Y, Tsuji A, et.al. Immunological cross-reactivity of glutamyl transpeptidase from human and rat kidney. *J Biochem* 1981; 89:217-222.
79. Kayacık E Ö, Kalaycı G A. Karaciğer İşlev Testleri. *OMÜ Tıp Dergisi* 2008 Cilt 25 No.1:41-42.
80. Ratanasavanh D, Tazi A, Gaspard E. Hepatic glutamyl transferase release: effect of bile salt and membrane structure modification. *ADV Biochem Pharmacol* 1982;3:93-103.
81. Konukoğlu D, Akçay T. Glutasyon Metabolizması ve Klinik Önemi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1995,15: 214-218.
82. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma glutamyl transferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J* 2006 27(18):2145-2146.

83. Zhang H, Forman HJ, Choi J. Gamma glutamyl transpeptidase in glutathione biosynthesis. *Methods Enzymol.* 2005;401:468-83.
84. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma glutamyl transferase, Atherosclerosis, And Cardiovascular Disease. *Circ* 2005;112:2078-2080.
85. Emdin M, Passino C, MD Donato, Pompella A, Paolicchi A. Serum Gamma glutamyl transferase as a Risk factor of Ischemic Stroke Might Be Independent of Alcohol Consumption. *Stroke.* 2002;33:1163-1164.
86. Paolicchi A, Emdin M, Passino C, Lorenzini E. Beta-lipoprotein and LDL associated Serum Gamma glutamyl transferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006 May;186(1):80-5.
87. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
88. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, et al. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology* 2000;217:564-71.
89. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Lledo-Perez A, Sherman S, Lerner G, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996;93:1951-3.

Oral Presentation / Sözlü Sunum**İmmün Trombositopenik Purpuralı Hastaların Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi****Seher Yıldız TACAR¹, Meliha NALÇACI²**¹*İstanbul Bakırköy Dr Sadi Konuk eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji*²*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji***Özet**

Giriş: İmmün trombositopeni, trombosit membranlarının immün kompleks depozitleri veya otoantikorlar tarafından erken dönemde yıkılması ile meydana gelmektedir. Materyal ve metod: Çalışmamızda 1 Ocak- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve akut ya da kronik İmmün Trombositopeni tanısı ile takibe alınan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Sonuçlar: Çalışmadaki toplam 62 hastanın 43'ü kadın, 19'u erkek, olup yaş ortalamaları 46,21±17,973 (median: 20-87 yaş). Başvuru sırasında kadınlarda trombosit sayısı medianı 32.500/mm³ iken, erkeklerde ise 42.000/mm³ tüm hastalarda ise 35.400/mm³ saptandı, Median takip süresi 106,5 ay saptandı. Başlangıç tedavisi olarak 61 hastaya metilprednisolon uygulandı. Prednisolon alan hastaların 7'sine (%11,3) başlangıç dozu olarak 0.5 mg/kg, 47'sine (%75,8) 1mg/kg ve 7'si (%11,5) pulse şeklinde (3 gün arka arkaya 1gr) prednisolon uygulanmıştır. Prednisolon kullanımından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerlerinin, prednisolon kullanımı öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı (p=0,000) olacak şekilde yüksek saptandı. Prednisolon 0.5 mg/kg doz uygulanan 7 hastanın trombosit ölçüm ortalaması 98.000/mm³, 1 mg/kg doz uygulanan 34 hastanın trombosit ölçüm ortalaması 112.300/mm³ ve pulse şeklinde doz uygulaması yapılan 7 hastada ortalama trombosit değeri 195.400/mm³ saptandı. Pulse şeklinde doz uygulaması yapılan hastalardaki trombosit değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Prednisolon sonrası hastalarımızın %52,1'inde komplet remisyon, % 27,1'inde parsiyel remisyon saptandı, %20,8'inde yanıt alınamamıştır. Çalışmamızda 13 (%21) hastaya eltrombopag 50 mg/gün tedavisi verilmiştir. Eltrombopag kullanımından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerleri, eltrombopag kullanımı öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001) olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Eltrombopag ile hastalarımızın %69,2'sinde komplet remisyon, % 15,4'ünde parsiyel remisyon sağlanırken yine %15,4'ünde yanıt alınamamıştır. Çalışmamız değerlendirilen 21 (%33,9) hastaya splenektomi yapılmıştır. Çalışmamızda toplam 24 (%38,7) hastaya farklı rejimlerde ek tedaviler uygulanmıştır. Sonuç: Çalışmamızda tedavi seçenekleri ile; hastalarımızın %61,3'ünde komplet remisyon, % 27,4'ünde parsiyel remisyon sağlanırken, %11,3'ünde yanıt alınmadı.

Anahtar Kelimeler: İmmün, Trombositopeni, Eltrombopag, Prednisolon**Giriş**

İmmün Trombositopenik Purpura (İTP); düşük trombosit sayısı ve mukokutanöz kanama ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Primer İTP tanısı daha çok dışlama tanısı olarak konulmaktadır. Günümüzde

trombosit ile ilişkili antikor, antiplatelet antikor ya da immün kompleks olarak kullanılabilir spesifik ve sensitif bir markır bulunmamaktadır. Primer İTP de görülen trombositopeni periferik yayma ile doğrulanmalıdır, ayrıca kemik iliğinde de megakaryositer serinin normal ya da artmış olduğu görülmelidir. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için bazı hasta gruplarında gerekli olabilmektedir (1).

Akut İTP'de 6 aydan daha kısa süreli trombositopeni görülmektedir ve genellikle spontan olarak düzelmektedir, ayrıca daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülmektedir. Viral enfeksiyonların daha sık olduğu kış ve bahar aylarında insidansı artmaktadır. Akut İTP sıklıkla 2 ile 6 yaş aralığında görülmektedir. Kronik İTP ise daha çok erişkinlerde ortaya çıkan 6 aydan daha uzun süreli trombositopeninin görüldüğü ve genellikle tedavi gerektirecek düzeyde trombosit düşüklüğü ile karakterize bir hastalıktır. Kronik İTP hastaları sıklıkla ortalama 40-45 yaş aralığında bulunmaktadır (1).

Hastalar genellikle cilt ve mukoza kanamaları ile başvururlar. Hikaye ve fizik muayene kanama semptom ve bulguları dışında normaldir. Purpura, peteşi, ekimoz, menoraji, epistaksis ve gingival kanama sık görülürken gastrointestinal kanama, hematüri daha az sıklıkta görülmektedir. İntrakranial kanama ise nadir görülmekle beraber hayatı tehdit edici düzeyde ciddi olabilmektedir. Erişkin hastalarda İTP genellikle kronik olarak ve sinsi bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Erişkin hastalarda spontan remisyon pek beklenmemektedir, hastaların %5 'den daha azında spontan remisyon olmaktadır. Spontan remisyon olursa erken dönemde meydana gelmekte ve tanıdan sonra 6 ayı geçen hastalarda bu durum daha da az saptanmaktadır(1,2).

Trombosit sayısı 20.000- 30.000/mm³ ün altında olan hastalarda veya trombosit sayısı 50.000/mm³ 'ün altında olup ta ciddi mukozal kanaması olan hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. İTP tedavisinde steroidlerin büyük bir yeri vardır. Ciddi trombositopenisi olan hastalar ile kanama bulgusu olan hastalar öncelikle bir kontrendikasyon yoksa genellikle steroid ile tedavi edilmektedir. Steroid tedavisi altında nüks eden ya da sürekli steroid ihtiyacı olan hastalar için diğer tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Splenektomi, rituksimab, İVİG, Anti-D, diğer immünespresif ilaçlar düşünülmelidir. Refrakter hastalar için özellikle son yıllarda kullanıma giren trombopoetin analogları da unutulmamalıdır (1,2,3).

Bu çalışmamızda İTP tanısı ile fakültemizde izlenen hastaların; klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Materyal metod

Bu çalışmada 2016 Ocak-Aralık ayı arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran akut ve kronik İmmün Trombositopeni tanısı ile takibe alınan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hemoglobün (Hb), lökosit, trombosit sayımları venöz kandan alınan örnekten otomatik kan sayımı makinaları ile ve periferik formüller kapiller kanın yaymasından elde edildi. 11 g/dl'nin altındaki değerler anemi, 100000/mm³ ün altındaki trombosit değerleri trombositopeni, 400000/mm³ 'ün üzerindeki trombosit değerleri trombositoz olarak değerlendirildi. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonları May Grunwald-Giemsma boyası ile değerlendirildi. Biyokimyasal incelemeler rutin yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Kemik iliği aspirasyonu; ayırıcı tanı amacıyla hastalardan bazılarında yapılmıştır. Antinükleer antikor tayini için immünfloresan yöntem kullanılmıştır.

Hastaların başlangıç trombosit düzeyi 20.000/mm³ ün altında olan hastalara ya da 20.000/mm³ ün üstündeki trombosit düzeyi olan hastalarda ise kanama bulgusu olanlara tedavi verilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğuna başlangıç tedavisi olarak 1 mg/kg prednisolon eş değeri metilprednisolon başlanmıştır. Ayrıca 0.5mg/kg dozunda ya da yüksek doz 3 gün arka arkaya 1gr metilprednisolon alan hastalarda mevcuttu. Daha sonra alınan yanıtı göre hastalara diğer tedavi ajanları verilmiştir (İVİG, vinkristin, azathopürin, danazol, rituksimab gibi). Tedavi yanıtına göre endikasyonu olan hastalara splenektomi yapılmıştır. Splenektomi yapılan hastalara profilaktik olarak pnömokok, hemophilus influenza ve meningokok aşılı ameliyattan 2-3 hafta öncesinden profilaktik olarak uygulanmıştır. Bazı hastalara ise eltrombopag tedavisi verilmiş ve tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Hastanın trombosit sayısının 50.000-100.000/mm³ arasında olması kısmi remisyon, 100.000/mm³ ün üzerinde olması tam remisyon olarak değerlendirilmiştir.

İstatistik Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Normal dağılım gösteren veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan verilerise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher).Deneme modellimizde parametrik olmayan verilerin öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon İlişkili İki Örneklem Testinden yararlanılmıştır. Kruskal- Wallis-H Testi parametrik olmayan verilere sahip ikiden fazla grubun ölçümlerinin karşılaştırılmasında kullanılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlanmıştır

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen toplam 62 hastanın 43'ü kadın (% 69,4; Yaş ort= 40.40 \pm 12,965), 19'u erkek olup (%30,6; Yaş ort=59.37 \pm 20,950) hastaların toplam yaş ortalamaları 46,21 \pm 17,973 (Dağılım aralığı: 20-87 yaş) yıl olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Çalışmamızda idiyopatik trombositopenik purpuralı kadın hastaların sıklığı erkeklerin iki katından fazla (K/E: 2.26) olup kadın ve erkek hastalar arasında cinsiyet ile yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir; buna göre kadın İTP hastalarının yaş ortalamaları erkek hastaların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktür ($p=0.001$).

Tablo 1. Hastaların cinsiyet ve yaş ortalamalarına göre dağılımı.

		N (%)	Yaş (Ort \pm Standart Sapma)	Mi n.	Max.	P-değeri
CİNSİYE T	Kadın	43 (%69,4)	40,40 \pm 12,965	20	78	*0.001
	Erkek	19 (%30,6)	59,37 \pm 20,950	23	87	
	Totale	62 (%100)	46,21 \pm 17,973	20	87	

* $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Hastaların tamamında klinik bulgular yanında periferik yaymalarında trombosit yokluğu veya tekli-büyük trombosit bulgusu ile trombositopeninin doğrulanması sonucu tanı koyuldu. Başvuru sırasında hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; kadınlarda trombosit sayısı ortalama değeri 32500/mm³ (Dağılım:1500-346000/mm³), erkeklerde ise 42000/mm³ (Dağılım:1000-181000/mm³) olmak üzere bütün

hastalarda ortalama $35400/\text{mm}^3$ olarak hesaplandı. Bazı hastalara başvuru öncesi acil tedavi başlandığı için bize başvuruda trombosit sayısı normal bulundu. Hastaların ortalama lökosit değeri $10500\pm 5900/\text{mm}^3$ ve ortalama hemoglobin değeri ise $12.1\pm 1,6$ olarak belirlendi (Tablo 2). Kadın ve erkek hastalar arasında tanı sırasında ortalama trombosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,167$). Trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ altında olan toplam 34 (%54.8) hasta direkt tedaviye alındı, bunun yanında trombosit sayısı 20 bin/ mm^3 ün üstünde olup kanama bulgusu olan hastalara da tedavi verildi. Hastaların takip süresi 5 ay ile 375 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 106,5 ay olarak belirlendi.

Tablo 2. Tanı sırasında hastaların cinsiyete göre laboratuvar bulgularının dağılımı.

Laboratuvar Bulguları	Kadın (n=43)	Erkek (n=19)	Toplam (n=62)
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (Min-Max)	32.5±55,6 (1.5-346)	42.0±45,5 (1-181)	35.4±52,5 (1-346)
Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (Min-Max)	10.4±6,5 (3500-42.786)	10.9±4,5 (3.800-21.000)	10.5±5,9 (3500-42.786)
Hemoglobin, (g/dL) (Min-Max)	11.6±1,4 (6-14)	13.3±1,2 (10-15)	12.1±1,6 (6-15)

Çalışmamızda yapılan fizik muayene, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar tetkik sonuçları bulgularına göre 25 hastamızda (%40.3) ek hastalıkların mevcut olduğu rapor edilmiştir. Buna göre örnekleme grubumuzda ek hastalık olarak en sık diabetes mellitus (n:7;%11,2) ve haşimato tiroiditi (n:2, %3,2) gözlenirken HBV, HCV, HIV pozitif hastalar yanında prostat ve rektum kanseri gözlenen hastalarımızda mevcuttu. Örnekleme grubumuzda gözlenen ek hastalıkların dağılımı Tablo 3’de sunulmuştur. Ek hastalığı olan grup ile ek hastalık bulunmayan grubun tanı sırasında lökosit, trombosit ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (P-değerleri sırasıyla; 0.073,0.397 ve 0.583). Bununla beraber çalışmamızdaki İTP hastalarından 8’i (%12,9) tanı sırasında gebe idi. Gebe olmayan kadınlar (n=35) ile gebe kadınların tanı sırasında lökosit, trombosit ve hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (P- değerleri sırasıyla;0.417, 0.803 ve 0.403).

Tablo 3. Tanı sırasında İTP hastalarında görülen ek hastalıklar.

EK HASTALIK	N	%
AF+KKY	1	1,6
APS	1	1,6
Astım	1	1,6
Astım+HT	1	1,6
DEA	1	1,6
DM	3	4,8
DM+HT	3	4,8
DM+HT+IKH	1	1,6
HBV (+)	1	1,6
HCV (+)	1	1,6
HIV (+)	1	1,6
HT	2	3,2
KLL	1	1,6
MY+AF	1	1,6
Prostat ca	1	1,6
Rektum ca	1	1,6
SLE	1	1,6
SLE+AFS	1	1,6
T.LGL	1	1,6

Walt.mak	1	1,6
Ek Hastalık Toplam	25	40,3
Toplam	62	100,0

Başlangıç tedavisi olarak 61 olgunun tümüne metil prednizolon tedavisi uygulandı. Hastalarımızdan biri ilaç tedavisiz takibe alındı. Prednizolon tedavisi alan hastaların 7'sine (%11,3) başlangıç dozu olarak 0.5 mg/kg, 47'sine (%75,8) 1mg/kg ve 7'sine (%11,5) pulse şeklinde (3 gün arka arkaya 1gr) prednizolon uygulanmıştır. Prednizolon kullanım süresi kayıt edilen (n=42) hastaların ortalama prednizolon kullanım süresi 10±8,06 ay (Dağılım aralığı=2-36 ay) olarak hesaplanmıştır. Prednizolon kullanımı öncesi trombosit değerleri ölçülen hastaların (n=43) ortalama trombosit değerleri 17.4±15,3 x10³/mm³, prednizolon kullanımından 1 ay sonra trombosit değerleri ölçülen hastaların (n=48) ortalama trombosit değerleri 122.4±82,6 x10³/mm³ olarak hesaplanmıştır. Prednizolon kullanımından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerleri, prednizolon kullanımı öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı (p=0,000) olacak şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4.Prednizolon kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

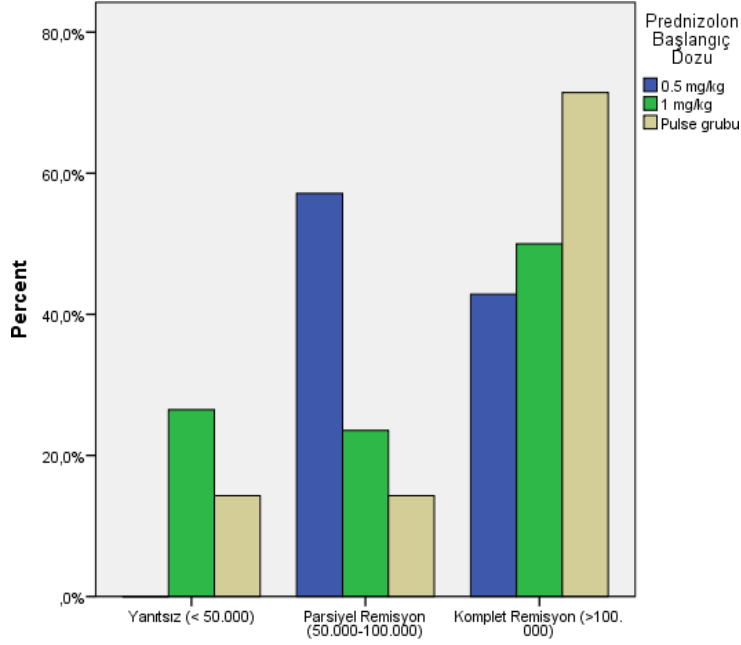
	N	Ortalama±SD	Mi n.	M ax.	P- değeri
Prednizolon Öncesi Trombosit Değeri(/mm ³)	4	17.402,33±15.330,	100	6	*0,0 00
Prednizolon 1 ay Sonrası Trombosit Değeri(mm ³)	3	401	0	0000	
	4	122.429,17±82.62	300	2	
	8	5,317	0	9500	

Hastalarımız prednizolon başlangıç dozuna göre sınıflandırılıp, uygulamadan 1 ay sonra ölçülen trombosit değerleri karşılaştırıldığında; 0.5 mg/kg doz uygulanan 7 hastanın trombosit ölçüm ortalaması 98,2x10³/mm³, 1 mg/kg doz uygulanan 34 hastanın trombosit ölçüm ortalaması 112,3x10³/mm³ ve pulse şeklinde doz uygulaması yapılan 7 hastada ortalama trombosit değeri 195,4x10³/mm³ olarak bulundu. Pulse şeklinde doz uygulaması yapılan hastalarda gözlenen yüksek trombosit değerlerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,034). Bunun yanında prednizolon kullanımı öncesi ve sonrası trombosit takibi yapılan hastalarımızın %52,1'inde komplet remisyon, % 27,1'inde parsiyel remisyon sağlanırken %20.8'inde yanıt alınamamıştır (Tablo 5). Prednizolon başlangıç

dozuna göre hasta yanıtlarının değerlendirilmesi Grafik 1’de sunulmuştur.

Tablo 5. Prednizolon kullanımında yanıt değerlendirmesi.

Tedaviye Yanıt (trombosit sayısı)	N	%
Yanıtsız (< 50.000/mm ³)	10	20,8
Parsiyel Remisyon (50.000-100.000/mm ³)	13	27,1
Komplet Remisyon (>100.000/mm ³)	25	52,1
Toplam	48	100,0



Prednisolon Yanıt Değerlendirmesi

Grafik 1. Prednisolon yanıtının başlangıç dozuna göre dağılımı.

Bununla beraber çalışmamızda 13 (%21) hastaya eltrombopag tedavisi verilmiştir. Bu hastaların tamamına eltrombopag 50 mg/gün dozunda uygulanmıştır. Eltrombopag kullanılan 13 hastanın hiçbirinde yan etki rastlanmamıştır. Eltrombopag kullanımı öncesi trombosit değerleri ölçülen hastaların (n=13) ortalama trombosit değerleri $23.6 \pm 17,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$, eltrombopag kullanımından 1 ay sonra trombosit değerleri ölçülen hastaların (n=13) ortalama trombosit değerleri $194.3 \pm 142,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Eltrombopag kullanımından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerleri, eltrombopag kullanımı öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

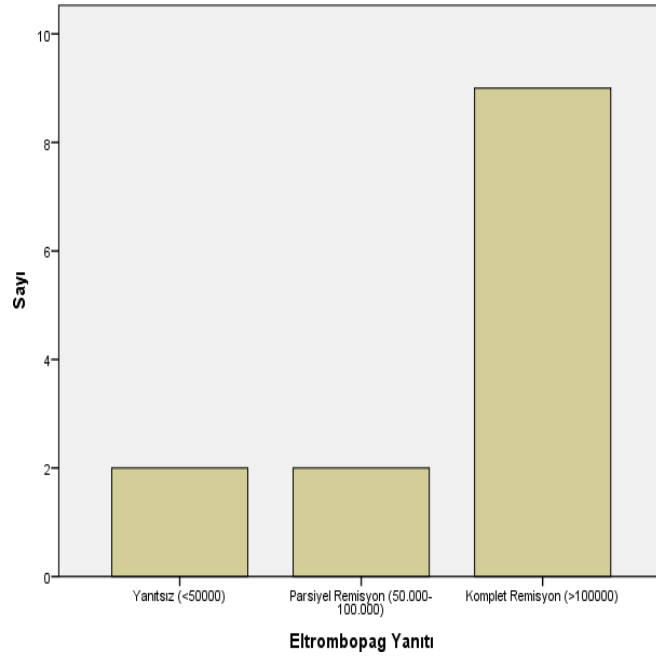
Tablo 6.Eltrombopag kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

(/mm ³)	N	Ortalama±SD	Mi n.	M ax.	P- değeri
Eltrombopag Öncesi Trombosit Değeri	1 3	23.615,38±17.900 ,365	500 0	7 7000	*0,0 01
Eltrombopag1 ay Sonrası Trombosit Değeri	1 3	194.307,69±142.0 41,88	200 00	5 3300	

Bunun yanında eltrombopag kullanımı öncesi ve sonrası trombosit takibi yapılan hastalarımızın %69,2'sinde komplet remisyon, % 15,4'ünde parsiyel remisyon sağlanırken yine %15,4'ünden yanıt alınamamıştır (Tablo 7, Grafik 2).

Tablo 7.Eltrombopag kullanımında yanıt değerlendirilmesi.

Tedaviye Yanıt (trombosit sayısı)	N	%
Yanıtsız (< 50.000/mm ³)	2	15,4
Parsiyel Remisyon (50.000-100.000/mm ³)	2	15,4
Komplet Remisyon (>100.000/mm ³)	9	69,2
Toplam	13	100,0



Grafik 2. Eltrombopag yanıtı dağılımı.

Çalışmamızda 21 (%33,9) hastaya splenektomi yapılmıştır. Splenektomi öncesi trombosit değerleri ölçülen hastaların (n=9) ortalama trombosit değerleri $111.8 \pm 131,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$, splenektomiden 1 ay sonra trombosit değerleri ölçülen hastaların (n=9) ortalama trombosit değerleri $517.1 \pm 268,3 \times 10^3 / \text{mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Splenektomi uygulamasından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerleri, splenektomi öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,008$) olacak şekilde yüksek bulunmuştur

Tablo 8.Splenektomi öncesi ve sonrası ölçülen trombosit değerlerinin karşılaştırılması.

(/mm ³)	N	Ortalama±SD	Mi n.	Ma x.	P- değeri
Splenektomi Öncesi Trombosit Değeri	9	111.888,89±131.0 34,771	300 0	418 000	*0,0 08
Splenektomi 1 ay Sonrası Trombosit Değeri	9	517.111,11±268.3 21,842	191 000	924 000	

Splenektomi öncesi ve sonrası trombosit takibi yapılan hastalarımızın tamamında (%100, n=9) komplet

remisyon sağlanmıştır (Tablo 9). Ancak bir hastamızda nüks rapor edilmiştir.

Tablo 9.Splenektomi uygulamasında yanıt değerlendirmesi.

Tedaviye Yanıt	N	%
Yanıtsız (< 50.000/mm ³)	0	-
Parsiyel Remisyon (50.000-100.000/mm ³)	0	-
Komplet Remisyon (>100.000/mm ³)	9	100 ,0
Toplam	9	100 ,0

Tablo 10.Ek tedavi dağılımı.

	N (%)	Yanıt Var	Yanıt Yok
Vinkristin	8 (%12,9)	2	6
Danazol	1 (%1,6)	-	1
Azatiyopurin	17 (%27,4)	8	9
İViG	11 (%17,7)	5	6
Rituksimab	5 (%8,1)	1	4

Çalışmamızda toplam 24 (%38,7) hastaya farklı rejimlerde ek tedaviler uygulandı. Bu hastaların 8'ine (%12,9) Vinkristin uygulanmıştır. Vinkristin uygulaması sonucunda 2 hastadan yanıt alınmış, 1 hastada nöropati sonucu ilaç uygulaması durdurulmuş ve 5 hastadan yanıt alınamamıştır. Bir hastada (%1,6) Danazol uygulanmış ve yanıt alınamamıştır. Bununla beraber 17 (%27,4) hastaya Azatiyopurin uygulanmış ve sonuç olarak; 8 hastada yanıt alınmış, 9 hastada yanıt elde edilememiştir. Benzer şekilde 11 (%17,7) hastaya İViG uygulanmış; 5 hastada yanıt elde edilirken, 6 hasta yanıtızsız kalmıştır. Son olarak çalışmamızda 5 hastaya (%8,1) Rituksimab uygulanmış ve sadece bir hastadan yanıt elde edilmiştir (Tablo 10).

Çalışmamız sonlandırılmadan önce tüm tedaviler sonucu yaptığımız son takip sonuçları değerlendirildiğinde tanı sırasında ölçülen hemoglobin değerleri ile son takip sürecinde ölçülen hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,065$). Ancak tanı sırasında ölçülen lökosit değerleri ($Ort=10.5 \times 10^3/mm^3$), son takip sürecinde ölçülen lökosit değerlerinden ($Ort=8.7 \times 10^3/mm^3$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ($p=0,024$). Bununla beraber tanı sırasında ölçülen trombosit değerleri ($Ort=35.4 \times 10^3/mm^3$), son takip sürecinde ölçülen trombosit değerlerinden ($Ort=176.4 \times 10^3/mm^3$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 11).

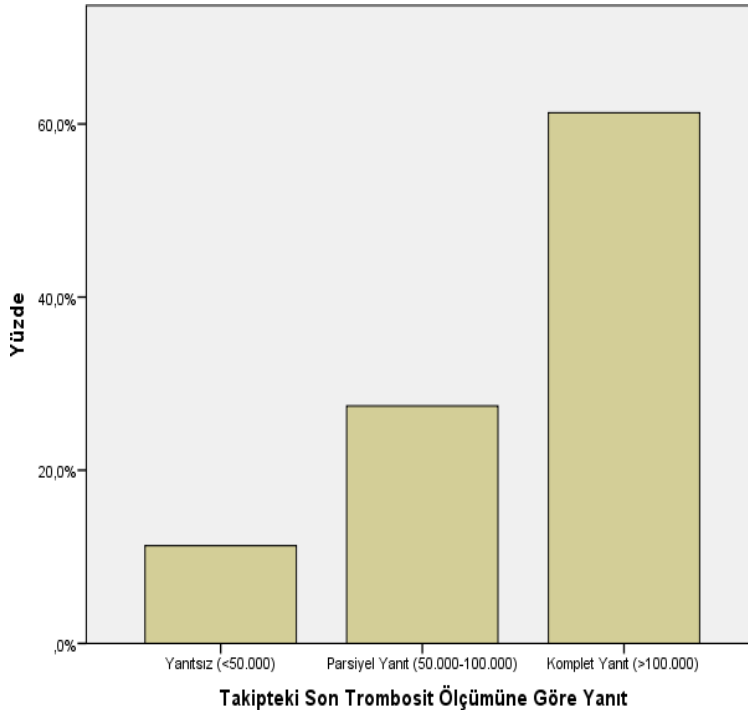
Tablo 11.Tanı ve son takip sürecinde trombosit ölçümleri karşılaştırması.

	N	Ortalama±SD	M in.	Ma x.	P- değeri
Tanı Sırasında Trombosit Değeri /mm ³	6	35.463,06±52.537	1	346	
	2	,186	000	000	*0,0
	6	176.470,65±155.7			00
Son Takip Sırasında Trombosit Değeri/mm ³	2	53,718	7	777	
			180	000	

Tanı ve son takip sürecinde trombosit ölçümleri sonucunda takibi yapılan tüm (n=62) hastalarımızın %61,3'ünde komplet remisyon, % 27,4'ünde parsiyel remisyon sağlanırken, %11.3'ünden yanıt alınamamıştır. (Tablo 12, Grafik 3).

Tablo 12.Son takip sürecinde trombosit ölçümleri sonucu yanıt değerlendirilmesi.

Tedaviye Yanıt	N	%
Yanıtız (< 50.000/mm ³)	7	11, 3
Parsiyel Remisyon (50.000- 100.000/mm ³)	17	27, 4
Komplet Remisyon (>100.000/mm ³)	38	61, 3
Toplam	62	100 ,0



Grafik 3.Son takip sırasında trombosit ölçümleri sonucu yanıt değerlendirmesi.

Çalışmamızda uygulanan tüm tedavi yanıtlarının topluca değerlendirmesi tablo 13’de sunulmuştur. Bütün bunların yanında takip sürecinin sonunda elde edilen trombosit değerleri ile hastalarımızın cinsiyeti, ek hastalık mevcudiyeti, kadın hastalarımız arasında gebelik varlığı, prednizolonun başlangıç dozu, splenektomi uygulanmasının yapıp yapılmaması, eltrombopag tedavisi alıp almama ve hastaların ek tedavi alıp almaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. (Sırasıyla p-değerleri; 0.492, 0.130, 0.398,0.74, 0.139, 0.598 ve 0.929).

Tablo 13.Uygulanan tedavilere göre yanıt oranları.

	N	Yanitsız	Parsiyel Yanıt	Komplet Yanıt
Steroid Tedavisi	48	10 (%20,8)	13 (%27,1)	25 (%52,1)
Splenektomi	9	-	-	9 (%100)
Eltrombopag tedavisi	13	2 (15,4)	2 (15,4)	9 (%69,2)

Tartışma

İmmün trombositopeni, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen ancak immün sistem bozukluğu zemininde gelişen bazen akut, bazen kronik seyirli bir hastalıktır. Yetişkin popülasyonda İTP kadınlarda erkeklere göre daha sık (3:1) görülür (4). İTP hastaları genellikle cilt ve mukoza kanamaları ile başvurmaktadır. Purpura, menoraji, burun kanaması ve diş eti kanaması sık görülürken; gastrointestinal sistem kanaması ve hematüri nadir olarak görülmektedir. İntrakranial kanama da nadir görülmeyle beraber mortalitenin en önemli sebebidir (5). Bizim çalışmamızda da hastalar çoğunlukla benzer şekilde cilt ve mukoza kanaması ile başvurmuştur.

İstanbul Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada 1972-1991 tarihleri arasında İTP tanısı konmuş ve tedavi edilmiş hastalar değerlendirilmiştir. İTP'nin erişkin hastalarda kadınlarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiş ve akut İTP hastalarının 7 tanesinde hastalık başlangıcından yaklaşık 2 hafta önce geçirilmiş viral enfeksiyon anamnezi saptanmıştır. Akut İTP hastalarının kronik İTP hastalarına göre daha ağır trombositopeni ile başvurdukları tespit edilmiştir. Kortikosteroid tedavisi ile hastaların%71 'inde düzelme sağlanmıştır. Steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalara splenektomi yapılmış ve hastaların%76 'sında remisyon elde edilmiştir(6).

Cantekin ve ark. tarafından 2004 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada 1990-2003 yılları arasında kronik İTP tanısı alan 319 hasta klinik, laboratuvar bulguları ve uzun dönemi tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada vakaların %24 'ünde rutin kan sayımında tesadüfen trombositopeni saptanmış, vakaların %41 'i spontan cilt ve mukoza kanaması ile başvurmuş.1 vakada intrakranial kanama görülmüştür. 17 vakada ise gastrointestinal sistem kanaması görülmüştür. 176 hastaya 1 mg/kg dozunda prednizolon verilmiş, %52 hastada tam remisyon, %20 hastada kısmi remisyon elde edilmiştir. Tam remisyon elde edilen hastaların ise %51 'inde nüks görülmüştür. Azathiopurin tedavisi alan 22 hastanın %40 'ında tam remisyon elde edilmiş ancak tam remisyon elde edilen 9 hastanın %33'ünde nüks görülmüştür. Çalışmada steroid tedavisi ile elde edilen 5 yıllık hastaliksız sürvi %32.3,10 yıllık hastaliksız sürvi ise %18.4 bulunmuştur. Splenektomi ile elde edilen 5 yıllık hastaliksız sürvi %65 olarak bulunmuştur (7).

İstanbul Tıp Fakültesinde 2007 'de yapılan 162 kronik İTP hastasının klinik seyir ve tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada da hastaların kadın/erkek oranı 3 olarak saptanmıştır. Hastalara başlangıç tedavisi olarak 1mg/kg prednizolon tedavisi verilmiştir.(24 olgu tedavisiz takip edilmiştir.). Hastaların %46 'sında (64 olguda) tam yanıt elde edilmiş, ancak prednisolon dozunun azaltılmasıyla 2 ay içinde trombosit sayısı tekrar eski değerlerine gerilemiştir. Tam yanıt sağlanan hastaların 11'inde 6 ay -4 yıl içinde nüks geliştiği görülmüştür. Steroid tedavisinin azaltılması ile nüks eden 35 olguya splenektomi yapılmış olup bu hastaların %72 'sinde tam düzelme sağlanmıştır, ancak tam yanıt sağlanan olguların %27'sinde nüks saptanmıştır. Steroid tedavisi ya da splenektomi ile nüks eden hastalara diğer immunsupresif tedaviler verilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda da kadın hastalarda İTP daha sık saptanmıştır. 62 tane İTP hastası değerlendirildi ve bu hasta grubu içerisinde de İTP 'li kadın hastaların sıklığı erkeklerin iki katından fazla (K/E: 2.26) olup kadın ve erkek hastalar arasında cinsiyet ile yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir; buna göre kadın İTP hastalarının yaş ortalamaları erkek hastaların yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır (p=0.001).

İTP hastalarında başlangıç tedavisi olarak erişkin hastalarda bir kontrendikasyon yoksa ilk seçenek steroid tedavisidir Bizim çalışmamızda da 62 hastanın 61 tanesine başlangıç tedavisi olarak steroid tedavisi verilmiştir. Bu hastaların steroid tedavisi öncesi ve sonrası trombosit sayıları değerlendirildiğinde prednisolon kullanımından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerlerinin, prednisolon kullanımı öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı (p=0,000) olacak şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu tedaviye istatistiksel olarak anlamlı derecede yanıt alındığını göstermektedir. Hastalarımızın %75.8'ine 1 mg/kg dozdan prednisolon tedavisi başlanmıştır.(Bir hastanın başlangıç trombosit düzeyi 40.000 olduğundan ve tanı anında - takip boyunca kanama bulgusu olmadığından bu hastaya tedavi verilmemiştir). Çalışmamızda 7 hastaya pulse şeklinde doz uygulaması yapılmıştır, bu hastalarda gözlenen yüksek trombosit değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında (0.5mg/kg ve 1mg/kg doz alan gruplar ile) farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p=0,034). Bunun yanında prednisolon kullanımı öncesi ve sonrası trombosit takibi yapılan hastalarımızın %52,1'inde komplet remisyon, % 27,1'inde parsiyel remisyon sağlanırken %20.8'inde yanıt alınamamıştır. Diğer çalışmalardakine benzer şekilde steroid tedavisi ile tam ve parsiyel remisyon oranları elde edilmiştir.

Steroid tedavisi altında erişkin İTP hastalarında yanıt alınmadığı zaman yada tekrarlayan nüksler söz konusu olunca splenektomi seçeneği de değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda 62 tane hastanın 21 tanesine splenektomi yapılmıştır ve elimizdeki veriler değerlendirildiğinde splenektomi uygulamasından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerleri, splenektomi öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı (p=0,008) olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Splenektomi öncesi ve sonrası trombosit takibi yapılan hastalarımızın tamamında (%100, n=9) komplet remisyon sağlanmıştır (Tablo 9). Ancak bir

hastamızda nüks rapor edilmiştir.

Çalışmamızda hastalarımızın hepsine periferik yayma yapılmıştır. Kemik iliği biopsisi ise sadece 14 hastaya yapılmıştır. Kemik iliği biopsisi yapılan 1 hastaya KLL, 1 hastaya Waldenström makroglobulinemisi, 1 hastaya T hücreli LGL tanısı konulmuştur. Ayrıca hasta grubumuzda 1 hastaya SLE, 1 hastaya ise SLE ve eşlik eden AFS tanısı konulmuştur. Tüm hastalarımıza başlangıç tedavisi verilmeden önce viral seroloji ile ANA ve ANTI-dsDNA bakılmıştır. Dr O. Cantekin tarafından 2004 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada bu grup hastaların %16.5'inde ANA pozitifliği saptanmıştır (7).

Mazzucconi ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir çalışmada ise 0.5mg/kg/gün ve 1.5mg/kg/gün prednizolon alan hastalar değerlendirilmiştir. Düşük doz ile yüksek doz ilaç alan hastalar arasında önemli bir cevap farkının olmadığı görülmüştür. Komplet remisyon oranı yüksek doz alanlarda %34 iken, düşük doz alanlarda %30 olarak görülmüştür. Ancak çocuklarda düşük doz alanlarda tedaviye cevap oranları %64 iken yüksek doz ile tedavi görenlerde ise %81 olarak bulunmuştur. Bu çalışma erişkin hastaların başlangıç tedavisi için düşük doz steroid tedavisi verilmesini desteklemektedir. Ancak ASH başlangıç tedavisi olarak trombosit sayısı 30.000 /mm³ün altında olan asemptomatik hastalarda bile 1 mg/kg/gün dozunda prednizolon tedavisinin verilmesini önermektedir(1).

Randomize kontrollü prospektif bir çalışmada ise prednizolon (1mg/kg/gün) veya İVİG (400mg/kg/gün, 4 günlük tedavi) tedavisi alan ya da her iki tedaviyi kullanan hastalar değerlendirilmiştir(187). Trombosit sayısı 50.000/mm³ ün üzerine çıkan hasta oranları sırası ile %82 , %54ve %92 olarak görülmüştür. Trombositlerin ortalama pik yapma süresi ise sırasıyla 8. gün, 5.gün ve 7 gün olarak bulunmuştur. Konvansiyonel steroid tedavisine İVİG tedavisinin eklenmesi pek avantajlı olarak görülmemiştir(1).

Randomize olarak 35 erişkin İTP hastasına verilen 0.5gr/kg ve 1 gr/kg dozları olmak üzere tek doz verilen İVİG tedavileri kıyaslanmış, 0.5gr/kg doz alan hastalarda 1 ile 4 gün içinde alınan yanıt oranı%24 iken 1gr/kg dozda alan hastalarda alınan yanıt oranı ise %67 olarak görülmüştür. Daha sonra toplam doz 2gr/kg olacak şekilde her iki gruba ek İVİG tedavisi verildiğinde 0.5 gr/kg başlangıç dozu alan grupta tedaviye yanıt oranı %88 iken başlangıçta 1gr/kg dozda alanlarda ise bu oran %78 olarak görülmüştür (9).

İTP sebebi ile takip edilen hastalarda mortalite açısından hastaların değerlendirildiği çalışmalarda yapılmıştır. 208 İTP hastasının 14 yıllık takip sonrası mortalite oranları değerlendirildiğinde 11 hastanın öldüğü görülmüş; 5 hastanın kanama sebebi ile öldüğü, diğer 6 hastanın ise İTP dışı sebepler ile öldüğü saptanmıştır (10).Çalışmamızdaki hasta grubunda İTP sebebi ile mortalite saptanmamıştır.

Trombopoezi stimule eden ajanlar (trombopoetin mimetikler) refrakter İTP hastalarında bir tedavi seçeneği olarak son zamanlarda gündeme gelmiştir. Günümüzde eltrombopag ve romiplostim adlı iki tane ajan bulunmaktadır. Her iki ajanda refrakter İTP hastalarında randomize kontrollü çalışmalarda uygulanmıştır. Eltrombopag peptid yapılı oral bir ajandır, trombopetin transmembran kısmı ile etkileşime girerek kemik iliğinde megakaryosit üretimini ve farklılaşmasını uyarmaktadır. En sık görülen yan etkileri karaciğer enzim düzeyinde hafif artış, bulantı ve kusmadır. 2009 'da yayınlanan bir çalışmada 114 tane refrakter İTP hastasına plasebo kontrollü randomize olarak eltrombopag verilmiştir. Eltrombopag alan hastaların %59 'unda, plasebo alan hastaların ise %16 'sında trombosit sayısı 50.000/mm³ ün üzerine çıkmış ve eltrombopag alan hasta grubunda daha az kanama görülmüştür(1,11)

2011 de yayınlanan kronik İTP'li hastaların faz 3 çalışmalarında da benzer sonuçlar görülmüştür. Plasebo alan grupta 2 hafta sonra trombosit sayısı 17.500 ile 23.000/mm³ arasında seyrederken, eltrombopag alan grupta ise trombosit sayısı 53.000 ile 75.000/mm³ düzeyine ulaşmıştır. Eltrombopag alan grupta daha az kanama görülmüş ve İTP için verilen diğer tedavi ajanları daha başarılı bir şekilde azaltılabilmektedir. Benzer sonuçlar romiplostim için de gösterilmiştir. Romiplostim haftada bir injeksiyon ile uygulanan, peptid yapılı trombopetin reseptörlerine bağlanan bir ajandır. 2008 'de İTP hastalarına plasebo kontrollü olarak romiplostim uygulanmıştır. Romiplostim alan splenektomili hastalarda %79 'ünde, splenektomi olmayanların ise %88'inde trombosit sayısı 50.000/mm³ ün üzerine çıkmıştır (1).

Çalışmamızda 24 hastaya; steroid ve splenektomi dışında diğer immunsupresif ilaçlar verilmiştir, ancak hasta grupları arasında farklı ilaç tedavileri olduğundan ve hasta sayısı az olduğundan istatistiksel bir değerlendirme yapılamadı. Bu hastaların 8'ine Vinkristin uygulanmıştır. Vinkristin uygulaması sonucunda 2 hastadan yanıt alınmış, 1 hastada nöropati sonucu ilaç uygulaması durdurulmuş ve 5 hastadan yanıt

alınamamıştır. Bir hastaya (%1,6) Danazol uygulanmış ve yanıt alınamamıştır. Bununla beraber 17 hastaya Azatiyopurin uygulanmış ve sonuç olarak; 8 hastada yanıt alınmış, 9 hastada yanıt elde edilememiştir. Benzer şekilde 11 hastaya İVİG uygulanmış; 5 hastada yanıt elde edilirken, 6 hasta yanıtı kalmamıştır. Son olarak çalışmamızda 5 hastaya Rituksimab uygulanmış ve sadece bir hastadan yanıt elde edilmiştir. Eltrombopag ile romiplostim alan hastalarda kemik iliği fibrozisinin arttığına dair kaygılar bulunmaktadır. Yapılan prelinik çalışmalarda romiplostim verilen farelerde kemik iliği fibrozisinin arttığı görülmüştür. Bu etkinin doza bağımlı olduğu ve tedavinin azaltılması ya da kesilmesi ile azaldığı görülmüştür. Yapılan bir araştırmada romiplostim alan 271 hastanın sadece 10 tanesinde retikülün depositleri görülmüş, ancak bu çalışmada hastaların çoğuna kemik iliği biopsisi yapılmamıştır. Tedavi öncesi 5 hastaya kemik iliği biopsisi yapılmış ve sonrasında 4 hastada retikülün depositlerinin arttığı görülmüştür. Tüm hastalarda romiplostim dozu azaldıktan ya da kesildikten sonra retikülün boyanmasının azaldığı görülmüştür. Prospektif olarak 10 hasta kemik iliği biopsileri ile takip edildiğinde sadece 1 hastada tedavi ile ilişkili kemik iliğinde retikülün fibrozisi gelişmiştir. Benzer sonuçlar eltrombopag tedavisi ile de görülmüştür ancak klinik olarak bu bulguların önemi tam olarak bilinmemektedir. (1,12)

Eltrombopag ile romiplostim alan hastalarda kemik iliği fibrozisinin arttığına dair kaygılar bulunmaktadır. Yapılan prelinik çalışmalarda romiplostim verilen farelerde kemik iliği fibrozisinin arttığı görülmüştür. Bu etkinin doza bağımlı olduğu ve tedavinin azaltılması ya da kesilmesi ile azaldığı görülmüştür. Yapılan bir araştırmada romiplostim alan 271 hastanın sadece 10 tanesinde retikülün depositleri görülmüş, ancak bu çalışmada hastaların çoğuna kemik iliği biopsisi yapılmamıştır. Tedavi öncesi 5 hastaya kemik iliği biopsisi yapılmış ve sonrasında 4 hastada retikülün depositlerinin arttığı görülmüştür. Tüm hastalarda romiplostim dozu azaldıktan ya da kesildikten sonra retikülün boyanmasının azaldığı görülmüştür. Prospektif olarak 10 hasta kemik iliği biopsileri ile takip edildiğinde sadece 1 hastada tedavi ile ilişkili kemik iliğinde retikülün fibrozisi gelişmiştir. Benzer sonuçlar eltrombopag tedavisi ile de görülmüştür ancak klinik olarak bu bulguların önemi tam olarak bilinmemektedir. (1,12)

İmmünespresif ajanların İTP’ de kullanım etkinliği tam olarak değerlendirilememiş olmakla birlikte steroide veya splenektomi ile yanıt alınamayan hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır. Ancak hastaların remisyonda uzun süre kalamadığı görülmüştür. İlk olarak refrakter İTP hastalarında yüksek doz metilprednizolon ve siklofosfamid içeren kombinasyon kemoterapisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Siklofosfamid tedavisinin her gün tek başına oral veya iv pulse şeklinde uygulanması ile hastaların %16 ile %55 ‘inde remisyona girmişlerdir. Bu ilaç ile remisyona sürdüürülmesi için ne kadar süre verilmesi gerektiği tam olarak bilinmemektedir ve alopesi, lökopeni gibi ciddi yan etkilerinin de olduğu unutulmamalıdır (1).

Azathiopirin, siklosporin, mikofenolat-mofetil , aktinomisin ve diğer immünespresif ilaçlar tek başına ya da steroidle kombine olarak verilebilir. Bu ajanların verilmesi ile farklı başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Vinkristin ve vinblastine haftalık intravenöz olacak şekilde uygulanabilirler, trombosit sayısının 7 gün içinde arttığı görülmüştür. Hayvan ve insan çalışmalarında immün supresif ajanların hücrel ve humoral yanıtı baskılayarak trombosit üretimini arttırdığı gösterilmiştir. İTP ‘de monosit makrofaj fonksiyonlarının mikrotübül düzeyinde inhibisyonunda rol alırlar(1,3)

İTP hastalarında steroidler, splenektomi ve diğer tedaviler ile cevap alınamayan hastalarda trombopoetin reseptör aganositleri ile yanıt alınabilir ancak nadiren bazı hastalarda yanıt alınmayabilir(13,14). Tedavi başladıktan sonraki 7 ile 14 gün içinde trombosit düzeylerinde artış görülmektedir. Başlangıçta verilen tedavi kesilirse trombosit sayısı eski değerlerine yada daha düşük düzeylere kadar inebilir (15).Yapılan bir çalışmada TPO reseptör agonisti kullanan 49 hasta değerlendirilmiş, bu hastalar tedaviyi kestikten sonra 26 hastada ortalama 9 aylık bir remisyona girmişlerdir. Tedavi ilacını kesme sebebi ise hastanın ilacı almama isteği, ilacı azaltmaya rağmen trombosit sayısının düşmemesi ve yan etkiler olarak bulunmuştur. Eltrombopag ile de romiplostim ile de benzer şekilde sonuçlar görülmüştür (16,17). Yapılan çalışmaların çoğunda bu ajanların uzun süreli kullanımı ile minimal olarak ciddi yan etkiler ortaya çıkmıştır(18). Romiplostim ve Eltrombopag tedavisi ile bazı hastalarda tromboz riskinin arttığı görülmüştür. Ancak 2015 ‘de yapılan bir metaanalizde İTP tanısı olup bu ajanları kullanan hasta grubunda tromboz riskinin artmadığı saptanmıştır (19)

Çalışmamızda 13 hastaya eltrombopag tedavisi verilmiştir, tüm hastalara 50 mg/kg/gün dozunda tedavi başlanmıştır. Bu hasta grubu steroid tedavisi ile yanıt alınamayan veya steroid tedavisi altında nüks eden, diğer immünespresif ilaçlar ile de yanıt alınamayan, splenektomili ya da splenektominin kontrendike olduğu

hasta grubu içerisinde yer almaktadır. Eltrombopag kullanımından 1 ay sonra ölçülen trombosit değerleri, eltrombopag kullanımı öncesi ölçülen trombosit değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Eltrombopag kullanımı öncesi ve sonrası trombosit takibi yapılan hastalarımızın %69,2'sinde komplet remisyon, % 15,4'ünde parsiyel remisyon sağlanırken yine %15,4'ünden yanıt alınamamıştır. Hasta grubumuz içerisinde eltrombopag tedavisi ile ilişkili olabilecek herhangi bir yan etki de görülmemiştir.

Çalışmamızda hastalarımız tanı anından itibaren yıl sonuna kadar olan trombosit düzeyleri değerlendirilmiştir. Tanı sırasında ölçülen trombosit değerleri ($Ort=35400/mm^3$, son takip sürecinde ölçülen trombosit değerlerinden ($Ort=176000/mm^3$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Tanı ve son takip sürecinde trombosit ölçümleri sonucunda takibi yapılan tüm ($n=62$) hastalarımızın %61,3'ünde komplet remisyon, %27,4'ünde parsiyel remisyon sağlanırken, %11,3'ünden yanıt alınamamıştır.

Referanslar

1. Liel M S, Recht M, Calverley D C; Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction, Wintrobe's Clinical Hematology Thirteenth edition, Wolters Kluwer Lippincott Williams-Wilkins, ed. Greer J P, et al, 2014; 1061-1076
2. Audia S, et al, Pathogenesis of immune thrombocytopenia, Autoimmun Rev (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.012>
3. Cooper N, State of the art – how I manage immune thrombocytopenia, British Journal of Haematology, 2017, 177, 39–54
4. Pamuk GE, Pamuk ON, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. AnnHematol 2002;81:436-40.
5. LeeMS, Kim WC: Intracranial hemorrhage associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: Report of seven patients and analysis Neurology 1998;50:1160
6. Nalçacı M ve ark, İdiyopatik trombositopenik Purpuralı 156 hastanın klinik laboratuvar bulguları ve çeşitli tedavilerle elde edilen sonuçlar, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 57:3 1994
7. Cantekin O, İstanbul Tıp Fakültesi i,tıpta uzmanlık tezi, 2004
8. Yenerel M ve ark, 162 Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpura olgusunun klinik seyir ve tedavi cevabı yönünden değerlendirilmesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2007;70:6-10
9. Godeau B, Caulier MT, Decuyper L, et al. Intravenous Immunglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. Br J Haematol 1999; 107:716.
10. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long term observation of 208 adults with chronic idiopathic Thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995; 98:436.
11. Vogelsang G, Kickler TS, Bell WR. Post-transfusion purpura: a report of five patients and a review of the pathogenesis and management. Am J Hematol 1986;21:259-267
12. Mahevas M et al, How we manage immune thrombocytopenia in the elderly British Journal of Haematology, 2016, 173, 844–856
13. George JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. Haematologica 2008; 93:1445.
14. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD008235.
15. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol 2013; 98:10.

16. González•López TJ, Pascual C, Álvarez•Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2015; 90:E40.
17. Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion* 2013; 53:2807.
18. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161:411.
19. Catalá López F, Corrales I, de la Fuente Honrubia C, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)* 2015; 145:511.

Kısaltmalar

İTP	İmmün trombositopenik purpura
MPV	Mean Platelet Volüme
İVİG	İntravenöz İmmünglobulin
NAİT	Neonatal Alloimmün Trombositopeni
ASH	American Society Hematology
PTP	Posttransfüzyonel Purpura
CMV	Cytomegalovirus Virüs
HİV	Human Immun Deficiency Virus
HCV	Hepatit C virüs
EBV	Ebstein Bar Virüs
VZV	Varicella Zoster VİRÜS
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
MDS	Myelodisplastik Sendrom
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
AFS	Antifosfolipid Sendrom
EDTA	Etilendiaminetetraasetikasit

Presentation ID/Sunum No= 424

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gonartroz Hastalarında Lokal % 1 Lik Lidokain Enjeksiyon Tedavisinin Ağrı ve Diz Fonksiyonuna Etkisi

Effectiveness of Local % 1 Lidocaine Injection Therapy on Pain And Knee Function in Gonarthrosis Patients.

Gülşah YAŞA ÖZTÜRK

*Uzman Doktor, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği
gulsahyo@hotmail.com*

Özet

Kliniği Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, erkek hastalarda sekizinci, kadın hastalarda dördüncü dizabilite nedeni olan gonartroz, en sık görülen osteoartrit formudur. Tedavide amaç, hastanın ağrı kontrolünü sağlayarak, fonksiyonel durumunu iyileştirmektir. Bu hastalara yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz, fizik tedavi ve ilaç tedavileri önerilebilmekte olup, COVID-19 pandemisi döneminde hastaneye geliş sayı ve süresini azaltacak enjeksiyon yöntemlerinden biri olan, % 1 lik lidokain kullanılarak uygulanan Nöralterapi yöntemi hastalara seçenek olarak sunulabilmektedir. Nöralterapi yönteminde, ağrılı alandaki cilt dokusuna subkutan olarak 0,5 cc kadar enjeksiyon uygulanır. Yan etki riski ihmal edilebilecek kadar düşük olup, sonuçlar hızlı ve etkilidir. Bu çalışmada amacımız, Gonartroz tanısı ile polikliniğimize başvuran hastalarda nöralterapi uygulamasının diz ağrısı ve diz fonksiyonu üzerine etkilerini göstermektir. 01 Aralık 2020-01 Nisan 2021 tarihleri arasındaki 4 aylık süreçte Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine diz ağrısı ile başvuran, American College of Rheumatology (ACR) Tanı kriterlerine göre Gonartroz tanısı konulan 35 hasta çalışmamıza dahil edildi. Nöralterapi uygulaması öncesi ve 3 Seans sonunda olmak üzere tedavinin VAS ağrı skoruna ve Lysholm Diz Skoru Ölçeğine etkisi değerlendirildi. İstatistiksel yöntem için SPSS 27.0 kullanıldı. Sonuçların analizine göre VAS ağrı skoru tedavi sonrası, tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.001$) derecede azaldı. Lysholm Diz Skoru Ölçeğinde hastalarda olumlu yönde değişim istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p < 0.001$) saptandı. Bu yöntemin gonartroz tanılı hastalarda ağrı, fonksiyonel durum ve maliyet tasarrufu açısından fayda sağlayabileceğine düşünüyoruz. COVID-19 pandemi döneminde hastanede uzun süre bulunmayı gerektirmeyen, hızlı, yan etkisi az ve etkili enjeksiyon yöntemlerinin, kullanımının hastane poliklinik ve acil servislerindeki yoğunluğu azaltacağını düşünüyoruz. Nöral terapinin diz osteoartritinde etkinliğini doğrulamak için daha büyük ölçekli ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gonartroz, Ağrı, Lokal Lidokain Enjeksiyon

GİRİŞ

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise sekizinci en sık dizabilite nedeni olan gonartroz, en sık görülen osteoartrit formudur (1). Hastalığın tedavisinde, konservatif olarak ilaçsız tedaviler (eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, egzersizler, fizik tedavi) ile ilaç tedavileri (parasetamol, steroid olmayan ağrı kesiciler, topikal ajanlar) içerir (2,3,4). Gonartroz tedavisinde amaç, ağrı kontrolünü sağlayarak, hastanın fonksiyonel kapasitesini arttırmaktır. Tedavide kişiye özel hazırlanmış egzersiz programları, yaşam tarzı değişiklikleri, fizik tedavi uygulamaları, analjezik ilaç tedavileri kullanılabilir. Tedavilere yanıtı olmayan bir kısım hastada ise cerrahi girişim gerekebilir (5).

Gonartroz hastalarında, lokal % 1 lik lidokain veya prokain enjeksiyonu uygulanan Nöral Terapi (NT) uygulaması hastalara seçenek olarak sunulabilmektedir. NT, ağrı ve fonksiyon bozukluklarının tedavisi amacıyla; cilde, tendon bölgelerine, tetik noktalara ve diğer dokulara lokal anestetik enjeksiyonu şeklinde uygulanır (6,7,8,9). NT enjeksiyonu sonrası vejetatif sinir sisteminde bir uyarı oluşturur. Vücudumuzdaki kapiller ağla vücudumuza yayılan bu sistem sayesinde, kalp ve solunum hızı, ışığa göre pupillerin genişleyip daralması, iç organların düzenli çalışması sağlanırken son yıllarda ağrı ve enflamasyon üzerine etkisinin gösterilmesi ile hastalıkların seyrinde bu sistemi hedef alan uygulamalar önem kazanmıştır (10,11,12). NT uygulamalarında % 0,5-1 lik prokain veya lidokain kullanılabilir. Enjeksiyonlar intadermal ve yaklaşık 0,5 cc olarak uygulanır. Hastaya ilk olarak ağrılı bölgeye lokal enjeksiyon uygulanır. Sonrasında ilgili alanın nöroanatomik segment alanına uygulama yapılabilir (13,14).

Bu araştırmadaki amacımız; Gonartroz hastalarında, % 1 lik lidokain enjeksiyon tedavisi ile uygulanan Nöral terapinin, hastaların ağrı ve fonksiyonel durumu üzerine etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmamız retrospektif planlanmış olup; 01 Aralık 2020-01 Nisan 2021 tarihleri arasındaki 4 aylık süreçte, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine diz ağrısı şikayeti ile başvuran ve American College of Rheumatology (ACR) sınıflama kriterlerine göre bilateral Gonartroz tanısı konulmuş olan (15) hasta dosyaları taranmıştır.

Geriye yönelik dosya taramamızda çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir; Kellgran Lewrence evrelemesine göre radyoloji raporunda Evre 2 ve 3 düzeyinde gonartrozu olan, tedavide 7 gün ara ile, 3 seans olarak % 1 lik lidokain enjeksiyon tedavisi uygulanmış olan ve tedavi öncesi ve sonrasında ağrı için VAS skalası, diz fonksiyonel değerlendirme için Lysholm diz skorlama ölçeği uygulanmış olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Diz bölgesinden cerrahi geçirmiş olan, travma öyküsü olan, son 6 ay içinde diz enjeksiyonu (steroid, hyaluronik asid gibi) uygulanmış olan ve son bir yıl içinde diz bölgesinden fizik tedavi almış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Gonartroz Nöral terapi protokolü olarak (16) SBÜ Adana Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğimizde;

1. seansta; Palpasyonla diz medial ve lateralinde bulunan ağrılı noktalara ve diz çevresine, cilt içerisine, mercimek tanesi büyüklüğünde, papül oluşturacak biçimde %1 lidokain enjeksiyonu yapılmıştır.

2. seansta; 1. seansta uygulanan tedavi protokolünün tekrarı ve Thorakal vertebra 12 ve Lomber 3 vertebralar arası paravertebral segmentleri bölgesine cilt içerisine mercimek tanesi büyüklüğünde papül oluşturacak biçimde %1 lidokain enjeksiyonu yapılmıştır.

3. seansta; 2. seans protokolü aynıdır (16).

Tedavi başlangıcında ve 3. seans sonunda, ağrı durumunu değerlendirmek için VAS ağrı skalası ve fonksiyonel durumu değerlendirmek için Lysholm diz skorlama ölçeği doldurulmuş olan toplam 35 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

VAS ağrı değerlendirilmesinde; Hastanın dinlenme ve aktivite sırasındaki ağrı yoğunluğu 1-10 cm arası olmak üzere numaralandırılmış skala ile değerlendirilir.

(Ağrı yok) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Dayanılmaz ağrı)

Lysholm diz skorlama ölçeğinde 8 soru olup; aksama, destekle yürüme ihtiyacı, dizde kilitleme ve instabilite derecesi, ağrı, şişlik, merdiven çıkma, çömelme ile ilgili sorular bulunmakta ve genel diz fonksiyonu hakkında bize bilgi vermektedir.

Xu ve ark yaptığı bir çalışmada, artroskopik minimal invaziv tedavinin, konservatif tedavi başarısız olan diz eklemlerinde menisküs yaralanması olan hastalarda iyi bir etkiye sahip olduğu saptanmış hastaların tedavi öncesi ve sonrası takibinde ağrı için VAS, fonksiyonel durum için ise Lysholm Diz Skorlama İndeksi kullanılmıştır (17).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Bizim çalışmamıza 18 yaş üstü 25'i kadın, 10'u erkek olmak üzere 35 hasta dahil edildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda çalışmaya dahil edilen hastaların, 3 seans nöralterapi tedavisi sonrası VAS skoru ve Lysholm diz skorlama ölçeği tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.001$) düzelme göstermiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 18 yaş üstü, 25'i kadın, 10'u erkek olmak üzere 35 hasta dahil edildi (Tablo 1). Çalışmaya katılan hastaların boy kilo ve vücut kitle indeksleri (VKİ) Tablo 2'de belirtilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda çalışmaya dahil edilen hastaların, 3 seans nöralterapi tedavisi sonrası VAS skoru ve Lysholm diz skorlama ölçeğinde tedavi öncesine göre anlamlı ($p < 0.001$) düzelme gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 1

	n	%
Cinsi yet 1	20	57,1
Cinsi yet 2	15	42,9
Evre 2	17	48,6
Evre 3	18	51,4

Tablo 2

	Ort±SS	Min-Maks
Yaş	60,71±10,86	45-85
Boy	1,65±0,08	1,55-1,88
Kilo	75,26±10,84	55-100
VKİ	27,57±3,19	22,03-34,6

Tablo 3

	Tedavi öncesi Ort±SS	Tedavi sonrası Ort±SS	Fark Ort±SS	P
Vas	8,46±1,2 7	3,17±1,6 4	5,29±1, 07	<0, 001
Lysh olm	26,91±1 8,23	69,11±18 ,18	- 42,2±13,59	<0, 001

p:Paired t test

TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaş ortalamasının artması ile osteoartrit sıklığının ve dolayısı ile tedavi maliyetlerinin arttığı izlenmektedir. Pop ve ark. yaptığı çalışmada osteoartritte uygulanan konservatif ve koruyucu tedavilerin maliyeti azalttığı saptamışlardır (18). Bizim çalışmamızda kullanılan nöral terapi yöntemi yan etkisi az, etkinliği yüksek ve maliyeti düşük bir yöntem olarak hastalara seçenek olarak sunulabilmektedir.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), konservatif tedaviler bu süreçte önem arz etsede yan etkileri ve COVID-19 sürecinde ateşin saptanmasını maskeleyebilmesi açısından sorun olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca nonsteroid antiinflatuar ilaçların immun supresyon yapabilmeleride hastalıkla savaşta risk olarak bildirilmiştir (19). Nöralterapi uygulamasının antipiretik ve immunsüpresif olmayıp, geçirilmekte olan enfeksiyon semptomlarını baskılayıcı bir etkisi yoktur.

Diz eklemine, ultrason eşliğinde, eklem içi lidokain ve lidokainle beraber kortikosteroid uygulanan bir çalışmada, kortikosteroid uygulamasının klinik faydası, tek başına lokal anesteziye kıyasla net değil olarak saptanmış ve kortikosteroidin potansiyel yan etkileri göz önüne alındığında sonuç olarak kronik diz oetoartritte kortikosteroid enjeksiyonu önerilmemiştir (20).

Burch ve ark yaptığı çalışmada diz osteoartritte kullanılan lidokain yaması, hastaların ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyonlarına iyi yönde etki etmiştir (21).

Bizim çalışmamızda diz enjeksiyonu olarak % 1 lik lidokain kullanılmış olup hiç bir hastada yan etki gözlenmediği gibi, hastaların ağrıları gerilemiş, fonksiyonel durumları iyileşmiştir.

Vejetatif sinir sisteminin hastalık oluşum mekanizmalarındaki rolünün ortaya çıkması ile bu sistem üzerine etki eden tedavi yöntemleri ve özellikle nöralterapinin önemi son yıllarda artmıştır. Kas iskelet sistemi hastalıklarında önemli yer tutan, ağrı ve enflamasyon üzerine hızlı ve etkili bir şekilde müdahale edebilmek nöral terapiyi önemli bir tedavi seçeneği olarak önümüze koymaktadır. Bu tedavi yönteminin etki mekanizmalarının ve endike olduğu patolojilerin ortaya konabilmesi için ise daha çok sayıda klinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Kas iskelet sistemi patolojilerinde klasik tıbbi yöntemlerle kombine olarak veya tek başına bu tedavi yönteminin hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlara katkı sunacağı düşünülmektedir (22).

Egli ve ark. 280 dirençli kronik ağrısı olan hastada NT uygulamanın uzun dönemde ağrı üzerine etkinliği ve ağrı kesici ilaç kullanımını ne kadar azalttığını bir yıl boyunca gözlemlemiştir. Bu çalışmada kronik ağrılı hastaların çoğunluğunu bel boyun ağrısı oluştururken bunun yanında OA, yumuşak doku bozuklukları, artropatlere bağlı ağrılar, baş ağrıları ve diğer kronik ağrılardan oluşuyordu. Bir yıl sonunda 60 hastada ağrı değişmezken, 52 hastada hafif iyileşme, 126 hastada belirgin iyileşme, 41 hastada ise ağrının tamamının geçtiği bildirmişlerdir. NT'ye başladıktan sonra hastaların %74'ünde analjezik alım ihtiyacı azalmıştır (23).

Diz osteoartriti olan hastalarda; iyileşme sürecinin hızlandırılması, ağrıların azaltılması, hastaların yaşam kalitesini artırıp, sosyal yaşama hızla dönüşlerini sağlanması için maliyeti ve yan etkisi düşük olan Nöral terapi tedavisi hastalara seçenek olarak sunulabilir görüşündeyiz. Özellikle COVID-19 pandemi döneminde hastaneye ağırlı hasta başvurusunu azaltmak, hastanede bulunma süresini kısa tutmak

açısından bu yöntemin önemli olduğunu yine de randomize kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇ: Gonartroz hastalarında nöralterapi uygulamalarının etkili, uygulaması kolay, yan etki oranı ve maliyeti düşük, hızlı ve kalıcı etkiye sahip bir tedavi yöntemi olarak hastalara kas iskelet sistemi ağrılarında seçenek olarak sunulabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR:

1. Murra CJL, Lopez AD. The global burden of disease, vol 1. Cambridge: Harvard University Press; 1996.
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12):1145-55.
3. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
4. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannworth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59(12):936-44.
5. Banu Sarıfakioğlu, Aliye Yıldırım Güzelant, Erkan Özduvan. The comparison of the effectiveness of short wave diathermy and ultrasound in the treatment of gonarthrosis. . 2014; 20(1): 0-0
6. Dosch P, Frank BL. Neural therapy: Review Article. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1999; 10(3): 573-582.
7. Klinghardt D.K. Neuraltherapy:The Journal of Neurological and Orthopaedic Medicine and Surgery 1993;14(2): 109-114.
8. Gibson RG, Gibson SLM. Neural Therapy in the Treatment of Multiple Sclerosis:The Journal of Alternative and Complementary Medicine 1999;5(6): 543-552.
9. Brobyn TL, Chung MK, LaRiccia PJ. Neural Therapy: An Overlooked Game Changer for Patients Suffering Chronic Pain? Review Article. *J Pain Relief* 2015; 4(3): 1-4.
10. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ* 2007;71:78.
11. Harris GR. Effective Treatment of Chronic Pain by the Integration of Neural Therapy and Prolotherapy. *Journal of prolotherapy* 2010;2:377-86.
12. Collet C, Di Rienzo F, El Hoyek N, Guillot A. Autonomic nervous system correlates in movement observation and motor imagery. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:415. Published 2013 Jul 30. doi:10.3389/fnhum.2013.00415
13. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Restoring the Balance of the Autonomic Nervous System as an Innovative Approach to the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Mol Med* 2011;17:937-48.).
14. Weinschenk S. Neural therapy-A review of the therapeutic use of local anesthetics. *Acupuncture and Related Therapies* 2012;1:5- 9.
15. Altman R, Asch E, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Christy W, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039-49.

16. Altınbilek T. (Editör). Lokomotor sistem hastalıklarında nöralterapi. İnci Baskı, Ankara: Hipokrat kitapevi, 2017: 1-50.).
17. Xu J, Bian F. Pain-related risk factors after arthroscopic minimally invasive treatment of meniscus injury of knee joints. *Exp Ther Med*. 2020 Sep;20(3):2317-2324. doi: 10.3892/etm.2020.8953. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32765711; PMCID: PMC7401751.
18. Pop T, Szczygielska D, Druzicki M. Epidemiology and conservative treatment of patients with degenerative jointdisease of the hip and knee. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007;9(4):405-12.
19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-patients-use-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-covid-192020>.
20. Kim DH, Choi SS, Yoon SH, Lee SH, Seo DK, Lee IG, Choi WJ, Shin JW. Ultrasound-Guided Genicular Nerve Block for Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial of Local Anesthetic Alone or in Combination with Corticosteroid. *Pain Physician*. 2018 Jan;21(1):41-52. PMID: 29357330.
21. Burch F, Coddling C, Patel N, Sheldon E. Lidocaine patch 5% improves pain, stiffness, and physical function in osteoarthritis pain patients. A prospective, multicenter, open-label effectiveness trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Mar;12(3):253-5. doi: 10.1016/j.joca.2003.10.007. PMID: 14972343.
22. Subaşı V, Küçük MÖ. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Nöralterapi Protokolleri: Derleme. *Turk J Osteoporos* 2018;24:1-4.
23. Egli S, Pfister M, Ludin SM, Puente de la Vega K, Busato A, Fischer L. Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Jun 27;15:200. doi: 10.1186/s12906-015-0735-z. PMID: 26115657; PMCID: PMC4483221.

Presentation ID/Sunum No= 428

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Proteinürili Olgularda Tedavinin Nabız Dalga İndeksleri Üzerine Etkisi

Asst. Prof. Dr. Mustafa Asım Gedikli¹, Prof. Dr. Mansur KAYATAŞ²

¹Sivas Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sivas/Turkey

² Izmir University of Economics Medical Park Hospital, Department of Nephrology

Abstract

Aim: In proteinuria patients, the most significant reason of mortality is cardiovascular diseases caused by increased atherosclerosis. Nowadays, we can observe atherosclerosis and arterial stiffness by using a non-invasive method, pulse wave analysis. This study seeks to reveal the effects of the changes in the amount of proteinuria on the pulse waves of patients with proteinuria in a period of treatment of six months. **Material and Method:** 15 voluntary patients with proteinuria that applied to the outpatient clinic of Department of Nephrology, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University for the first time enrolled in the study. PWV and AI measurements of the patients were taken by using a pressure-sensitive transducer by a single operator at the moment of diagnosis, third month, and six months after the diagnosis. Blood pressure monitoring, biochemical laboratory tests, and 24-hour urinary proteinuria measurements were taken concurrently. **Results:** Fifteen voluntary patients who underwent renal biopsy for proteinuria were included in the study. Ten of the patients were female (66.7%), 5 were male (33.3%). All patients received antihypertensive, antiaggregant, immunosuppressive, and treatment for hyperlipidemia. The mean age of the patients was found to be 48.13±11.96 years. The mean age of male patients was 42.40±14.29 years, and the average age of female patients as 51.00±10.21 years. When the average of the patients' micro total proteinuria (MTP), Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AI) measurement are examined, it is observed that at the moment of diagnosis MTP: 4937,76 mg/day PWV: 7,07 m/s AI: 25,07 %, in the third month MTP: 2260,27 mg/day PWV: 6,79 m/s AI: 22,53 % and in the sixth month MTP: 2469,71 mg/day PWV: 7,18 m/s AI: 32,53 %. With our patients, there was a negative correlation between MTP and PWV in the third month ($r=-0.621$ $p=0.014$) and sixth month ($r=-0.664$ $p=0.007$), and the result is found to be statistically significant ($p<0.05$). **Conclusion:** In the first three-month period, it's seen that MTP is decreased by treatment, and therefore PWV is decreased, also, and after that time, chronic stage occurs, and renal damage continued depending on the high proteinuria amount. We also observed an increase in PWV and atherosclerosis. In order to demonstrate the relationship between proteinuria with PWV and atherosclerosis more clearly, there is a need for further studies which are long-term prospective and have a large number of patients.

Keywords: Atherosclerosis, Arterial stiffness, PWV, proteinuria

Introduction:

Proteinuria; The amount of protein in 24-hour urine is over 150 mg/day in repeated measurements. Proteinuria; is one of the most important clinical manifestations of kidney disease, and recurrent proteinuria is associated with progressive kidney disease. Proteinuria; develops due to primary and secondary glomerular diseases. Depending on the severity of the disease in patients with proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, inflammation, hypertension, and edema are observed ¹.

The first approach in patients with proteinuria is to find the underlying cause. Specific treatments such as steroid therapy and immunosuppressive treatments are performed for renal pathology. In addition, the other approach is conservative treatments to reduce proteinuria. Treatments reducing proteinuria; blood pressure control and dietary regulation. In addition, in patients with proteinuria; Non-specific treatments are performed for complications such as hyperlipidemia, edema, hypoalbuminemia, hypercoagulability ².

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Half of deaths in developed countries and 25% of deaths in developing countries are due to coronary artery disease (CAD) ³. The higher the proteinuria level, the greater the cardiovascular risk and progression to chronic kidney disease (CKD). Identifying cardiovascular risk factors and their early treatment is essential in preventing CAD in asymptomatic people and in preventing recurrent events and mortality in patients with CAD.

Arterial stiffness; decrease in viscoelastic properties and compliance of the artery wall due to many factors such as age, hypertension, diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia, smoking, oxidative stress, inflammation ⁴. Increased arterial stiffness leads to significant clinical consequences. These; Increase in systolic blood pressure, an increase in pulse pressure, and left ventricular hypertrophy. These changes are significant determinants of cardiovascular morbidity and mortality in the general population and renal patient population ^{5,6}.

With the developing technology, we can evaluate atherosclerosis that develops due to arterial stiffening by non-invasive methods. Pulse wave velocity measurement is the most widely used non-invasive measurement method in assessing arterial stiffness ⁷. Increased pulse wave velocity (PWV), a reflection of arterial stiffness, is an indicator of atherosclerosis.

In this study, we aimed to compare the amount of proteinuria and the reflection of the change in cardiovascular risk factors on the parameters of PWV by following up 15 patients who underwent renal biopsy and started treatment for six months due to proteinuria.

Material and Method:

Fifteen patients who volunteered among those who applied to Cumhuriyet University Medical Faculty Hospital Nephrology Polyclinic for the first time with proteinuria between October 2015 and April 2016 were included in our study. Our study was conducted with the decision of the Cumhuriyet University Faculty of Medicine ethics committee, dated 27.10.2015 and numbered 2015-10 / 02.

Measurement using pressure-sensitive, Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® pulse wave analysis and ambulatory blood pressure monitor based on the brachial-radial artery trace (PWA Dongle, IEM GmbH, Cockerillstr.69, D-52222 Stolberg, Germany) done. Patients were measured at least 30 minutes after resting before measurement. Before the measurement, he did not take any cigarettes or caffeinated drinks in the last 30 minutes, and the measurements were made by sitting on a chair in a quiet area reserved for measurement, avoiding external stimuli. The device made two measurements in total and took the average of the other operations in the 3rd place. When the results were reported as reliable, the results of the patients were recorded. The results were not recorded in patients whose results were not reliable, and the procedure was repeated until reliable results were obtained.

The data obtained from our study were loaded into the SPSS (version 22.0) program. When the parametric test assumptions were fulfilled in the evaluation of the data (evaluated with the Kolmogorof-Smirnov test); In repeated measures, the analysis of variance, Bonferans test, the significance test of the

difference between the two means, and when the parametric test assumptions could not be fulfilled, the Kruskal Wallis test, Friedman test, Man Whitney U Test, Chi-Square test and Correlation analysis were used. Results were obtained at a significance level of $p < 0.05$ with 95% confidence.

Results:

Fifteen voluntary patients who underwent renal biopsy for proteinuria were included in the study. Ten of the patients were female (66.7%), 5 were male (33.3%). All patients received antihypertensive, antiaggregant, immunosuppressive, and treatment for hyperlipidemia. The mean age of the patients was found to be 48.13 ± 11.96 years. The mean age of male patients was 42.40 ± 14.29 years, and the average age of female patients was 51.00 ± 10.21 years. When our patients were examined in terms of age and gender, it was seen that there was no statistically significant difference between them ($p > 0.05$). When the patients' height, weight, and BMI were compared according to their gender, it was observed that women were overweight than men, and there was no statistically significant difference ($p = 0.510$). When the patients were compared according to their height, the average height of the males was 173.40 ± 4.39 cm, and the average height of the females was 156.50 ± 5.99 cm. It was observed that males were taller than females, and there was a statistically significant difference ($p = 0.003$) (Table 1).

		n	Mean±SD	p-value
Age	Female	10	51,00±10,21	0,200
	Male	5	42,40±14,29	
	Total	15	48,13±11,95	
Height	Female	10	156,50±5,99	0,003
	Male	5	173,40±4,39	
	Total	15	162,13±9,83	
BMI	Female	10	33,87±8,68	0,058
	Male	5	25,39±3,22	
	Total	15	31,04±8,28	
Weight	Female	10	82,80±20,61	0,510
	Male	5	76,20±8,59	
	Total	15	80,60±17,46	

Table 1: Demographic characteristics of the patients.

Considering the comorbidities of the patients; While 6 patients (40%) had DM, 9 patients (60%) did not have DM. While 7 (46.7%) of the patients had HT, 8 (53.3%) did not have HT (Table 2).

	Female	Male	Total
DM	5 (%33,3)	1 (%6,7)	6 (%40)
HT	6 (%40)	1 (%6,7)	7 (%46,7)

Table 2: Chronic diseases of the patients according to their gender

When the histopathological diagnoses of our patients who underwent renal biopsy for proteinuria were examined; 6 (40%) had Focal Segmental glomerulosclerosis (FSGS), 4 (26.7%) had Membranous Glomerulonephritis (MGN), 2 had Systemic lupus erythematosus (SLE) nephritis, 1 had Membraneuproliferative glomerulonephritis (MPGN), 1 Amyloidosis was observed in 1 and Chronic tubulointerstitial nephritis in 1 (Table 3).

Pathological Diagnosis	Total
Focal Segmental glomerulosclerosis	6 (%40,0)
Membranous Glomerulonephritis	4 (%26,7)
Systemic Lupus Erythematosus Nephritis	2 (%13,3)
Membraneuproliferative Glomerulonephritis	1 (%6,7)
Amyloidosis	1 (%6,7)
Chronic Tubulointerstitial Nephritis	1 (%6,7)
Total	15 (%100)

Table 3: Renal biopsy results of the patients

When the ambulatory blood pressure measurements of the patients at 0 and 6 months are examined, the mean systolic blood pressure; 0. month 122.67/76.47 mmHg, 6. month 117.21/72.71 mmHg, mean diastolic blood pressure 0. month 76.47±9.19 mmHg 6. month 72.71±9.68 mmHg It was measured, and there was no statistically significant difference ($p>0.05$). When the heart rate measurements of the patients at 0 and 6 months were examined; 0. month 122.67/76.47 mmHg, 6. month 117.21/72.71 mmHg, mean diastolic blood pressure at 0. month 77.40±12.65 minutes / beat at 6. months 79.86±9, It was measured as 69 minutes/beat, and there was no statistically significant difference ($p>0.05$) (Table 4).

		0. Month (Average±SD)	6. Month (Average±SD)	p-value
Cystolic Blood Pressure	Female	124,70±17,67	115,50±14,68	>0,05
	Male	118,60±19,59	121,50±21,33	
	Total	122,67±17,87	117,21±16,19	
Diastolic Blood Pressure	Female	76,80±9,26	70,20±6,81	>0,05
	Male	75,80±10,09	79,00±13,88	
	Total	76,47±9,19	72,71±9,68	
Pulse	Female	81,90±11,52	80,20±9,14	<0,05 ¹
	Male	68,40±10,48	79,00±12,46	
	Total	77,40±12,65	79,86±9,69	0,593

Table 4: Comparison of blood pressure and heart rate measurements of the patients.

Laboratory values of the patients at 0, 3 and 6 months are compared in Table 5. Albumin values; between 0th months and 3rd months ($p=0.022$) and 0th months to 6th months ($p=0.022$), Na values between 0th months and 6th months ($p=0.008$), K values with 0th months between the 6th month ($p=0.01$) and between the 0th month and the 3rd month ($p=0.011$) in the Ca value, between the 0th month and the 6th month in the sedimentation value ($p=0.029$), with the 0th month in the MTP value a statistically significant difference was observed between the 3rd month ($p=0.008$) and between the 0th month and the 6th month ($p=0.015$) ($p<0.05$). There was no difference in terms of other laboratory parameters ($p>0.05$).

	0. Month (Average±SD)	3. Month (Average±SD)	6. Month (Average±SD)	p- value
Glucose	109,33±64,12	110,66±56,98	92,80± 33,54	>0,05
Triglyceride	221,00±112,90	208,84±96,63	202,53±87,26	>0,05
LDL	168,64±67,98	142,38±40,08	149,20±35,19	>0,05
BUN	19,36±5,68	17,42±6,07	17,96± 8,12	>0,05
Creatine	0,88±0,34	0,80±0,29	0,76±0,26	>0,05
Uric acid	5,78±1,66	5,94±2,01	5,85±1,73	>0,05
Total protein	5,69±1,22	5,82±0,93	6,08±0,84	>0,05
Albumin	2,98±0,90	3,43±0,77	3,55±0,66	<0,05¹
ALT	24,06±14,59	25,60±14,61	20,86±9,89	>0,05
AST	25,40±10,64	24,73±17,61	19,73±4,51	>0,05
Cl	104,66±5,48	104,00±4,20	104,20±4,72	>0,05
Na	136,73±2,60	137,86±4,15	138,73±3,67	<0,05²
K	4,40±0,40	4,19±0,25	4,12±0,34	<0,05³
Ca	8,40±0,58	8,92±0,80	9,16±0,66	<0,05⁴
P	3,18±0,50	3,30±0,83	3,43±0,67	>0,05
Mg	1,78±0,18	1,74±0,19	1,73±0,18	>0,05
WBC	8,61±4,17	8,23±3,30	8,64±3,32	>0,05
HGB	13,22±1,88	12,70±2,08	13,22±1,34	>0,05
PLT	280733,33±72950,53	276466,66±65883,95	298600,00±84740,61	>0,05
Sedimentation	41,53±28,54	40,93±35,02	27,66±14,10	<0,05⁵
CRP	5,31±3,46	6,54±3,68	4,97±2,94	>0,05

Microalbuminuria	1110,57±581,26	867,74±475,39	938,71±853,33	>0,05
Micrototal Proteinuria	4937,76±4545,68	2260,27±2191,06	2469,71±3249,93	<0,05 ⁶

1: 0-3. month p=0,022 0-6. month p=0,022 4: 0-3. month p=0,011 0-6. month p=0,006
 2: 0-6. month p=0,008 5: 0-6. month p=0,029
 3: 0-6. month p=0,010 6: 0-3. month p=0,008 0-6. month p=0,015

Table 5: Laboratory values of the patients at 0, 3, and 6 months.

When the PWV measurements of the patients were examined, it was observed that women had higher PWV than men, and there was no statistically significant difference between them (p>0.05). When the PWV measurements of the patients at 0, 3, and 6 months were compared; there was no statistically significant difference between the 0th month and the 3rd month (p=0.078), between the 0th month and the 6th month (p=0.305), and between the 3rd month and the 6th month (p=0.065) (p>0.05). When AI measurements of the patients were examined as women/men, it was observed that AI measurements of women were higher than men, and there was no statistically significant difference between them at 0 and 6 months (p>0.05) and at 3 months (p=0.012). There was a significant difference (p<0.05). When AI measurements of the patients at 0, 3, and 6 months were compared, statistically; there was no significant difference between 0 months and 3 months (p=0.532) (p>0.05), between 0 months and 6 months (p=0.020) and between 3 months and 6 months (p=0.041) was found to be statistically significant (p<0.05) (Table 6).

		0. Month (Average±SD)	3. Month (Average±SD)	6. Month (Average±SD)	p-value
PWV	Female	7,39±1,03	7,13±0,89	7,47±1,08	>0,05
	Male	6,44±1,31	6,12±1,54	6,62±1,85	
	Total	7,07±1,18	6,79±1,19	7,19±1,38	>0,05
AI	Female	29,20±12,21	28,40±8,54	34,50±11,88	<0,05 ¹
	Male	16,80±10,57	10,80±15,34	28,00±6,52	
	Total	25,07±12,82	22,53±13,71	32,33±10,63	<0,05 ²

1: Between men and women in the 3rd month p=0,012 2: 0-6. month p=0,020 3-6. month p=0,041

Table 6: Comparison of patients' PWV parameters.

There was a positive correlation between MTP and PWV at 0 months (r=0.039 p=0.889) and a negative correlation at 3 months (r=-0.621 p=0.014) and 6 months (r=-0.664 p=0.007). It was monitored and it was found that there was a statistically significant difference (p<0.05). When our patients were compared with MTP and AI (0, 3 and 6 months, respectively; r=0.407 p=0.132 / r=-0.385 p=0.156 / r=0.112 p=0.690), it was observed that there was no statistically significant difference (p>0,05) (Table 7).

0.month		Microalbuminuria	Micrototal Proteinuria
PWV	r	-0,252	0,039
	P	0,365	0,889
AI	r	0,303	0,407
	p	0,272	0,132

3.month		Microalbuminuria	Micrototal Proteinuria
PWV	r	-0,474	-0,621
	P	0,119	0,014
AI	r	-0,249	-0,385
	p	0,435	0,156

6. month		Microalbuminuria	Micrototal Proteinuria
PWV	r	-0,671	-0,664
	P	0,006	0,007
AI	r	0,224	0,112
	p	0,423	0,690

Table 7: Correlation analysis of PWV measurements of the patients and proteinuria results

Discussion:

Proteinuria; is one of the most important clinical manifestations of kidney disease, and recurrent proteinuria is associated with progressive kidney disease. Studies have shown that proteinuria level at the time of diagnosis alone can predict kidney disease prognosis, independent of the underlying disease. According to this, the progression of ESRD in proteinuria below 2g/day was 4.3%, while the progression of ESRD was 34.7% in proteinuria above 3.5g/day⁸.

In patients with proteinuria, ESRD and atherosclerotic heart disease are the leading causes of morbidity and mortality. Cardiovascular diseases constitute the most important cause of morbidity and mortality in all stages of chronic kidney disease. Arterial stiffness; is a decrease in the viscoelastic property and compliance of the artery wall. Among the known classical risk factors in the development of atherosclerosis there are age, male gender, smoking, family history, physical inactivity, obesity, HT, DM, and dyslipidemia. In many studies, arterial stiffness; is an independent indicator of hypertension, cerebrovascular accident, atherosclerosis, cardiovascular events, and mortality^{9,10}.

Hypoalbuminemia and edema develop in patients with proteinuria due to protein loss, hyperlipidemia due to decreased lipid catabolism, susceptibility to infection, and increased inflammatory values are observed due to the deterioration of the complement system. These parameters predispose patients to atherosclerosis.

It is thought that the immune system is involved in the pathogenesis of many glomerular diseases. Therefore, immunosuppressive therapy is planned according to the histopathological diagnosis and active/sclerotic lesion status. Corticosteroid (1 mg/kg/day maximum 80 mg methylprednisolone) treatment

regimens are tried as the first step. In histopathological diagnoses unresponsive to steroid therapy, frequent relapses after steroid therapy, steroid addiction and known to be insufficient steroid therapy; Other immunosuppressive treatments such as cyclophosphamide (2 mg/kg/day), cyclosporine (5 mg/kg/day), mycophenolate mofetil (15 mg/kg/day), tacrolimus, monoclonal antibodies (ritiksumab etc.) are planned. The duration of these immunosuppressive treatments varies according to the histopathological diagnosis. In our study, all patients were given conservative treatments such as antihypertensive, treatment for hyperlipidemia and antiaggregant treatment, and immunosuppressive treatments according to histopathological diagnosis. There is no difference between patients in terms of treatment.

Many factors are affecting PWV. These; age, gender, blood pressure, heart rate, obesity, height, and weight¹¹. With advancing age, the elastic tissue of the aorta decreases and leaves its place to collagen tissue, as a result, the width of the aorta increases, and its flexibility decrease. In our study, when the patients are examined without gender discrimination, it is seen that PWV increases as the age increases, and there is a statistically significant difference between them ($p < 0.05$). In our study, when the patients were compared according to their gender, it was observed that the average PWV of women was higher than that of men, and it was observed that there was no difference between them.

The most critical factor affecting PWV after age is blood pressure. Hypertension is a significant risk factor for CAD and accounts for 35% of atherosclerotic events. In patients with hypertension, vascular wall thickness increases, and arterial compliance decreases. When the blood pressure measurement of our patients was compared with PWV and AI, it was observed that there was a positive correlation but no statistically significant difference ($p > 0.05$). The reason for the lack of statistical difference between blood pressure and PWV is due to the fact that blood pressure is not high, and the result is consistent with the literature.

Many studies show a direct relationship between hypoalbuminemia and ESRD, atherosclerosis, and cardiovascular mortality^{12, 13}. Hypoalbuminemia shows both the severity of the disease and inflammatory response. Hypoalbuminemia and proteinuria are cardiovascular risk factors, both directly and indirectly, due to increased inflammatory and atherogenic lipid profile, elevated blood pressure, and decreased GFR. Another reason why hypoalbuminemia is a cardiovascular risk factor because there is an inverse relationship between albumin level and lipid levels. Our study observed a negative correlation between total protein and triglyceride, between total protein and LDL, between albumin and TG, and between albumin and LDL, and there was a statistically significant difference ($p < 0.05$).

In the RENAAL study, it was shown that 85% of patients with proteinuria over 3g/day had an increase in creatine values, and 44% developed CAD¹⁴. Many studies have shown that cardiovascular risk decreases with proteinuria treatment and that cardiovascular risk increases in ongoing proteinuria. Continuation of inflammation, nephron damage, and endothelial dysfunction have been shown as the reason for this. In the REIN study, it was observed that patients with proteinuria at the nephrotic level had a decrease in GFR by 10% annually, and ESRD developed in 30% at the end of the 3rd year¹⁵. In patients with proteinuria, development of hypertrophy in healthy nephrons, vasodilation in afferent arterioles, increased glomerular plasma flow, and consequently increase in glomerular filtration rate glomerular capillary pressure are observed in order to compensate for the nephron loss that develops in the later stages. This adaptation mechanism causes damage to intact nephrons even if the underlying disease is treated¹⁶.

Chronic kidney damage; structural and/or functional disorders, regardless of the underlying kidney disease, whether there is a decrease in GFR for more than 3 months or not¹⁷. In patients with proteinuria, the first 3 months is critical in terms of response to treatment, chronicity of the disease, and reversal of cardiovascular risks. In our study, when our patients were compared with the initial MTP and the MTP in the 3rd month, it was observed that there was a decrease in inflammatory parameters, hyperlipidemia, PWV, and AI measurement in correlation with this. MTP follow-ups at 3 and 6 months remained stable and were found to be higher than the normal range ($> 2\text{g/day}$). Although the patients' inflammatory parameters and lipid levels decreased after the 3rd month, it was observed that renal damage and atherosclerosis continued due to ongoing proteinuria. In our patients, it was observed that there was a negative correlation between MTP and PWV measurements after the 3rd month due to chronic kidney damage, and although there was a decrease in the 6th month compared to the MTP initial value, PWV was a value above the initial value.

With the development of non-invasive diagnostic methods, the sensitivity and specificity of the tests used to predict atherosclerosis and coronary artery disease are insufficient to predict the whole patient group due to insufficient studies, and more studies with more patient groups and new methods are needed. More extended studies are needed to understand whether a reduction in the amount of proteinuria in patients with proteinuria lasting more than 3 months can reduce arterial stiffening and whether initiated endothelial damage and inflammation will return to normal.

References:

1. Appel GB, Radhakrishnan J. Glomerular disorders and nephrotic syndromes. *Goldman's Cecil Medicine*. Elsevier; 2012:761-771.
2. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease. *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book*. 2018:182.
3. Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney international*. 2017;91(4):797-807.
4. Safar ME, Nilsson PM, Blacher J, Mimran A. Pulse pressure, arterial stiffness, and end-organ damage. *Current hypertension reports*. 2012;14(4):339-344.
5. Bonarjee VV. Arterial stiffness: a prognostic marker in coronary heart disease. available methods and clinical application. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:64.
6. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2007;30(2):97-107.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-2605.
8. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney International Supplement*. 1997;(63)
9. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-1206.
10. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-2090.
11. Nandini H, Pandey A. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *International Archives of BioMedical and Clinical Research*. 2018;4:29-31.
12. Peng W, Zhang C, Wang Z, Yang W. Prediction of all-cause mortality with hypoalbuminemia in patients with heart failure: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2019;24(7):631-637.
13. Kirushnan B, Rao BS, Annigeri R, et al. Impact of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis on the outcome in hemodialysis patients. *Indian journal of nephrology*. 2017;27(4):277.
14. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney international*. 2004;65(6):2309-2320.
15. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;365(9463):939-946.
16. Chiang WC, Lai CF, Su CT, et al. Angiotensin modulate endothelial adaptation, glomerular and podocyte hypertrophy after uninephrectomy. *PloS one*. 2013;8(12):e82592.
17. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266.

Presentation ID/Sunum No= 471

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pedriatrik Popülasyonda Abdominal Aortanın Ana Dallarının Vertebral Korpus Üzerindeki Topografik Konumu

Topographic Location of the Origins of the Main Branches of the Abdominal Aorta in Relation to the Vertebral Bodies in Pediatric Population

Dr. Edis Çolak¹

¹ *University of Health Sciences, Dr. Behçet Uz Child Disease and Pediatric Surgery Training and Research Hospital, Department of Radiology, Izmir, Turkey*

Abstract

Objectives: Knowledge of the topography of the abdominal visceral branches is of great importance for performing effective endovascular and surgical procedures. The purpose of the current study was to define the topographic location of the origins of the main branches of the abdominal aorta in relation to the vertebral bodies in children aged between 0 and 18 years on contrast-enhanced computer tomography (CECT) scans. **Methods:** Between 2018 and 2020 the CECT images obtained from 197 children (mean age \pm SD, 8.80 ± 5.05 years) were retrospectively analyzed. Patients were classified into five age groups. The levels of the origins of the celiac trunk (CT), superior mesenteric artery (SMA), right renal artery (RRA), left renal artery (LRA), and inferior mesenteric artery (IMA) were determined in relation to the vertebral bodies using three dimensional CT views. In order to determine the level of origin, the vertebral bodies were divided into upper, middle, and lower thirds. **Results:** The CT, SMA, RRA, LRA, and IMA, most commonly arose at the level of the lower third of T12 (38.07%), the upper third of L1 (41.12%), the middle third of L1 (33.99%), the lower third of L1 (47.72%), and the upper third of L3 (46.70%), respectively. The upper and lower levels of the origins were recorded for each age group as well. The vertebral levels of the arterial origins moved caudally with increasing age. No significant difference was found between the vertebral level of origin and gender. **Conclusions:** The present study is the first to report the vertebral levels of the origins of the main abdominal branches in children among different age groups. We believe that this study will contribute to reducing vascular risks during pediatric surgical procedures.

Keywords: Abdominal aorta, main branches, vertebral body, computed tomography

Özet

Amaç: Abdominal aortanın ana dallarının topografyasının bilinmesi, etkili endovasküler ve cerrahi prosedürlerin gerçekleştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (KBT) taramalarında 0-18 yaş arası çocuklarda vertebral korpuslara göre abdominal aortanın ana dallarının orijinlerinin topografik konumunu tanımlamaktır. **Gereç ve Yöntem:** 2018 ve 2020 yılları arasında 197 çocuktan (ortalama yaş \pm SS, 8.80 ± 5.05 yıl) elde edilen KBT görüntüleri retrospektif olarak analize edildi. Hastalar beş yaş grubuna ayrıldı. Çölyak trunkus (ÇT), superior mezenterik arter (SMA), sağ renal arter (Sağ RA), sol renal arter (Sol RA) ve inferior mezenterik arter (IMA) orijin seviyeleri, vertebral korpuslara göre belirlendi. Vertebral korpusları üst, orta ve alt *üçte bir* segment olarak bölünmüştür. **Bulgular:** ÇT, en yaygın olarak T12'nin alt *üçte bir* (% 38.07); SMA, L1'in üst *üçte bir* (% 41.12) ; Sağ RA, L1'in orta *üçte bir* (% 33.99); Sol RA L1'in alt *üçte bir* (% 47,72); ve IMA en yaygın olarak L3'ün üst *üçte bir* (% 46,70) segmentinden çıkış göstermektedir. Orijinlerin üst ve alt seviyeleri de her yaş grubu için kaydedildi. Abdominal aortanın ana dallarının vertebral seviyeleri yaşla birlikte kaudale doğru yer değiştirildiğini gözlemlendi. Vertebral korpus seviyeleri ve cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır. **Sonuç:** Bu çalışma, farklı yaş gruplarındaki çocuklarda ana abdominal dalların orijinlerinin vertebral seviyelerini bildiren ilk çalışmadır. Bu çalışmanın pediatrik cerrahi işlemler sırasında vasküler risklerin azaltılmasına katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Abdominal aort, ana dallar, vertebral korpus, bilgisayarlı tomografi

Introduction

Knowledge of the topography of the abdominal visceral branches is of great importance for performing effective endovascular and surgical procedures. The current study aimed to define the topographic location of the origins of the main branches of the abdominal aorta in relation to the vertebral bodies in children aged between 0 and 18 years on contrast-enhanced computer tomography (CECT) scans.

Materials and methods

Our Institutional Ethics Committee approved the study and the guidelines of the Declaration of Helsinki were followed. Between 2018 and 2020 the CECT images obtained from 197 children were retrospectively analyzed. The CECT examinations were performed with a 32-slice CT system (SOMATOM go. Now, Siemens, Erlangen, Germany). A non-ionic contrast medium (300 mg I/mL), was administered IV using a bolus tracking system. This study follows the principle of ALARA (as low as reasonably achievable).

The levels of the origins of the celiac trunk (CT), superior mesenteric artery (SMA), right renal artery (RRA), left renal artery (LRA), and inferior mesenteric artery (IMA) were determined in relation to the vertebral bodies using three dimensional CT views. To determine the level of origin, the vertebral bodies were divided into the upper, middle, and lower thirds (Figure 1). Continuous variables were expressed as mean \pm SD, and discrete variables were expressed as frequencies and percentages. The differences of categorical variables were evaluated by chi-square test, and continuous variables were analyzed by one-way ANOVA test. Correlations were determined by Pearson's correlation coefficient test * $p < 0.05$.

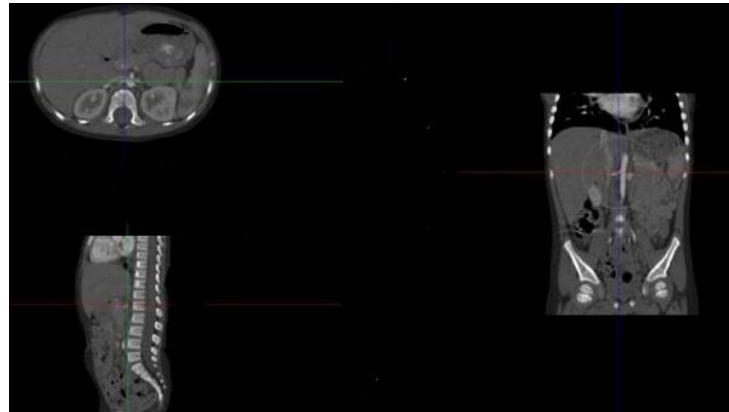


Figure 1. The level of the origin of the right renal artery (RRA) determined in relation to the L1 vertebral body on 3D CT views

Results

The study group included 108 boys and 89 girls (54.8% and 45.2%, respectively). The ages of the participants ranged from 0 to 18 years (mean ± SD, 8.80 ± 5.05 years). Patients were classified into five age groups (Table 1).

The CT, SMA, RRA, LRA, and IMA, most commonly arose at the level of the lower third of T12 (38.07%), the upper third of L1 (41.12%), the middle third of L1 (33.99%), the lower third of L1 (47.72%), and the upper third of L3 (46.70%), respectively.

Table 2 summarizes the level distribution of the arterial origins for the entire study population. The upper and lower levels of the origins of the CT, SMA, RRA, LRA, and IMA were recorded for each age group as well (Tables 3 and 4). The vertebral levels of the arterial origins moved caudally with increasing age (Figure 2). The vertebral levels of the origins of the CT, SMA, RRA, LRA, and IMA showed significant association with the age of the patients ($p < 0.001$ for all, respectively). No significant difference was found between the vertebral level of the origin of the CT, SMA, RRA, LRA, and IMA, and gender ($p=0.539$, $p=0.643$, $p=0.769$, $p=0.531$, and $p=0.262$, respectively).

Table 1. Study population distributed according to age group and gender

Age groups	Age	Male (n)	Female (n)	Total (n)
Group 1	0-2 years	18	8	26
Group 2	3-6 years	29	15	44
Group 3	7-10 years	27	27	54
Group 4	11-14years	20	19	39
Group 5	15-18 years	14	20	34

Table 2. Vertebral level distribution of the origins of the CT, SMA, RRA, LRA, and IMA

Vertebral body	Vertebral level	CT n (%)	SMA n (%)	RRA n (%)	LRA n (%)	IMA n (%)
T11	upper third	0	0	0	0	0
	middle third	0	0	0	0	0
	lower third	12 (6.09)	0	0	0	0
T12	upper third	47 (23.86)	3 (1.52)	0	1 (0.51)	0
	middle third	57 (28.93)	16 (8.12)	2 (1.02)	0	0
	lower third	75 (38.07)	69 (35.03)	8 (4.06)	1 (0.51)	0
L1	upper third	5 (2.54)	81 (41.12)	50 (25.38)	29 (14.72)	0
	middle third	1 (0.51)	21 (10.66)	65 (33.99)	54 (27.41)	0
	lower third	0	7 (3.55)	60 (30.46)	94 (47.72)	0
L2	upper third	0	0	9 (4.57)	16 (8.12)	1 (0.51)
	middle third	0	0	2 (1.02)	2 (1.02)	0
	lower third	0	0	1 (0.51)	0	16 (8.12)
L3	upper third	0	0	0	0	92 (46.70)
	middle third	0	0	0	0	38 (19.29)
	lower third	0	0	0	0	50 (25.38)

CT, celiac trunk; SMA, superior mesenteric artery; RRA, right renal artery; LRA, left renal artery; IMA, inferior mesenteric artery.

Table 3. The upper and lower levels of the origins of the CT, SMA, and IMA according to age group

Age groups	CT			SMA			IMA		
	Upper level	Most common level	Lower level	Upper level	Most common level	Lower level	Upper level	Most common level	Lower level
Group 1	T11 lower	T11 lower (11/26)	T12 lower	T12 upper	T12 middle (11/26)	L1 upper	L2 lower	L3 upper (11/26)	L3 lower
Group 2	T12 upper	T12 lower (18/44)	T12 lower	T12 middle	L1 upper (25/44)	L1 middle	L2 lower	L3 upper (24/44)	L3 lower
Group 3	T11 lower	T12 middle (23/54)	L1 upper	T12 middle	T12 lower (32/54)	L1 middle	L2 lower	L3 upper (29/54)	L3 lower
Group 4	T12 upper	T12 lower (19/39)	T12 lower	T12 upper	L1 upper (20/39)	L1 middle	L2 upper	L3 upper (16/39)	L3 lower
Group 5	T12 upper	T12 lower (18/34)	L1 upper	T12 lower	L1 upper (16/34)	L1 lower	L3 upper	L3 lower (14/34)	L3 lower
Total	T11 lower (12/197)	T12 lower (75/197)	L1 upper (6/197)	T12 upper (3/197)	L1 upper (81/197)	L1 lower (7/197)	L2 upper (1/197)	L3 upper (92/197)	L3 lower (50/197)

CT, celiac trunk; SMA, superior mesenteric artery; IMA, inferior mesenteric artery.

Table 4. The upper and lower levels of the origins of the RRA and LRA according to age group

Age groups	RRA			LRA		
	Upper level	Most common level	Lower level	Upper level	Most common level	Lower level
Group 1	T12 lower	T12 lower (9/26)	L1 lower	T12 upper	L1 upper (10/26)	L2 upper
Group 2	L1 upper	L1 upper (18/44)	L2 lower	L1 upper	L1 lower (22/44)	L2 upper
Group 3	L1 upper	L1 middle (21/54)	L2 upper	L1 upper	L1 lower (27/54)	L2 upper
Group 4	T12 middle	L1 lower (15/39)	L2 upper	L1 upper	L1 lower (22/39)	L2 upper
Group 5	L1 upper	L1 lower (16/34)	L2 middle	L1 upper	L1 lower (19/34)	L2 middle
Total	T12 middle (2/197)	L1 middle (65/197)	L2 lower (1/197)	T12 upper (1/197)	L1 lower (94/197)	L2 middle (2/197)

RRA, right renal artery; LRA, left renal artery.

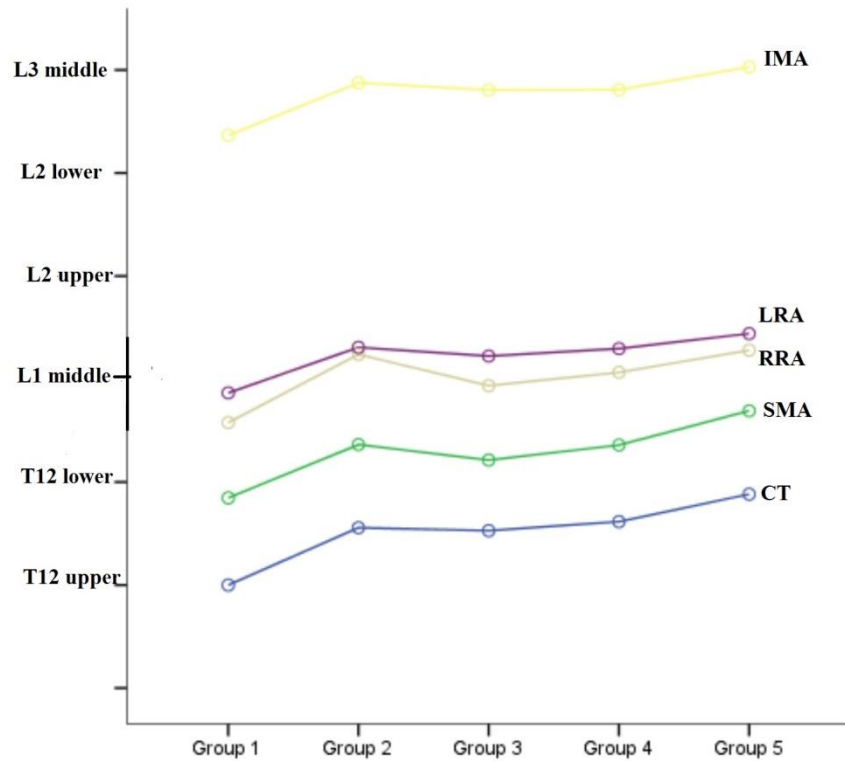


Figure 2. The graph shows the relationship between the vertebral levels of the origins of the CT, SMA, RRA, LRA, and IMA according to age groups

Discussion

The vertebral levels of the origins of the abdominal visceral branches have been reported in various radiological and cadaveric studies focused on adult patients. Direct comparison of the present results with the previous studies was inappropriate because of differences in the age of patients and methodology.

Concerning the origins of the CT, a postmortem study, carried out by Pinal et al. showed that the most common origin of the CT was the level of Th12 (47.90%) (1). Another study proposed by George et al. reported that the CT most frequently arose at the upper third level of the L1 (25.77%) (2). Using CECT images, Selvaraj and Sundaramurthi reported that the CT most commonly arose from the Th12-L1 intervertebral disc level in 70.70% of the study population (3). According to Mu et al., the CT most commonly originated from the Th12-L1 intervertebral disc level in 39.20%, and the level of the L1 in 39.20% of the investigated patients (4).

Previous studies have suggested that the SMA origin was between the middle third of the Th12- and L2-L3 intervertebral disc levels (5-11). Ekingen et al. reported that the SMA usually originates from the upper level of the L1 in 27.63% (12). Published data showed that IMA may originate between L2-L4 levels and most frequently arose at the level of L3 (5-12).

In the present study the CT, SMA, RRA, LRA, and IMA, most commonly arose at the level of the lower third of T12 (38.07%), the upper third of L1 (41.12%), the middle third of L1 (33.99%), the lower third of L1 (47.72%), and the upper third of L3 (46.70%), respectively. The vertebral levels of the arterial origins moved caudally with increasing age. Furthermore, the vertebral levels of the origins of the CT, SMA, RRA, LRA, and IMA showed significant association with the age of the patients. Moreover, no significant difference was found between the vertebral level of the arterial origins and the gender of the children.

Conclusion

The present study is the first to report the vertebral levels of the origins of the main abdominal branches in children among different age groups. We believe that this study will contribute to reducing vascular risks during pediatric surgical procedures.

References

1. Pinal-Garcia DF, Nuno-Guzman CM, Gonzalez-Gonzalez ME, Ibarra- Hurtado TR (2018) The celiac trunk and its anatomical variations: a cadaveric study. *J Clin Med Res* 10:321–329
2. George R (1935) Topography of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta. *J Anat* 69:196–205.
3. Selvaraj L, Sundaramurthi I (2015) Study of normal branching pattern of the coeliac trunk and its variations using CT angiography. *J Clin Diagn Res* 9:AC01–AC04
4. Mu GC, Huang Y, Liu ZM, Lin JL, Zhang LL, Zeng YJ (2013) Clinical research in individual information of celiac artery CT imaging and gastric cancer surgery. *Clin Transl Oncol* 15:774–779
5. Kao GD, Whittington R, Coia L (1993) Anatomy of the celiac axis and superior mesenteric artery and its significance in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:131–134.
6. Lawton J, Touma J, Sénémaud J et al (2017) Computer-assisted study of the axial orientation and distances between renovisceral arteries ostia. *Surg Radiol Anat* 39:149–160
7. Takahashi T, Takeuchi K, Ito T, Itoh M (2013) Positional relationships among the celiac trunk, superior mesenteric artery, and renal artery observed from the intravascular space. *Surg Radiol Anat* 35:411–417
8. Takahashi T, Takeuchi K, Ito T, Hayashi S, Qu N, Itoh M (2014) Positional relationships of abdominal aorta landmarks for angiography: observations from the intravascular space. *Surg Radiol Anat* 36(7):681–688.
9. Ülger BV, Hatipoğlu ES, Ertuğrul Ö, Tuncer MC, Özmen CA, Gül M (2018) Variations in the vascular and biliary structures of the liver: a comprehensive anatomical study. *Acta Chir Belg* 118:354–371.
10. Vandamme JP, Bonte J, Van der Schueren G (1969) A reevaluation of hepatic and cystic arteries: the importance of the aberrant hepatic branches. *Acta Anat (Basel)* 73:192–209.
11. Muroso K, Kawai K, Kazama S et al (2015) Anatomy of the inferior mesenteric artery evaluated using 3-dimensional CT angiography. *Dis Colon Rectum* 58:214–219
12. Ekingen A, Hatipoğlu E, Hamidi C (2021) Distance measurements and origin levels of the coeliac trunk, superior mesenteric artery, and inferior mesenteric artery by multiple-detector computed tomography angiography. *Anat Sci Int* 96:132-141.

Presentation ID/Sunum No= 45

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonlu Pediatrik Hastalarda Egzersiz Kapasitesinin Solunum Kas Kuvveti ve Fiziksel Aktiviteyle İlişkisi

Asst. Prof. Dr. Gülşah Barğı¹, Ph.d. Cand. Ece Baytok², Researcher Betül Yoleri², Exp. Dr. Fatma İncedere³, Prof.Dr. Serdar Kula³, Prof.Dr. Sedef Tunaoglu³, Prof.Dr. Meral Boşnak Güçlü²

¹*İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye*

²*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye*

³*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

*Corresponding author: GÜLŞAH BARĞI

Özet

Amaç: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) yeni doğanlarda, bebeklerde ve çocuklarda önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili nadir bir hastalıktır. Fonksiyonel egzersiz kapasitesi düşük olan PAH olan yetişkin hastalarda kas güçsüzlüğü ve kötü yaşam kalitesi mevcuttur. Ancak PAH olan pediatrik hastalarda egzersiz kapasitesinin solunum kas kuvveti ve fiziksel aktivite ile ilişkisi halen bilinmemektedir, bu nedenle mevcut çalışmada bunun araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 11 PAH olan pediatrik hasta (11,46±4,44 yıl, 8K, 3E) dahil edildi. Egzersiz kapasitesi (6-dakika yürüme testi (6-DYT)), solunum kas kuvveti (maksimal inspiratuar ve ekspiratuar basınçlar (MİB, MEB)) (ağız basınç ölçüm cihazı) ve fiziksel aktivite (üç eksenli akselerometre) değerlendirildi. **Bulgular:** On bir PAH olan pediatrik hastanın, 11'inin (%100), 2'sinin (%18,2) ve 3'ünün (%27,3) sırasıyla 6-DYT mesafesi, MİB ve MEB değerleri beklenen değerlerin %80'inin altındaydı. Beş (%45,5) hasta (4101,4±1219,18 adım/gün) bir günde 7.500 adımın altında yürüyordu. Altı-DYT mesafesi cinsiyet ($r=0,775$ $p=0,005$), yaş ($r=0,645$ $p=0,032$), boy ($r=0,736$ $p=0,010$), MİB ($r=0,591$ $p=0,056$), toplam enerji harcaması ($r=0,767$ $p=0,016$) ile istatistiksel anlamlı ve pozitif olarak ilişkiliydi ($p<0,05$). **Sonuç:** Tüm hastalar egzersiz kapasitesinde azalmadan muzdariptir. Dahası, bazı hastalar inspiratuar (%18,2) ve ekspiratuar (%27,3) kas güçsüzlüğü yaşamaktadırlar. PAH olan pediatrik hastalarda boy, inspiratuar kas kuvveti ve günlük ortalama toplam enerji harcaması azaldıkça egzersiz kapasitesi azalmaktadır. Hastaların düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz yapmalarını sağlamaya yönelik danışmanlıklar pediatrik PAH'nin en erken döneminde başlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kas kuvveti, egzersiz, egzersiz testi, fiziksel aktivite, pulmoner arteriyel hipertansiyon

Relationship of Exercise Capacity With Respiratory Muscle Strength And Physical Activity In Paediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease associated with significant morbidity and mortality in new-borns, infants, and children. Muscle weakness and poor quality of life exist in adult patients with PAH who had low functional exercise capacity. However, relationship of exercise capacity with respiratory muscle strength and physical activity in paediatric patients with PAH is still unknown which was therefore aimed to investigate in current study. **Methods:** Eleven paediatric patients with PAH (11.46±4.44 years, 8F, 3M) were included in the study. Exercise capacity (6-minute walk test (6-MWT)), respiratory muscle strength (maximal inspiratory and expiratory pressures (MIP, MEP)) (a mouth pressure device), and physical activity (a triaxial accelerometer) were evaluated. **Results:** Out of 11 paediatric patients with PAH, 11 (100%), 2 (18.2%) and 3 (27.3%) were lower than 80% of predicted values of 6-MWT distance, MIP, and MEP values, respectively. Five (45.5%) patients (4101.4±1219.18 steps/day) were walking below 7500 steps per a day. The 6-MWT distance was significantly and positively correlated with sex ($r=0.775$, $p=0.005$), age ($r=0.645$, $p=0.032$), height ($r=0.736$, $p=0.010$), MIP ($r=0.591$, $p=0.056$), and total energy expenditure ($r=0.767$, $p=0.016$) ($p<0.05$). **Conclusions:** All patients have suffering from decrease in exercise capacity. Moreover, some patients have experienced inspiratory (18.2%) and expiratory (27.3%) muscle weakness. Exercise capacity decreases as height, inspiratory muscle strength, and daily average total energy expenditure decline in paediatric patients with PAH. Counselling for providing regular physical activity and exercise in the patients should be initiated at the earliest period of paediatric PAH.

Keywords: muscle strength, exercise, exercise test, physical activity, pulmonary arterial hypertension

Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), dinlenme halinde ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg ve üzerinde olmasıdır.¹ PAH tanısı çoğunlukla hastalığın geç döneminde konulabildiğinden hastalarda şiddetli işlevsel ve hemodinamik sorunlar görülmektedir.² Ayrıca hastalarda yaygın olarak dispne, yorgunluk, güçsüzlük, genel egzersiz intoleransı, göğüs ağrısı, senkop ve abdominal distansiyon görülmektedir. Söz konusu belirti ve semptomlar, oksijen tüketimi ve kalp debisinin azalmasından kaynaklanmaktadır.³

PAH hastalarında maksimal iş yükü, maksimal oksijen tüketimi (maxVO_2), anaerobik eşik ve maksimal oksijen nabız değerleri azalmaktadır; dolayısıyla egzersiz intoleransı kardiyovasküler, ventilatuar, metabolik ve pulmoner gaz değişim anormallikleriyle birlikte seyretmektedir.⁴⁻⁸ Hastaların yürüme mesafeleri beklenen değerlerin %36 ile %68'i arasındadır. Diğer bir deyişle hastaların fonksiyonel yürüme kapasitesi ciddi düzeyde kısıtlanmaktadır.⁹ Yürüme mesafesi daha düşük olan hastalarda kas kuvveti azalarak yaşam kalitesi belirgin derecede kötüleşmektedir.¹⁰

Pediyatrik PAH hastalarında yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar egzersiz intoleransı üzerine yoğunlaşmaktadır¹¹⁻¹³; kardiyopulmoner egzersiz testi pediyatrik PAH hastalarında güvenle uygulanabilirken,¹²⁻¹³ altı dakika yürüme testi ise bu hastalarda hem prognozun bağımsız belirleyicisidir hem de hastalık şiddetini yansıtmaktadır.¹¹ Pediyatrik PAH hastalarının ortalama yürüme mesafesi 427.5 metredir.¹⁴ Ancak literatürde pediyatrik PAH hastalarında egzersiz kapasitesinin solunum kas kuvveti ve fiziksel aktivite ile ilişkisi halen bilinmediğinden mevcut çalışmada bunun araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Enine kesitsel olarak planlanan ve etik olarak onaylanan bu çalışma Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü kardiyopulmoner rehabilitasyon ünitesi ve Gazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi polikliniğinde yürütüldü. 3 aylık düzenli kontrolü için hastaneye gelen hastalar ve aileleri çalışma konusunda aydınlatıldıktan sonra onam formu imzaladılar. Hastalar için ölçüm ölçütleri; 6-18 yaş aralığında olmak, PAH tanısı almış olmak, genel klinik durumu stabil ve standart medikal tedavi alıyor olması. Dışlama ölçütleri; yapılacak ölçümlere engel oluşturabilecek herhangi bir akut enfeksiyonu, ortopedik, nörolojik, kooperasyon, görme veya duyma problemi olması. Bu hastalarda egzersiz kapasitesi, solunum kas kuvveti ve fiziksel aktivite seviyeleri aşağıdaki şekilde değerlendirildi.

Egzersiz kapasitesi: Amerikan Toraks Derneği ölçütlerine göre hastaların egzersiz kapasitesi pratik uygulanabilen ve iyi tolere edilebilen 6-dakika yürüme testi (6-DYT) ile değerlendirildi.¹⁵ Test altı dakika boyunca 30 metre uzunluğundaki düz ve sert yüzeyi olan bir koridorda hastaların hızlıca yürüyebildikleri mesafeyi ölçmektedir. Test öncesi ve sonrasında hastaların kalp hızı, kan basıncı, solunum frekansı, oksijen saturasyonu (NONIN® PureSAT® SpO₂, Model 9590, ABD), dispne ve yorgunluk algılamaları (Modifiye Borg Ölçeği) ölçüldü. Teste başlamadan önce hastalara, test sırasında dinlenebilecekleri ve bu sürenin teste dâhil edileceği açıklandı. Ardından hastalardan altı dakika boyunca kendi yürüme hızlarında olabildiğince hızlı fakat koşmadan yürümeleri söylendi. Beklenen 6-DYT mesafesinin hesaplanması için referans eşitlik kullanıldı.¹⁶

Solunum kas kuvvetinin değerlendirilmesi: Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği ölçütlerine göre taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (MicroMedical MicroRPM, İngiltere) kullanılarak solunum kas kuvvetinin istemli ölçümü yapıldı.¹⁷ Rezidüel hacimde ağızdan yapılan birkaç saniyelik oldukça kuvvetli ve hızlı maksimal inspirasyon manevrası (Müller manevrası) ile maksimum statik inspiratuar basınç (MİB), total akciğer kapasitesinde maksimal ekspirasyon manevrası (Valsalva manevrası) ile maksimum statik ekspiratuar basınç (MEB) basınçları ölçüldü ve kaydedildi. Testler hastalar dik oturma pozisyonundayken yapıldı. En iyi basınç değerlerini elde edebilmek için hastalara sözel olarak cesaretlendirme yapıldı. Yapılan ölçümlerde ardışık değerler %5'ten veya 5 cmH₂O'dan daha fazla fark varsa ölçüm tekrarlandı. Elde edilen ölçümlerden en yüksek olan MİB ve MEB değerleri ile analiz yapıldı. Ölçümleri yorumlanmak için referans eşitlikler kullanıldı.¹⁸

Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi: Taşınabilir, takılabilir ve 3 boyutlu hareket analizi yapan metabolik holter cihazı (SenseWear® Armband Model MF-SW, BodyMedia®, ABD) kullanılarak hastaların fiziksel aktivite düzeyleri 3 gün boyunca ölçüldü.¹⁹ Metabolik holter cihazı hastanın sağ triseps kasının orta noktasına yerleştirildi. Bu cihaz hareketi (üç boyutlu akselerometre), galvanik deri cevabını, derinin sıcaklığını ve ısısını ölçer. Cihaz ile ölçülen parametreler; toplam enerji harcaması (joule/gün), aktif enerji harcaması (>3.0 MET) (joule/gün), orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresi (>3.0 MET) (dakika/gün), adım sayısı (adım/gün), ortalama metabolik eşdeğer (MET/gün), yatarak geçen süre (dakika/gün) ve uyku süresidir (dakika/gün). Cihaz deriyle temas ettiğinde otomatik olarak açılır ve yaklaşık 10 dakika içerisinde veri toplamaya başlar. USB kablo bağlantısıyla bilgisayar ortamına bağlanan cihazla ardışık üç gün boyunca ölçülen parametrelerin ortalaması alınır ve "BodyMedia® SenseWear® 7.0 Software Manuel" programı aracılığıyla analiz edilir. Erkekler ve kızlar için fiziksel aktivitede yetersizliği gösteren adım sayısı ile ilgili kesme noktaları sırasıyla günlük 14.414 ve 11.355 adımdır.²⁰

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değeri, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR), normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) kullanılarak verildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkiler Sperman testi ile analiz edildi. İstatistiksel analizde yanılma olasılığı $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

On üç pediatrik nadir hastalığı olan PAH hastası bu çalışmaya yönlendirilmiştir. Bu hastalardan 2'si kooperasyon problemleri sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 11 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

On bir PAH olan pediatrik hastanın, 11'inin (%100) 6-DYT mesafesi, 2'sinin (%18,2) MİB değeri ve 3'ünün (%27,3) MEB değerleri beklenen değerlerin %80'inin altındaydı. Erkeklerin (8.144±3.544,02 adım/gün) hepsi (%100) bir günde 14.414 adımın altında yürüyordu ve kızların (8.178,43±6.937,71 adım/gün) sadece 1'i (%12,5) 11.355 adımın üzerinde yürüyordu.

Altı-DYT mesafesi (m) hastaların cinsiyet ($r=0,775$ $p=0,005$), yaş ($r=0,645$ $p=0,032$), boy uzunluğu ($r=0,736$ $p=0,010$), MİB ($r=0,591$ $p=0,056$) ve toplam enerji harcaması ($r=0,767$ $p=0,016$) değerleri ile istatistiksel anlamlı ve pozitif olarak ilişkiliydi (Tablo 2, $p<0,05$). Altı-DYT mesafesi (m) hastaların vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, tanı alma yaşı, kan değerleri, MİB (%), MEB, MEB (%), aktif enerji harcaması (>3.0 MET), orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresi (>3.0 MET), adım sayısı, ortalama metabolik eşdeğer, yatarak geçen süre ve uyku süresi ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili değildir (Tablo 2, $p>0,05$). Altı-DYT mesafesi (%) hastaların cinsiyet, yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, tanı alma yaşı, kan değerleri, MİB, MİB (%), MEB, MEB (%), toplam ve aktif enerji harcaması (>3.0 MET), orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresi (>3.0 MET), adım sayısı, ortalama metabolik eşdeğer, yatarak geçen süre ve uyku süresi ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili değildir (Tablo 2, $p>0,05$).

Tartışma

Literatürde ilk defa yapılan bu çalışmada, PAH olan pediatrik hastalarda yaş, boy, inspiratuar kas kuvveti ve günlük ortalama toplam enerji harcaması azaldıkça egzersiz kapasitesinin azaldığı ve kız çocuklarda egzersiz kapasitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların egzersiz kapasitesinin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, hastaların %18,2'sinde inspiratuar ve %27,3'ünde ekspiratuar kas zayıflığı vardı. Bu hastaların neredeyse tamamının (%90,91) günlük fiziksel aktiviteleri yetersiz düzeydeydi.

Pediatrik PAH nadir görülen bir hastalıktır. Bu sebeple literatürde konuyla ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Pediatrik PAH olan hastalarda 6-DYT'nin prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmaya 47 hasta dahil edilmiştir. 6-DYT mesafesinin transplantasyon yapılmaksızın sağkalım ile ilişkili olduğu ve hastalık şiddetini yansıttığı gösterilmiştir.¹¹ 6-DYT mesafesi 352 m'nin üzerinde olan hastaların sonuçları daha iyidir. Ayrıca azalan 6-DYT mesafesi Dünya Sağlık Örgütü'nün yüksek fonksiyonel sınıf ve artmış serum pro-brain natriüretik peptid (pro-BNP) değerleriyle ilişkili bulunmuştur.¹¹ Bu çalışmanın sonuçlarının aksine, bizim çalışmamızdaki hastaların proBNP değerleri 6-DYT mesafesi ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda ilişki gösterilememesinin nedeni çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşüklüğünden kaynaklanabilir. Bu sebeple, daha yüksek sayıda örneklem sonuçlarını sunan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bizim çalışmamızda PAH olan pediatrik hastalarda azalan egzersiz kapasitesinin inspiratuar kas kuvveti azalması ile orta derecede ve günlük ortalama toplam enerji harcaması azalması ile çok iyi derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dahası, tüm hastaların egzersiz kapasitesi düşüktür. Başka bir çalışmada pediatrik PAH hastalarının ortalama yürüme mesafesi 427,5 m olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yürüme testi sırasında ölçülen serebral oksijen saturasyonunda %10'dan fazla azalma da tespit edilmiştir. Hatta hastaların %16'sında bu azalma doku düzeyinde oksijen saturasyonunda azalma olmadan gözlenmiştir.¹⁴ Bizim çalışmamızda ise pediatrik PAH hastalarının ortalama yürüme mesafesi 485,29 m (%63,9) olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak her iki çalışmanın bulduğu yürüme mesafesi değerleri beklenen değerlerin altındadır. Dolayısıyla bu hastalar en erken dönemde fizyoterapi ve rehabilitasyon açısından değerlendirilerek programa alınmalıdırlar. Hastaların düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz eğitimi yapmalarını sağlamaya yönelik danışmanlıklar pediatrik PAH'nin en erken döneminde başlatılmalıdır.

Limitasyonlar ve Öneriler

Bu çalışmada PAH nadir hastalık olduğu için örneklem sayısı sınırlı kalmıştır.

Kaynaklar

1. Galiè N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European

- Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
2. Tokgözoğlu L, et al. Two years of multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in patients with pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37:378-383.
 3. McGoon M, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:14S-34S.
 4. Sun XG, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-435.
 5. Riley MS, et al. Responses to constant work rate bicycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension: the effect of inhaled nitric oxide. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:547-556.
 6. Sun XG, et al. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;105:54-60.
 7. Riley MS, et al. Gas exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2000;83:63-70.
 8. Deboeck G, et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J*. 2004;23:747-751.
 9. Rasekaba T, et al. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J*. 2009;39:495-501.
 10. Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-1030.
 11. Douwes JM, et al. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2016;202:34-39.
 12. Cappelleri JC, et al. Assessment of measurement properties of peak VO₂ in children with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2012;12:54.
 13. Smith G, et al. Safety of maximal cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2009;135:1209-1214.
 14. Tekin Orgun L, et al. Decrease in Cerebral Oxygen Saturation During the 6-Minute Walk Test in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2019;40:1494-1502.
 15. Society AT. Guidelines for the six-minute walk test. ATS statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:p.111-117.
 16. Li AM, et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:174-180.
 17. Society AT. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;166:p. 518-624.
 18. Domènech-Clar R, et al. Maximal static respiratory pressures in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35:126-132.
 19. Ridgers ND, et al. How many days of monitoring are needed to reliably assess SenseWear Armband outcomes in primary school-aged children? *J Sci Med Sport*. 2016;19:999-1003.
 20. Gordia AP, et al. Number of Daily Steps to Discriminate Abdominal Obesity in a Sample of Brazilian Children and Adolescents. *Pediatr Exerc Sci*. 2017;29:121-130.

Tablo 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan pediatrik hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	PAH (n=11)
Kız/erkek (n (%))	8 (%72,7) / 3 (%27,3)
Yaş (yıl)	11,46±4,44
Boy uzunluğu (cm)	142±23,26
Vücut ağırlığı (kg)	40,55±20,25
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	18,93±4,71
Tanı alma yaşı (yıl)	5,59±4,26
Troponin (n (%))	
<5 ng/ml	6, %54,5
>5 ng/ml	3, %27,3
5 ng/ml	2, %18,2
pro-BNP (pg/ml)	575,78±900,49
Lökosit (mm ³)	7.042,73±1.710,9
6-DYT mesafe (m)	485,29±132,12
6-DYT mesafe (%)	63,9±13,36
MİB (cmH ₂ O)	81,73±29,25
MİB (%)	101,8±33,95
MEB (cmH ₂ O)	104,8±30,62
MEB (%)	96,68±31,62
Toplam enerji harcaması (joule/gün)	7.220,78±2.824,67
Ortalama metabolik eşdeğer (MET/gün)	1,71±0,33
Aktif enerji harcaması (>3.0 MET) (joule/gün)	1.798±1.044,67
Orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresi (>3.0 MET) (dakika/gün)	174±128,11
Adım sayısı (adım/gün)	8.170,78±6.137,52
Yatarak geçen süre (dakika/gün)	558,56±80,49
Uyku süresi (dakika/gün)	429,89±87,13

n: frekans, %: yüzde, cm: santimetre, kg: kilogram, ng: nanogram, ml: mililitre, pro-BNP: Serum pro-brain natriüretik peptid, pg: pikogram, mm³: milimetre küp, 6-DYT: 6 dakika yürüme testi, m: metre, MİB: maksimal inspiratuar basınç, MEB: maksimal ekspiratuar basınç, cmH₂O: santimetre su basıncı, MET: metabolik eşdeğer.

Tablo 2: Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan pediatrik hastalarda egzersiz kapasitesinin solunum kas kuvveti ve fiziksel aktivite ile ilişkisi

	6-DYT (m)		6-DYT (%)	
	r	p	r	p
Cinsiyet	0,775	0,005	0,387	0,239
Yaş (yıl)	0,645	0,032	0,389	0,237
Boy uzunluğu (cm)	0,736	0,010	0,418	0,201
Vücut ağırlığı (kg)	0,556	0,076	0,241	0,474
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,327	0,326	0,082	0,811
Tanı alma yaşı (yıl)	0,433	0,184	0,159	0,640
Troponin (ng/ml)	-0,085	0,803	-0,266	0,429
pro-BNP (pg/ml)	-0,455	0,160	-0,573	0,066
Beyaz kan hücresi (mm ³)	-0,364	0,272	-0,409	0,212
MİB (cmH ₂ O)	0,591	0,056	0,364	0,272
MİB (%)	0,118	0,729	0,291	0,385
MEB (cmH ₂ O)	0,207	0,567	-0,164	0,650
MEB (%)	-0,285	0,425	-0,188	0,603
Toplam enerji harcaması (joule/gün)	0,767	0,016	0,467	0,205
Ortalama metabolik eşdeğer (MET/gün)	-0,145	0,710	0,077	0,845
Aktif enerji harcaması (>3.0 MET) (joule/gün)	0,383	0,308	0,483	0,187
Orta ve şiddetli fiziksel aktivite süresi (>3.0 MET) (dakika/gün)	0,025	0,949	0,251	0,515
Adım sayısı (adım/gün)	0,433	0,244	0,517	0,154
Yatarak geçen süre (dakika/gün)	-0,233	0,546	0,033	0,932
Uyku süresi (dakika/gün)	-0,250	0,516	0,067	0,865

6-DYT: 6 dakika yürüme testi, m: metre, %: yüzde, r: korelasyon katsayısı, p: p değeri, cm: santimetre, kg: kilogram, ng: nanogram, ml: mililitre, pro-BNP: Serum pro-brain natriüretik peptid, pg: pikogram, mm³: milimetre küp, MİB: maksimal inspiratuar basınç, MEB: maksimal ekspiratuar basınç, cmH₂O: santimetre su basıncı, MET: metabolik eşdeğer, p<0,05.

Presentation ID/Sunum No= 83

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Koroner Arter Hastalığının Şiddetini Belirlemede Kullanılan Gensini Skoru ile Antropometrik Ölçümler Arasındaki Korelasyon

Asst. Prof. Dr. Selim Çınaroğlu¹, Asst. Prof. Dr. Hasan Akkaya², Asst. Prof. Dr. Hacı Keleş¹

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı
²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

*Corresponding author: Selim ÇINAROĞLU

Özet

Modern toplumlarda giderek değişen yeme alışkanlıkları, artan sigara kullanımı, gündelik hayattaki hareketsizlik ve kentleşmenin giderek artması kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarının artmasına sebep olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditesi en fazla olan hastalıkların başında yer almaktadır. Düzensiz yeme alışkanlıklarının etkisiyle ortaya çıkan obezite kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna neden olabilen yüksek bir risk faktörüdür. Bu riskin sınırını ölçmek için çeşitli antropometrik ölçümler kullanılır. Düşük maliyetli, kolay elde edilebilen ve popülasyon çalışmalarında uygulanabilen bu ölçümler diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi hastalıkları tanımlamada kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların şiddetini ölçmede çeşitli skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. Anjiyografilerden yola çıkarak hesaplanan gensini skoru koroner arter hastalığının ciddiyetini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu skorlama sistemi ile koroner arterlerde %25'den %100'e kadar olabilecek tıkanıklığın dereceleri hesaplanabilmektedir. Bu çalışmaya Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine başvuran koroner arter hastalığı tanısı konan 117 kişi (64 erkek 53 kadın) katıldı. Çalışmaya katılan hastaların onamları alındı ve anjiyografi öncesi ya da sonrasında antropometrik ölçümler yapıldı. Gensini skoru ise anjiyografi görüntülerinden yararlanılarak hesaplandı. Elde edilen verilerden SPSS versiyon 23.0 paket programı kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. Çalışmanın sonuçlarına baktığımızda Kilo ($r=0.30$, $p<0.001$), VKİ ($r=0.28$, $p<0.001$), Boyun çevresi ($r=0.27$, $p<0.001$), Göğüs üst yarımının çevresi ($r=0.27$, $p<0.001$), Bel çevresi ($r=0.27$, $p<0.001$) ve BeÇ/KÇ ($r=0.24$, $p=0.01$) değerleri ile gensini skoru arasında pozitif yönde korelasyon olduğu belirlendi. Sonuç olarak kilo, VKİ, boyun çevresi, göğüs üst yarımının çevresi, bel çevresi ve BÇ/KÇ değerlerinde artış olduğunda anlamlı bir şekilde gensini skorunda arttığını belirledik. Bu sonuçlara göre koroner arter hastalığının ciddiyetinin belirlemede gensini skoruna ek olarak bu parametrelerin de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Antropometrik ölçümler, Gensini skoru, Koroner arter hastalığı

Abstract

In Modern societies, increasingly changing eating habits, increasing smoking, inactivity in everyday life and increasing urbanization lead to an increase in diseases of the heart and circulatory system. Cardiovascular diseases are among the diseases with the highest mortality and morbidity in the world and in our country. Obesity, caused by irregular eating habits, is high risk factor that can lead to the formation of cardiovascular diseases. These measurements, which are low-cost, easy to obtain and can be applied in population studies, are used to identify diseases such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases and hypertension. The gensini score, calculated based on angiographies, is a method used to measure severity of coronary artery disease. With this scoring system, the degree of congestion in the coronary arteries, which can be from 25% to 100%, can be calculated. Participated in this study 117 people (64 men and 53 women) diagnosed with coronary artery disease who were admitted to the Emergency Department of Niğde Ömer Halisdemir University education and Research Hospital. Approval of patients participating in the study was obtained and anthropometric measurements were made before or after angiography. The Gensini score was calculated using angiography images. Correlation analysis was performed using the SPSS version 23.0 package program from the obtained data. When we look at the results of the study Weight ($R=0.30$, $p<0.001$), BMI ($r=0.28$, $p<0.001$), Neck circumference ($R=0.27$, $p<0.001$) and upper Half-Chest circumference ($R=0.27$, $p<0.001$), waist circumference ($r=0.27$, $p<0.001$) and WC/HC ($r=0.24$, $p=0.01$) levels and positive correlation between Gensini score has been identified. As a result, we found that the gensini score significantly increased when weight, BMI, neck circumference, upper Half-Chest circumference, waist circumference, and WC/HC values increased. According to these results, we believe that these parameters can be used in addition to gensini score to determine the severity of coronary artery disease.

Keywords: Anthropometric measurements, Gensini score, coronary artery disease

Giriş

Günümüz modern toplumlarında özellikle de yeme alışkanlıklarının değişmesi (obezite), sigara kullanımı, kentleşmenin artması ve bunun sonucunda da hareketsiz yaşam kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarının artmasına sebep olmuştur.^{1,2,3} Kardiyovasküler hastalıklar dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditesi en fazla olan hastalıkların başında yer almaktadır.⁴ Avrupa'da her yıl 4 milyondan fazla ölümün ana sebebi kalp ve dolaşım sistemi (kardiyovasküler hastalık veya KVH) hastalıklarıdır. KVH tüm bu ölümlerin yaklaşık yarısını (% 47) (kadınlarda ölümlerin % 52'si ve erkeklerde ölümlerin % 42'si) oluşturmaktadır. Dünya genelinde kardiyovasküler hastalıkların yaygınlığı ve sayısının fazlalığı hastalığın teşhis ve tanısında yeni yöntemlerin araştırılmasına sebep olmuştur.⁵

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk faktörüdür. Bu riski tanımlamada, risk sınırı altında kalanları belirlemede ve hastalıkları tahmin etmek için antropometrik ölçümler kullanılır.⁶ Antropometrik ölçümler vücudun kas, kemik ve yağ dokusu bileşimi hakkında fikir edinmek için yapılan bir takım nicel ölçümlerdir. Bu ölçümler genellikle kilo, boy, vücut çevresi (bel, kalça ve uzuvlar) ve vücut kitle indeksi (BMI) gibi parametreleri içermekte ayrıca diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi hastalıkların riskini tanımlamada kullanılmaktadır.^{7,8} Antropometrik ölçümler, biyokimyasal test ve görüntüleme yöntemlerine göre ölçümü elde etme, uygulama kolaylığı, düşük maliyet ve popülasyon çalışmalarında kolaylıkla kullanımı sayesinde daha avantajlıdır.⁹

Gensini Skoru, koroner arter hastalığının (KAH) ciddiyetini ölçmek için yaygın olarak kullanılan anjiyografik bir skorlama yöntemidir. İlk olarak 1975'te Goffredo G. Gensini tarafından tanımlanmıştır. Gensini skoru KAH'ın karmaşıklığını karakterize etmek için hesaplanır.¹⁰ Ayrıca, %25 obstrüksiyondan arterin toplam tıkanıklığına kadar ve koroner dolaşımdaki anatomik konumu da dâhil olmak üzere stenozun derecesini belirlemek için kullanılır.¹¹

Bu çalışma ile koroner arter hastalığı olan kişilerde antropometrik ölçümler ile gensini skoru arasında korelasyon olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metot

Çalışmaya Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine başvuran koroner arter hastalığı tanısı konulan 36-86 yaş aralığında 117 kişi (64 erkek 53 kadın) dahil edildi.

Antropometrik değerlendirme

Antropometrik ölçümler, koroner anjiyografi öncesi veya sonrasında boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), boyun uzunluğu (BU), boyun çevresi (BÇ), bel çevresi (BeÇ), göğsün üst yarımının çevresi, kalça çevresi (KÇ) ve sagittal bel yüksekliği olarak ölçüldü. Bu ölçümlerden bazılarının birbirine oranlanması ile de bel-kalça oranı (BeÇ/KÇ) ve boyun çevresi-boyun uzunluğu (BÇ/BU) oranı hesaplandı. Antropometrik ölçümler esnasında tartı, mezura ve stadiometre kullanıldı.

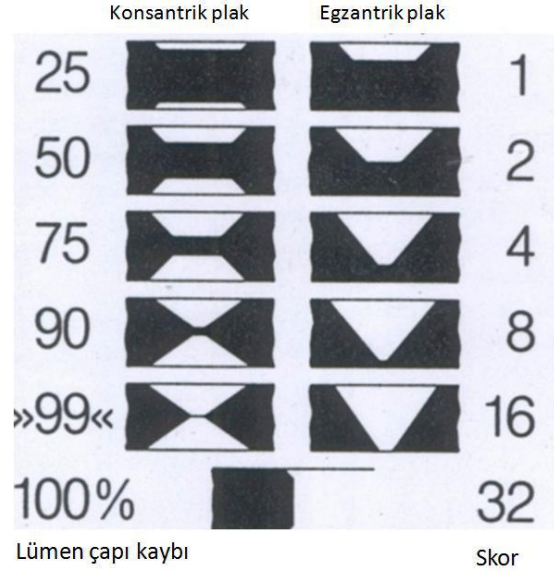
Antropometrik ölçüm noktaları ve kullanılan parametreler Table 1’de sunuldu.

Table 1. Antropometrik parametreler ve tanımlamalar

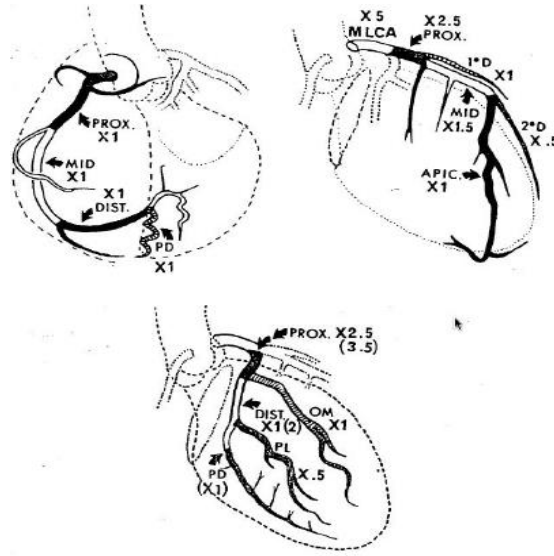
Parametreler	Ölçüm noktaları ve tanımlar
Bel Çevresi	Sonuncu kaburga kenarı ile crista iliaca arasındaki mesafenin ortasından;
Kalça Çevresi	Bacaklar birleşikken femurun trochanter major’ları üzerinde horizontal olarak;
Boyun Çevresi	Gırtlak çıkıntısının altından;
Boyun Uzunluğu	M. sternocleidomastoideus boyunca art. sternoclavicularis ile mastoid çıkıntı arasından;
Göğsün Üst Yarımının Çevresi	Koltuk altının en üst seviyesinden;
Sagittal Bel Yüksekliği	Crista iliaca ile sonuncu kaburga arasındaki mesafenin ortası ile göbek düzeyi arasından ölçüldü.
VKİ	Kg/m^2

Gensini skoru

Damar lümen çapındaki <%25, %26-50, %51-75, %76-90, %91-98, %99 ve %100’luk darlıklara, sırası ile 0, 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olmak üzere darlık skoru verilmiştir. Darlık tespit edilen damar bölgelerine, beslemiş olduğu miyokard alanının fonksiyonel önemine göre anlamlılık katsayısı verilmiştir. Sol ana koroner arter (LMCA) için bu katsayı $\times 5$; sol ön inen arter (LAD) proksimali için $\times 2.5$; sirkümfleks arter (Cx) proksimali için $\times 1.5$; ön inen arter orta segmenti için $\times 1.5$; sağ koroner arter (RCA), ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marginal dallar için $\times 1$; posterolateral dal ve diğer yan dallar için $\times 0.5$ olarak belirlenmiştir (Şekil 2). Tüm damarlardaki darlıklar için, ayrı ayrı darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılmış ve elde edilen rakamlar Gensini skorunu oluşturmak üzere toplanmıştır.



Şekil 1. Gensini skorunda lezyon yüzdesi ve darlık skorları



Şekil 2. Gensini skorunda damar segmentine göre çarpım faktörleri

İstatistiksel değerlendirme

SPSS versiyon 23.0 paket programı kullanılarak verilerin analizi yapıldı. Bu çalışmanın veri analizinde korelasyon analizi tekniği kullanılmıştır. Anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların % 54.7'si (n=64) erkek % 45.3'ü (n=53) kadın olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı da 56.77 yıl olarak belirlendi. Antropometrik ölçümler ile gensini skoru arasındaki korelasyon Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2'ye baktığımızda gensini skoru ile yaş, cinsiyet, boy, boyun uzunluğu, BÇ/BU, Kalça çevresi ve Sagittal bel yüksekliği arasında korelasyon olmadığı belirlendi. Kilo ($r=0.30$, $p<0.001$), VKI ($r=0.28$, $p<0.001$), Boyun çevresi ($r=0.27$, $p<0.001$), Göğüs üst yarımının çevresi ($r=0.27$, $p<0.001$), Bel çevresi ($r=0.27$, $p<0.001$) ve BeÇ/KÇ ($r=0.24$, $p=0.01$) değerleri ile gensini skoru arasında pozitif yönde korelasyon olduğu gözlemlendi (Table 2).

Tablo 2. Antropometrik ölçümler ile Gensini skoru arasındaki korelasyon

Parametreler	Gensini	
	r değeri	p değeri
Erkek, n (%)	.14	.13
Yaş (yıl)	.15	.15
Boy (cm)	.16	.08
Kilo (kg)	.30	.00
VKI (kg/m ²)	.28	.00
Boyun uzunluğu (cm)	.07	.48
Boyun çevresi (cm)	.27	.00
BÇ/BU	.11	.26
Göğüs üst yarımının çevresi (cm)	.27	.00
Bel çevresi (cm)	.27	.00
Kalça çevresi (cm)	.09	.34
BeÇ/KÇ	.24	.01
Sagittal bel yüksekliği (cm)	.11	.23

(VKI: Vücut Kitle İndeksi, BÇ/BU: Boyun çevresi/Boyun uzunluğu oranı, BeÇ/KÇ: Bel çevresi/Kalça çevresi oranı)

Sonuç

Sonuç olarak, gensini skoru ile kilo, VKI, boyun çevresi, göğüs üst yarımının çevresi, bel çevresi ve BeÇ/KÇ parametrelerinin ilişkisi olduğunu gözlemledik. Bu değerler arttıkça gensini skorunun da anlamlı bir şekilde arttığını belirledik. Bu sonuçlara göre koroner arter hastalığının ciddiyetinin belirlemede gensini skoruna ek olarak bu parametrelerin de kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ, Lin JK, Cowan MJ, Finucane MM et al. The global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national income, urbanization, and Western diet in 1980 and 2008. *Circulation*. 2013;127(14):1493-1502.
2. Horton R. Offline: Chronic diseases—the social justice issue of our time. *The Lancet*. 2015;386(10011):2378.
3. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.* 2016;4(13):256.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The lancet*. 1997;349(9064):1498-1504.
5. Bağcı A. Koroner Arter Hastalığında SYNTAX Skorunun Yeri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2018;9(4):44-50.
6. Herrera VM, Casas JP, Miranda JJ, Perel P, Pichardo R, González A, et al. Interethnic differences in the accuracy of anthropometric indicators of obesity in screening for high risk of coronary heart disease. *Int. J. Obes*. 2009;33(5):568-576

7. Solomons N, Kruger HS, Puoane T. Association between dietary adherence, anthropometric measurements and blood pressure in an urban black population, South Africa. *South Afr. J. Clin. Nutr.* 2020;33(1):1-9.

8. Casadei K, Kiel J. Anthropometric Measurement. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. 2020.

9. Silva KC, Paiva NS, de Faria FR, Franceschini SDCC, Piore SE. Predictive Ability of Seven Anthropometric Indices for Cardiovascular Risk Markers and Metabolic Syndrome in Adolescents. *J. Adolesc. Health.* 2020;66(4):491-498.

10. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am. Heart J.* 2012;164(4):547-552.

11. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. *Clin. Res. Cardiol.* 2013;102(7):495-503.

Presentation ID/Sunum No= 207

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Farklı Ortodontik Tedavilerde Ağrı Düzeyinin İncelenmesi

Betül Yüzbaşıoğlu Ertuğrul

*İzmir Demokrasi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti, İzmir, Türkiye
(ORCID: 0000-0002-5856-0938)*

*İzmir Demokrasi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti, İzmir, Türkiye
E-mail: betulyuzbasioglu@outlook.com*

Özet

Amaç: Farklı ortodontik tedavi yöntemlerinde hastalar tarafından ifade edilen farklı düzeylerde ağrılar karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada farklı ortodontik tedavi yöntemlerinde gözlenen farklı ağrıların literatür incelenmesinin yapılması amaçlanmıştır. Genel Bilgi: Ortodontik tedavi nedenli ağrı varlığı veya ağrı olabileceği korkusu çoğu zaman ortodontik tedavinin bırakılmasına neden olmaktadır. Ağrı değişimleri veya ağrı korkusu, hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Hastaların ağrı korkusuna ve ağrı eşiğine göre farklı ortodontik tedaviler tercih edilebilir. Farklı ortodontik tedavilerdeki gözlenen ağrı çeşitlerinin literatürde incelenmesi, hastalara kullanılacak ortodontik tedavinin seçilmesine veya ortodontik tedavinin devam edebilmesinde katkı sağlamaktadır. Sonuçlar: Hareketli apareyler ile yapılan ortodontik tedavide apareyin uygulandığı çenelerde devam eden düşük seviyede ağrı gözlenebilmektedir. Hareketli fonksiyonel apareyler ile yapılan ortodontik tedavilerde ise daha kuvvetli ama kesikli şekilde ağrı oluşabilmektedir. Şeffaf plaklar ile yapılan ortodontik tedavide sabit ortodontik tedaviye göre daha az ağrı gözlemlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ortodontik tedavi, Ağrı, Sabit ortodontik tedavi, hareketli ortodontik tedavi.

1- GİRİŞ:

Son yıllarda, estetik görünüş için sürekli arayışlar, şeffaf hareketli plaklar ile yapılan ortodontik tedavinin artışına nedenleri olmuştur. Son çalışmalar, şeffaf plak ile tedavi edilen hastaların estetik sonuçlarından memnun oldukları göstermektedir [1]. Farklı ortodontik tedavi yöntemlerinde hastalar tarafından ifade edilen farklı düzeylerde ağrılar karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada farklı ortodontik tedavi yöntemlerinde gözlenen farklı ağrıların literatür incelenmesinin yapılması amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİ:

Estetik ortodontik tedavi imkânı sunan şeffaf plaklar bazı konularda yetersiz kalmaktadır. Şeffaf plakların, rotasyon ve dikey hareketlerin yapılamaması, ideal oklüzal temasların sağlanamaması, tork kontrolü yapılamaması gibi bazı dezavantajları vardır. Ayrıca şeffaf plaklar ve konvansiyonel braketler ile yapılan ortodontik tedavilerin sonuçlarını değerlendiren bir çalışma, sabit apareylerle yapılan tedavinin şeffaf hareketli ortodontik plaklar ile yapılan tedaviye göre daha üstün olduğunu belirlenmiştir [2]. Sabit

apareylerin uzun yıllardır ortodontik tedavi için en etkili geleneksel yöntem olmasına ve iyi tedavi etkinliği göstermesine rağmen, bazı çalışmalarda da bu tekniğin olumsuz yan etkilerinin olduğunu gösterilmiştir. Sabit ortodontik tedavilerin dental plak birikimi artırabildiği gözlemlenmektedir [3]. Yaygın olarak gözlenen bir diğer önemli husus, sabit ortodontik tedavi sırasındaki ağrı deneyimidir [4]. Sabit ortodontik tedavide hastaların % 91-95'i tedavinin farklı aşamalarında ağrı ile karşılaşmaktadır [5].

Ağrı, zararlı uyaranlar tarafından tetiklenen karmaşık bir deneyimdir [4]. Bu nedenle, ortodontik tedavi sırasında ağrı paternini anlamak önemlidir. Çünkü ağrı, tedavi sırasında hastanın yaşam kalitesini etkileyen ana nedenlerden birisidir [6]. Buna ek olarak, ağrı korkusu ortodontik tedaviden vazgeçmenin ana nedenlerinden biridir [7] ve önceki çalışmalar, hastaların % 8 ile % 30'unun erken dönemlerinde yaşanan ağrı nedeniyle ortodontik tedaviyi bıraktığını belirlenmiştir [8]. Literatürde bazı çalışmalarda [9, 10], sabit ortodontik tedavi başladıktan sonraki ilk 24 saatte yüksek ağrı gözlemlendiği belirlenmiştir. Bu ağrı en çok ilk ark tellerinin yerleştirilmesinden 1 gün sonra gözlemlenmektedir. Ayrıca literatürdeki bazı çalışmalarda, ağrının ilk 3 günde daha yoğun olduğunu ve yedinci günde yavaş yavaş azaldığını göstermektedir [11]. Bu ağrı paterni, periodontal ligamentin sıkışmasına bağlı olarak rahatsızlığa neden olan, iskemiye, ödeme [12] ve ilk 24-48 saat içinde enflamatuvar mediyatörlerin salınması kaynaklıdır. Bu durum, ortodontik kuvvet uygulandıktan sonraki ilk hafta boyunca gözlenen ağrının şeklini açıklamaktadır [13].

Sabit ve şeffaf hareketli plaklar ile yapılan ortodontik tedavi gruplarında benzer ağrı paterni olduğu savunulsa da, şeffaf plaklar ile yapılan ortodontik tedavinin ilk zamanlarında daha yüksek ağrı seviyeleri gözlemlenmektedir. Bu sonucun şeffaf plaklar ile yapılan tedavisinin başlangıcında uygulanan daha fazla mekanik kuvvet nedeniyle oluşabileceği düşünülmektedir [14].

Ağrının bireyin yaşam kalitesini etkileyebileceğini, bu da ağız hijyeninin kötüleşmesine ve psikososyal bir etkiye yol açabileceğini [15] anlayan birçok hasta, ortodontik tedavinin neden olduğu ağrıyı gidermek için analjezikleri kullanmaktadır [16]. Ortodontik ağrı algısı, ortodontik tedavinin neden olduğu kan akışındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır ve analjezik kullanımı enflamatuvar süreci azaltabilmekte ve sonuç olarak ağrı seviyelerini düşürebilmektedir [17]. Ortodontik tedavi sırasında ilaç kullanımı, sabit ortodonti hastalarında şeffaf plak kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir [18]. Bununla birlikte, ağrı öznel bir süreçtir ve birkaç faktörden etkilenebilir. Çalışmalar, ağrının kişinin kişiliğiyle ilişkili olabileceğini ve ortodontik tedavi hakkında biraz bilgisi olan ve daha olumlu tutumları olan hastaların tedavi sırasında daha düşük ağrı seviyeleri hissettiği göstermektedir [19, 20]. Bu nedenle profesyonellerin ortodontik tedavi sırasında oluşabilecek herhangi bir rahatsızlık konusunda hastaları bilgilendirmesi ve bunu hafifletme yollarına rehberlik etmesi önerilmektedir [19].

Sabit ortodontik tedavi aktivasyonunun ayda bir yapıldığını ve şeffaf plakların 15 günde bir değiştirilmektedir. Şeffaf plak ile tedavi edilen hastaların her aktivasyonda daha düşük ağrı seviyeleri bildirdiklerini, ancak daha uzun bir süre ağrı hissedildiğini düşünmek mantıklı olabilir. Şeffaf plaklar ile tedavi edilen hastalarda daha düşük ağrı seviyeleri, çıkarılabilir cihazların sabit cihazlardan daha az gerginlik, basınç, duyarlılık ve ağrı oluşturmasıyla ilişkili olabilir [21, 22].

Haraketli apareyler ile yapılan ortodontik tedavide apareyin uygulandığı çenelerde devam eden düşük seviyede ağrı gözlemlenmektedir. Haraketli fonksiyonel apareyler ile yapılan ortodontik tedavilerde ise daha kuvvetli ama kesikli şekilde ağrı oluşabilmektedir. Sabit ortodontik tedavide haraketli ortodontik tedavilerden farklı şekilde ağrı gözlemlenmektedir. Şeffaf plaklar ile yapılan ortodontik tedavide sabit ortodontik tedaviye göre daha az ağrı gözlemlenmektedir. Şeffaf plaklarda ağrının giderebilmek için hastalar şeffaf plakları çıkarılabilmektedir [23].

Ağrı paterni ile ilgili bir diğer faktör, çalışmalara dahil edilen maloklüzyon tipidir. Bazı çalışmalar dahil edilme kriterlerini yeterince bildirmemiştir [1, 11] ve bildirenlerin [9, 16] hepsi hafif veya orta derecede maloklüzyonlu hastaları seçmişlerdir. Ağrı paterninde maloklüzyon çok önemlidir. Çünkü maloklüzyon ne kadar şiddetli olursa, ağrıya bağlı ölçeklerde, psikolojik rahatsızlıklar ve sosyal problemlerde hastaları daha fazla etkilemektedir [24].

3- SONUÇLAR:

Genel olarak, mevcut sistematik incelemelerde, tedavinin ilk günlerinde hareketli şeffaf plak ile ortodontik tedavi edilen gruplarda sabit ortodontik tedavi yapılan hastalardan daha düşük ağrı seviyeleri gözlemlendiği belirtilmiştir. Çalışmalar ayrıca ağrı varlığının hastanın kişisel özelliklerine göre değişebileceğini belirtmiştir. Ama esas olarak ağrı paterni farkının ortodontik tedavinin ilk aylarından sonra ortaya çıkmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, maloklüzyonların türü kapsamlı bir şekilde tanımlanmalıdır. Maloklüzyon farkları da oluşabilecek ağrı paterninde etkili olabilir. Bu durum da tartışmalı sonuçlara yol açabilir. Hastaların farklı ortodontik tedavilerde farklı ağrı paternlerinin olduğu düşünülerek daha farklı çalışmaların yapılması ile ağrı hakkında daha fazla bilgi edinebiliriz.

4- REFERANSLAR:

1. Flores-Mir C, Brandelli J, Pacheco-Pereira C. Patient satisfaction and quality of life status after 2 treatment modalities: Invisalign and conventional fixed appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018;154(5):639–44.
2. Djeu G, Shelton C, Maganzini A. Outcome assessment of Invisalign and traditional orthodontic treatment compared with the American Board of Orthodontics objective grading system. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;128(3):292–8.
3. Tufekcia E, Lucchese A, Gherlone E. Prevalence of white-spot lesions before and during orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod.* 2013;35(5):664–8.
4. Bergius M, Berggren U, Kiliaridis S. Experience of pain during an orthodontic procedure. *Eur J Oral Sci.* 2002;110(2):92–8.
5. Scheurer PA, Firestone AR, Burgin WB. Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod.* 1996;18(4):349–57.
6. Krukemeyer AM, Arruda AO, Inglehart MR. Pain and orthodontic treatment patient experiences and provider assessments. *Angle Orthod.* 2009;79(6):1175–81.
7. Oliver RG, Knapman YM. Attitudes to orthodontic treatment. *Br J Orthod.* 2019;12(4):179–88.
8. Lew KK. Attitudes and perceptions of adults towards orthodontic treatment in an Asian community. *J Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(1):31–5.
9. Almasoud NN. Pain perception among patients treated with passive selfligating fixed appliances and Invisalign® aligners during the first week of orthodontic treatment. *Korean J Orthod.* 2018;48(5):326–32.
10. Zachrisson S, Zachrisson BU. Gingival condition associated with orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 1972;42(1):26–34.
11. Fujiyama K, Honjo T, Suzuki M, Matsuoka S, Deguchi T. Analysis of pain level in cases treated with Invisalign aligner: comparison with fixed edgewise appliance therapy. *Prog Orthod.* 2014;15(1):64.
12. Furstman L, Bernick S. Clinical considerations of the periodontium. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1970;61(2):138–55.
13. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesthesia.* 1995;75(2):125–31.
14. Shalish M, Cooper-kazaz R, Ivgi I, Canetti L, Tsur B, Bachar E, et al. Adult patients' adjustability to orthodontic appliances. Part I: a comparison between Labial, Lingual, and Invisalign™. *Eur J Orthod.* 2012;34(6):724–30.
15. Oliveira CMD, Sheiham A. Orthodontic treatment and its impact on oral health-related quality of life in Brazilian adolescents. *J Orthod.* 2004;31(1):20–7.
16. Masi-damois C. Comparaison de la perception de la douleur entre le traitement orthodontique avec Invisalign® et le traitement avec fils et boîtiers fixes; 2015.

17. Krishnan V. Orthodontic pain: from causes to management--a review. *Eur J Orthod.* 2007;29(2):170–9.
18. Jones ML. An investigation into the initial discomfort caused by placement of an archwire. *Eur J Orthod.* 1984;6(1):48–54.
19. Doll GM, Zentner A, Klages U, Sergl HG. Relationship between patient discomfort, appliance acceptance and compliance in orthodontic therapy. *J Orofacial Orthop.* 2000;61(6):398–413.
20. Bos A, Hoogstraten J, Pahl-andersen B. Attitudes towards orthodontic treatment: a comparison of treated and untreated subjects. *Eur J Orthod.* 2005;27(2):148–54.
21. Burstone CJ, Goldberg AJ. Beta titanium: a new orthodontic alloy. 1980; 77(2):121-32.
22. Sergl HG, Klages U, Zentner A. Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114(6):684–91.
23. Polat Ö. Pain and discomfort after orthodontic appointments. *Semin Orthod.* 2007;13(4):292–300.
24. Sun L. Relationship between the severity of malocclusion and oral health related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(6):503–18.

Presentation ID/Sunum No= 299

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Investigation of QTc Prolongation in Patients Using Hydroxychloroquine for COVID-19

Selin Erel¹, Emine Turkoglu², Samet Altunel³, Omer Burak Ozsancaktar⁴, Arif Babayigit³,
Deniz Kocaoz⁵

¹ Turhal State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation and Intensive care, Tokat, Turkey

² Gaziosmanpasa University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Tokat, Turkey

³ Turhal State Hospital, Internal Medicine, Tokat, Turkey

⁴ Tokat State Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation and Intensive care, Tokat, Turkey

⁵ Tokat State Hospital, Ear Nose and Throat Diseases, Tokat, Turkey

Abstract

Introduction: For a long time in our country, hydroxychloroquine therapy was begun empirically in all adult cases with a pre-diagnosis of COVID-19, unless there was a contraindication. In the case of COVID-19 exclusion, hydroxychloroquine treatment was discontinued, and if the diagnosis was confirmed, the treatment period was completed to 5-10 days. Hydroxychloroquine has the potential to induce QTc (corrected QT) prolongation and arrhythmias. Furthermore, when COVID-19 infection is accompanied by cardiovascular disease (CVD), the risk of serious disease and death increases. This research aimed to see how the medication affected QTc prolongation in patients taking hydroxychloroquine. **Material and Methods:** The research was carried out retrospectively. The files of patients admitted to Turhal State Hospital with suspected COVID-19 and starting hydroxychloroquine treatment between March 16, 2020, and May 29, 2020, were inspected. The research included all patients over the age of 18 who had an ECG before and on the day of treatment. Patients' calculated QTc values were recorded at the start and end of treatment. The effect of hydroxychloroquine on cQT was investigated. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc. Chicago, Illinois, USA) statistical package program was used for the statistical calculation of the data. **Results:** 60 patients were included in the study. 28 % of the patients were male with the mean age 54.65 ± 17.9 . 48 of the patients have at least one chronic condition, with hypertension, diabetes, heart disease, and chronic lung disease being the most common. QTc prolongation was observed in 11 of the patients after treatment. 48 of the patients have at least one chronic condition, with hypertension, diabetes, heart disease, and chronic lung disease being the most common. After therapy, QTc prolongation was observed in 11 of the patients. There was no QTc prolongation in any of the 13 diabetic patients ($p = 0.05$). Gender, hydroxychloroquine loading dose, total hydroxychloroquine dose, concomitant azithromycin use, and concomitant non-diabetic comorbidities were found to have no relationship. **Discussion:** Today, there is still no antiviral treatment with proven efficacy against COVID-19 infection. Hydroxychloroquine is not preferred in the treatment of COVID-19 in many countries due to its potential side effects and lack of randomized controlled trials that prove its efficacy. In our study, no statistically significant QTc prolongation and life-threatening arrhythmia were found in patients who received hydroxychloroquine. This result may be

due to the low number of patients, the low number of patients with concomitant cardiac disease, and the exclusion of patients with life-threatening infections and requiring intensive care follow-up. **Conclusion:** When considering hydroxychloroquine and azithromycin, clinicians should carefully weigh the risks and benefits, keeping QTc and concomitant drug use in mind.

Introduction

More than 4 million cases of coronavirus disease 2019 (Covid 19) have been identified in Turkey as of April 23, 2021, with 37 thousand deaths(1). In the lack of a vaccine or a proven drug, hydroxychloroquine (HCQ), favipiravir, azithromycin and lopinavir-ritonavir are often used together and recommended by international and local treatment guidelines (2). However, some of these medications which are included in the guide prepared by our Ministry of Health for the treatment of COVID-19 may cause prolonged QTc (3).

HCQ is an antimalarial drug that has also been used to treat arthritis and systemic lupus erythematosus. In general, HCQ is reasonably well tolerated and used chronically in arthritis and systemic lupus erythematosus patients without heart rhythm monitoring. Azithromycin is a macrolide antibiotic used to treat a wide variety of bacterial infections (4,5). The combination gained further attention after coverage by the lay press; however, subsequent studies have failed to replicate these findings and the use of these drugs in COVID-19 patients is so recent and based largely on in vitro studies and anecdotal observations, randomized clinical trial data are lacking, and community prescribing practices are as yet unclear (6). However, both drugs may prolong the QT interval by blocking the KCNH2-encoded hERG/Kv11.1 cardiac potassium channel, thereby increasing the risk of torsades de pointes (7).

Prolonged QT syndrome is a myocardial repolarization disorder characterized by a long QT interval on the electrocardiogram (ECG). This condition is linked to an elevated risk of polymorphic ventricular tachycardia, a potentially fatal heart arrhythmia also known as torsades de pointes. Primary symptoms in patients with prolonged QT syndrome are palpitations, syncope, seizures, and sudden cardiac death. Prolonged QT syndrome can be congenital or acquired. Acquired prolonged QT syndrome is often caused by drug therapy, but hypokalemia, hypomagnesemia, and bradycardia may increase the risk of drug-induced prolonged QT (8).

Furthermore, research shows that COVID-19 affects patients with underlying cardiac comorbidities disproportionately and that the virus causes myocardial damage (9). As a result, severe COVID-19 patients can have these risk factors and require medication like antiemetics, PPIs, and anesthetic agents, both of which may extend QTc and raise the risk of arrhythmia. Thus, we aimed at how the drug affected QTc prolongation in patients taking hydroxychloroquine with or without azithromycin.

Material and Methods

The files of the patients who were admitted to the clinic with suspicion of COVID-19 and started hydroxychloroquine treatment in 3 months were retrospectively reviewed. All patients over the age of 18 who had a baseline electrocardiogram (ECG) and at least 1 ECG performed on the day of medication administration were included in the study. Calculated QTc values of the patients at the start and end of therapy was recorded. The patients without baseline and follow up ECG were excluded. Co-morbidities in the 60 patients whose QTc was measured. Liver and kidney function tests were performed, as well as CK, LDH, potassium, calcium, magnesium, d-dimer, and troponin levels.

At the time of analysis, COVID-19 suspected and definite case definitions, as well as case tracking algorithms, were made by the Ministry of Health's. If the patients have at least one of the symptoms findings of fever, cough and respiratory distress, no other possible etiology, history of being abroad within 14 days before the onset of the symptoms, close contact with COVID 19 patients and patients required hospitalization were evaluated as suspected diagnosis of COVID-19.

Patients with a suspected COVID-19 diagnosis were split into three classes as "uncomplicated illness," "pneumonia," and "serious pneumonia". Uncomplicated disease" and "pneumonia" groups were admitted to

the COVID-19 ward. Patients with severe pneumonia transferred to tertiary care. Oropharyngeal and nasopharyngeal swab samples were taken at intervals of 24-48 hours from all patients considered as suspected cases. The samples taken were sent to the reference laboratory for SARS-CoV-2 PCR. Patients with positive PCR were accepted as definite cases.

For patients with "uncomplicated illness," hydroxychloroquine was administered twice daily at a dosage of 200 mg without a loading dose. Concomitant azithromycin was started in patients who showed symptoms of pneumonia. On the first day, a loading dose of 2 * 400 mg of hydroxychloroquine was administered. It was continued on the second day at a dosage of 2 * 200 mg. A loading dose of 500 mg azithromycin was administered orally once, followed by a dose of 250 mg daily on the second day. Hydroxychloroquine and azithromycin were stopped in patients that had negative PCRs.

The effect of hydroxychloroquine on QTc was investigated. The QTc interval was calculated from the QT and R-R intervals using the Bazett formula. The primary endpoint was extreme QTc interval prolongation. This included absolute QTc interval > 500 ms or QTc interval prolongation of >60 ms. For corrected QT (QTc) interval measurements, 2 internal specialists experienced in Qt interval measurements performed all ECG measurements. For quality assurance, QT interval measurements were validated by 2 anesthesiologist experienced in ECG.

Statistical analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc. Chicago, Illinois, USA) statistical package program was used for the statistical calculation of the data. The conformity of the variables to normal distribution was examined by visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk tests). Patient numbers and frequency tables were used for categorical variables. Descriptive statistical data for normally distributed variables are expressed as standard deviation (SD). Data belonging to numerical variables that do not exhibit normal distribution are shown with median (minimum-maximum) values. For comparisons between groups, Student T-test was used to compare the means between two independent groups with normal distribution, while the Mann Whitney U test was used for variables that did not show a normal distribution. Chi-square and Fisher's exact test were used in the comparison of categorical variables. In all analyzes, the statistical significance value was accepted to be $p < 0.05$.

Results

During the study period, 112 patients were admitted to our ward with a confirmed or suspected diagnosis of COVID-19. Of these, 52 patients had not a 12-lead ECG performed during hospitalization and excluded from the sample. In our retrospective analysis, we included 60 patients with a maximum follow-up of 17 days. The mean (SD) age was 54.65 ± 17.9 years, 28% were men. Of these 60 patients, 42 had signs of pneumonia. Hydroxychloroquine with azithromycin was started empirically on those. The remaining 18 patients were classified as having an uncomplicated illness, and hydroxychloroquine was initiated without the addition of azithromycin. In 17 of the patients, PCR validated the diagnosis. Thirteen of the patients with a confirmed diagnosis had symptoms of pneumonia. The most common comorbidities were hypertension (n:20, 33.3%), coronary artery disease (n:14, 23.3), diabetes mellitus (n:13, 21.7%). A total of 12 (20%) patients had chronic liver disease. The baseline QTc interval was 417 ± 59.1 ms and 18% of patients had $QTc > 500$. With drug administration, overall QTc decreased to 407 ± 48.8 ms. All patients received hydroxychloroquine, and 42 (70%) received hydroxychloroquine and azithromycin. There were no significant differences with regard to age, sex, hydroxychloroquine loading dose, total hydroxychloroquine dose, concomitant azithromycin use, non-diabetic comorbidities and laboratory findings (Table 1). No patients had syncope, torsades de pointes, or other lethal arrhythmias during or after drug administration.

Table 1. Comparison of the 2 groups with and without QTc prolongation

	n (%)			
	n=60	QTc \geq 500 ms or Δ QTc >60 ms n = 11	QTc <500 ms or Δ QTc \leq 60 ms (n = 49)	P value
Demographics				
Age (mean \pmSD)	54.65 \pm 17.9	50.72 \pm 26.37	55.53 \pm 15.64	
Gender (Male, %)	28 (46.7)	5(45.5)	23(46.9)	0.92
Lenght of stay (mean \pmSD)	4,26 \pm 3.96	1.90 \pm 1.13	4.79 \pm 8.18	0.02
Baseline laboratory values (mean \pm SD)				
BUN	16.25 \pm 7.23	13.54 \pm 4.27	16.85 \pm 7.64	0.17
Serum Creatinin, mg/dL	0.83 \pm 0.39	0.76 \pm 0.18	0.85 \pm 0.43	0.51
AST	23.68 \pm 11.18	21.81 \pm 13.07	24.10 \pm 10.8	0.82
ALT	23.68 \pm 14.68	24.90 \pm 24.60	23.40 \pm 11.76	0.02
LDH	175.78 \pm 70.30	155.45 \pm 91.25	180.34 \pm 64.99	0.14
Creatine phosphokinase, IU/L	107.87 \pm 91.25	115.20 \pm 90.65	106.23 \pm 92.24	0.90
K,mmol/L	4.11 \pm 0.43	3.99 \pm 0.4	4.13 \pm 0.4	0.99
D-dimer, μg/mL	0.42 \pm 0.82	0.42 \pm 1.15	0.42 \pm 0.27	0.39
Comorbidities				
Diabetes mellitus	13(21.7)	-	13(21.7)	0.05
Hypertension	20(33.3)	2(18.2)	18(36.7)	0.23
Coronary artery disease	14 (23.3)	1(9.1)	13(26.5)	0.21
Asthma / COPD	12(20)	2(18.2)	10(20.4)	0.86
Hyperlipidemia	3(5)	-	3(6.1)	0.7
Arrhythmia	3(5)	-	3(6.1)	0.7
Thyroid dysfunction	3(5)	-	3(6.1)	0.7
Inflammatory bowel diseases	3(5)	-	3(6.1)	0.7

Chronic kidney disease	2(3.3)	-	2(4.1)	0.46
Chronic liver disease	12(20)	2(18,2)	10(20,4)	0.86
Malignancies	1(1,7)	1(9.1)	0(0)	0.18
Transplantation	2(3.3)	-	2(4.1)	0.46
Cerebrovascular accident	1(1.7)	-	1(2)	0.22
Treatment				
Hydroxychloroquine loading dose	39 (65)	6(54.5)	33(67.3)	0.42
Total hydroxychloroquine dose (tb, mean ± SD)	6.43±3.52	4.18±0.98	6.93±3.69	0.35
Hydroxychloroquine + Azithromycin	42(70)	10(90.9)	32(65.3)	0.09
Echocardiography				
Baseline QTc	417±59.1	378±45.6	426.±58.6	0.48
Posttreatment QTc peak	407±48.8	457±54.5	396±40.1	0.16

Discussion

On February 15, 2020, the National Health Commission of the People's Republic of China included hydroxychloroquine to the COVID-19 pneumonia prevention, diagnosis, and treatment guide for the first time (10). Based on clinical results involving more than 100 patients from ten hospitals in China, Gao et al indicated that HK and chloroquine are promising drugs in the treatment of COVID-19 (11). The efficacy of HCQ in the treatment of COVID-19 has been studied extensively in the literature. However, few randomized controlled trials have been conducted so far, and the proof is small. To date, three randomized controlled trials have been conducted in the literature. In one of these studies, HCQ was found to be effective, while in the other two, it was found to be inefficient. The side effects were stated to be greater than the control group in one of the trials that were shown to be unsuccessful (12-14).

Hydroxychloroquine is structurally and mechanistically similar to the class IA antiarrhythmic quinidine, which inhibits voltage-gated sodium and potassium channel. QRS-complex widening, QT-interval prolongation, torsade de Pointes, and ventricular arrhythmias are all cardiac conduction disorders linked to hydroxychloroquine use (15). Azithromycin has also been increasingly recognized for risks of QT interval prolongation and sudden death (16). COVID-19 appears to affect patients with underlying cardiac comorbidities disproportionately, and the virus itself causes myocardial injury, according to evidence(17). The change in the QT interval in 84 adult patients with SARS-CoV-2 infection who were treated with HCQ/Azithromycin combination was reported. In 30% of patients, QTc prolonged maximally from baseline between days 3 and 4, according to reports. QTc increased by more than 40 ms in 11% of patients, and QTc increased by more than 500 ms in 11% of patients, indicating a high-risk population for arrhythmia. In another study, a total of 54 serious cardiac events, 7 sudden cardiac arrests (4 deaths), 37 prolonged QT and 10 arrhythmias + syncope have been reported to French National (18).

Some research, on the other hand, indicates that HCQ is not harmful to the heart and, in reality, is cardioprotective. It has consistently been linked to a lower risk of heart complications. It lowers the risk of heart events and lowers the levels of arrhythmia, cholesterol, and thrombosis. No TDP deaths from HCQ were reported in the peer-reviewed literature. It appears fatal arrhythmias occur only rarely in clinical practice if HCQ is provided according to standard treatment protocols As a result of its ability to decrease CVD events, decrease arrhythmia, decrease thrombosis and decrease cholesterol, HCQ should be considered

as an agent for study to potentially treat patients who have developed cardiac damage from COVID-19 (19-21). Besides, azithromycin has been shown to improve cardiac remodelling and decrease heart failure after myocardial infarction in animal models (22). In addition, eight deaths were identified in a clinical series of 1061 COVID-19 patients treated with HCQ and azithromycin. However, all of these deaths were caused by COVID-19 respiratory failure; no patients had TDP. In all patients, the authors obtained a baseline EKG and stopped HCQ when appropriate. They have now treated over 4000 patients with no cases of cardiac death (23). We also found that the use of hydroxychloroquine and azithromycin did not lead to an increase in the corrected QT interval and oddly, posttreatment mean QTc times decreased compared to baseline QTc. Therefore azithromycin provided in combination with HCQ also appears to be safe; it also does not appear to cause mortality and is also apparently cardioprotective. There was no connection between underlying morbidities and QTc prolongation.

Another co-morbidity linked to an increased risk of arrhythmias and a prolonged QTc is poorly regulated diabetes (24). In diabetes, the cause of prolonged QTc intervals is complex and multifactorial. Increased sympathoadrenal activity, elevated catecholamine levels, and hypokalemia caused by hyperinsulinemia are thought to be factors (25,26). In our sample, 13 of 60 patients had diabetes, but none had prolonged QTc. We assumed that this was due to the diabetic patients' daily blood glucose control while in the hospital. Since increased glycemic variability is linked to prolonged QTc length, it is critical to concentrate on achieving optimum glycemic regulation (27).

Conclusion

While hydroxychloroquine is usually safe and well-tolerated, cardiac toxicity is a rare and serious iatrogenic complication. The observation of antithrombotic and antiarrhythmic effects, suggests that HCQ could be tested in well-controlled clinical trials as a treatment for COVID-19 patients who have suffered cardiac damage as a potential mitigant of these effects. According to our experience, not many patients experience QTc prolongation, particularly when using combination therapy. Most notably, no cases of torsade de pointes or arrhythmic death were recorded in the entire population. Further research into this therapy and QT interval monitoring is needed before final recommendations

Limitations

Patients receiving COVID-19 treatment are likely to undergo shorter courses of therapy, and this study cannot discuss anticipated ECG changes in this time frame. This research was retrospective and lacked genetic diagnosis. Another drawback was the lack of a control cohort of patients with COVID-19 infections who did not receive any of these drugs. Finally, our cohort of 60 patients from the early stages of this pandemic constitutes a small proportion of the overall number of patients we have treated.

Ethics Declaration

This study was approved by Gaziosmanpaşa University Ethics Committee with decision number 831169887-398. The informed consent requirement was waived.

Declaration of competing interest

None of the authors has anything to disclose.

References

1. Bakanlığı TCS. COVID-19 Bilgilendirme platformu. <https://covid19saglikgovtr>, 2021.
2. Genel TSBHS, COVID M. 19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim kurulu alışması), 14 Nisan 2020.
3. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2013;6:479-487.
4. McGhie TK, Harvey P, Su J, Anderson N, Tomlinson G, Touma Z. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:545-551.
5. Tang C, Godfrey T, Stawell R, Nikpour M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Internal medicine journal* 2012;42:968-978.
6. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 2020;30:269-271.
7. Traebert M, Dumotier B, Meister L, Hoffmann P, Dominguez-Estevéz M, Suter W. Inhibition of hERG K⁺ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *European journal of pharmacology* 2004;484:41-48.
8. Berul CI. Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology. UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and-pathophysiology> Accessed March 2020;3.
9. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930-1936.
10. Jie Z, He H, Xi H, Zhi Z. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Expert Consensus on Chloroquine Phosphate for the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia [in Chinese]* 2020;10:1001-0939.2020.
11. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends* 2020.
12. Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *Medrxiv* 2020.
13. Tang W, Cao Z, Han M et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;369.
14. Chen J, Liu D, Liu L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Science)* 2020;49:0-0.
15. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2013;19:286-288.
16. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New England Journal of Medicine* 2012;366:1881-1890.
17. Romeo I, Mesiti F, Lupia A, Alcaro S. Current Updates on Naturally Occurring Compounds Recognizing SARS-CoV-2 Druggable Targets. *Molecules* 2021;26:632.
18. Chorin E, Dai M, Shulman E et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nature medicine* 2020;26:808-809.

19. Prodromos CC. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review. *New Microbes and New Infections* 2020;100747.
20. Hung YM, Wang YH, Lin L, Wang PYP, Chiou JY, Wei JCC. Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population - based cohort study. *International journal of clinical practice* 2018;72:e13095.
21. Gupta A. Association of Hydroxychloroquine Use and Incident Atrial Fibrillation in Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Study. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting: ACR, 2018.
22. Al-Darraj A, Haydar D, Chelvarajan L et al. Azithromycin therapy reduces cardiac inflammation and mitigates adverse cardiac remodeling after myocardial infarction: potential therapeutic targets in ischemic heart disease. *PLoS one* 2018;13:e0200474.
23. Million M, Lagier J-C, Gautret P et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel medicine and infectious disease* 2020;35:101738.
24. Agarwal G, Singh SK. Arrhythmias in type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2017;21:715.
25. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010;53:1552-1561.
26. Robinson R, Harris N, Ireland R, Macdonald I, Heller S. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:312-315.
27. Sertbas Y, Ozdemir A, Sertbas M, Dayan A, Sancak S, Uyan C. The effect of glucose variability on QTc duration and dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pakistan journal of medical sciences* 2017;33:22.

Presentation ID/Sunum No= 391

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Effect of Breast Cancer-Related Lymphedema Severity on Sensory Perceptions

¹Emine Baran, PT, MSc, ¹Türkan Akbayrak, PT, PhD, Prof

¹Hacettepe University, Faculty of Physical Therapy and Rehabilitation

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the effects of breast cancer related lymphedema severity on sensory perceptions. **Method:** A total of 24 women who had undergone unilateral breast cancer treatments were included in the study. Detailed demographic medical history of participants were recorded. Participants were divided into non-lymphedema (n=7), moderate (n=8) and severe (n=9) lymphedema groups according to the circumference measurement difference between the affected and unaffected upper extremities. Sensory assessments were performed at 10 cm distal to the elbow crease, on the volar region of the forearm. Pressure pain threshold was performed with Jtech algometer. Light touch sensation was performed with Semmes-Weinstein monofilaments. Static and moving 2-point discriminations were evaluated with an esthesiometer. **Results:** The study groups were homogeneous in terms of demographic, physical, and medical characteristics of individuals ($p>0.05$). Pressure pain threshold values were statistically lower for the non-lymphedema group than for the severe lymphedema group ($p<0.001$). Severe lymphedema group had the statistically highest Semmes-Weinstein Monofilament, static and moving 2-point discrimination values ($p<0.05$). **Discussion:** Breast cancer related lymphedema may reduce pressure pain threshold, light touch, static and moving 2-point discrimination sensory perceptions. There is need for future randomized-controlled studies investigating sensory perceptions in patients after breast cancer surgeries with or without lymphedema. Further studies with additional sensory assessments at multiple sites are awaited.

Key words: breast cancer, lymphedema, sensory disturbance

Introduction

Breast cancer is one of the most common cancers among women worldwide. Its incidence has increased by 1% over the past decade. With the advances in breast cancer treatment and the increase in survival rates, the frequency of breast cancer related lymphedema (BCRL) increased. Lymphedema is defined as the increase of protein-rich fluid in the interstitium. Women with lymphedema report upper extremity symptoms more frequently such as arm pain, numbness or feeling of heaviness ¹.

Disturbances in sensory functions such as numbness, loss of strength, pain, and paresthesia have been reported at varying rates after breast cancer treatments. Sensory disturbances in the upper extremities following breast cancer treatment may result from nerve damage after surgery or radiotherapy, chemotherapy-induced neuropathy, or lymphedema ². While there are some studies in the literature on

functional, physical, emotional disturbances in women with BCRL, the effects of lymphedema severity on sensory perceptions have not been identified until now. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of breast cancer related lymphedema severity on sensory perceptions.

Methods

Women who had received unilateral breast cancer treatments with and without lymphedema and who had completed active breast cancer treatment at least 12 months previously, were recruited.

A flexible tape was used to measure circumference at the wrist (ulnar styloid) and each 5-cm segment till axilla. The severity of lymphedema was determined by the difference between the affected and unaffected arms (non-lymphedema <2 cm, moderate lymphedema: 3-5 cm difference; severe lymphedema: >5 cm difference) ³.

Pressure pain threshold was assessed with an algometer, in the volar region of the forearm, 10 cm distal to the midpoint of the medial and lateral epicondyle. The measurement was repeated 3 times and the pressure pain threshold values were recorded by taking the arithmetic mean of these three trials ⁴.

Semmes-Weinstein monofilaments (SWM) (North Coast Medical, Morgan Hill, CA) were used to assess tactile sensitivity of the upper extremities, in the volar region of the forearm, 10 cm distal to the midpoint of the medial and lateral epicondyle. Each limb was tested beginning with the smallest diameter monofilament and progressed successively larger diameter monofilaments, until the correct responses were obtained ^{5,6}.

Static and moving two-point discrimination test was performed with an estesiometer, in the volar region of the forearm, between the regions 8-12 cm distal to the midpoint of the medial and lateral epicondyle, on both sides. The lowest range value that the patient knew correctly was recorded in mm ^{7,8}.

Results

Detailed physical, sociodemographic and medical findings of the study subjects are presented in Table 1. There was no difference between the study groups in terms of physical, sociodemographic and medical data.

Table 1. Patient Characteristics

	Non-LE n=7	Moderate LE n=8	Severe LE n=9	p
Age (year)	57.5 ± 6.7	60.2 ± 11.0	60.0 ± 11.2	0.74
BMI (kg/cm²)	30.0 ± 3.2	29.0 ± 2.5	30.5 ± 5.2	0.76
Education (year)	10.2 ± 3.0	8.8 ± 3.7	11.2 ± 3.9	0.36
ALND (n)	17.7 ± 8.2	23.1 ± 9.4	18.7 ± 5.6	0.38
Chemotherapy (cure)	5.2 ± 1.2	5.1 ± 1.2	4.5 ± 1.1	0.4
Radiation Therapy (day)	23.5 ± 6.2	25.5 ± 2.6	24.0 ± 5.9	0.93
LE duration (month)	40.1 ± 28.7	49.5 ± 25.8	62.5 ± 42.1	0.55

Data is presented mean ± standard deviation. LE: lymphedema, BMI: body mass index, ALND: axillary lymph node dissection

There were statistically significant differences between the study groups in terms of sensory parameters ($p < 0.05$). Severe lymphedema group had higher pressure pain threshold values than the non-lymphedema group ($p = 0.001$). Severe lymphedema group had higher Semmes-Weinstein monofilament values than the non-lymphedema ($p = 0.012$) and moderate lymphedema groups ($p = 0.016$). Moderate lymphedema group had higher static and moving two-point discrimination values than the non-lymphedema groups ($p = 0.06$, $p = 0.011$, respectively). Severe lymphedema group had higher static and moving two point discrimination values than the non-lymphedema groups ($p < 0.001$, $p = 0.008$, respectively).

Table 2. Sensory Assessment Data

	Non-LE n=7	Moderate LE n=8	Severe LE n=9	p1
Pressure Pain Threshold	7.3±0.8	8.4±1.9	10.3±1.5	0.007*
p2	0.23 moderateLE	0.074 severeLE	0.001* severeLE	nonLE-
Semmes-Weinstein Monofilaments	2.6±0.68	2.7±0.5	3.3±0.5	0.042*
p2	0.6 nonLE-moderateLE	0.016* severeLE	0.012* severeLE	nonLE-
Static 2-Point Discrimination (cm)	2.87±0.53	3.9±0.6	4.2±0.4	0.001*
p2	0.006* moderateLE	0.13 severeLE	<0.001* severeLE	nonLE-
Moving 2-Point Discrimination (cm)	2.21±0.48	3.0±0.8	3.0±0.5	0.015*
p2	0.011* moderateLE	0.6 severeLE	0.008* severeLE	nonLE-

Data is presented mean ± standard deviation or median (interquartile range). LE: lymphedema

Discussion

The results of this study supported our hypotheses. Upper extremity sensory perceptions (pressure pain threshold, light touch, static and moving two-point discrimination) in women with moderate and severe breast cancer-related lymphedema decreases are present on the side of the breast cancer treatment in the current study.

The decrease in sensory perception of pressure pain threshold, Semmes Weinstein monofilament, static and moving 2-point discrimination, together with lymphedema severity might be related to the decrease in the ability to activate afferent conduction⁹. The limb is enlarged in moderate and severe lymphedema and nerve endings may possibly become responsible for a wider area.

Conclusion

In this study, it was found that moderate and severe BCRL reduced sensory perceptions of pressure pain threshold, light touch, static and moving 2-point discrimination. BCRL is a very common problem and sensory disturbances can expose this patient group into injury. Patients should be treated for lymphedema not

only for edema reduction, but also to improve their sensory perceptions. Further studies with larger sample sizes and additional sensory evaluations are needed in women with BCRL.

References

1. Orhan C, Üzelpasaci E, Baran E, et al. The Reliability and Validity of the Turkish Version of the Lymphedema Life Impact Scale in Patients With Breast Cancer–Related Lymphedema. *Cancer nursing*. 2020;43(5):375-383.
2. Smoot B, Wong J, Cooper B, et al. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *Journal of cancer survivorship*. 2010;4(2):167-178.
3. Committee E. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016;49(4):170-184.
4. Granges G, Littlejohn G. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1993;36(5):642-646.
5. Moberg E. Objective methods for determining the functional value of sensibility in the hand. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1958;40(3):454-476.
6. Çiğdem Öksüz BSA. Somatik Duyular. In: A. Ayşe Karaduman ÖTY, ed. *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon 1 Genel Fizyoterapi*. Hipokrat Kitabevi & Pelikan Kitabevi; 2016:299-312.
7. Moberg E. Two-point discrimination test. A valuable part of hand surgical rehabilitation, eg in tetraplegia. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1990;22(3):127-134.
8. Nolan MF. Two-point discrimination assessment in the upper limb in young adult men and women. *Physical therapy*. 1982;62(7):965-969.
9. Wu J, Krajnak K, Welcome D, Dong R. Analysis of the dynamic strains in a fingertip exposed to vibrations: Correlation to the mechanical stimuli on mechanoreceptors. *Journal of biomechanics*. 2006;39(13):2445-2456.

Presentation ID/Sunum No= 250

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hemşirelikte Teorik Eğitim ve Mesleki Uygulama Arasındaki Etkileşimin, Öğrencilerin Öz Yeterlik Düzeyi ile İlişkisi

Exp. Aynur Çelik¹ , Asist Dr Behire Sançar¹ , Asist Dr. Meryem Türkan Işık²

¹Toros Ünv

²Mersin Ünv.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hemşirelikte teorik eğitim ve mesleki uygulama arasındaki etkileşimi ve bu etkileşimin öğrencilerin öz yeterlik düzeyi ile ilişkisini incelemektir. **Yöntem:** Kesitsel ve tanımlayıcı türde olan araştırmanın örneklemini, Mersin Üniversitesi ve Toros Üniversitesinde 2020-2021 Eğitim-Öğretim yılında öğrenim gören 178 hemşirelik öğrencisi oluşturdu. Veriler SPSS paket programında ortalama, yüzdelik ve independent sample t testi ile analiz edildi. **Bulgular:** Araştırmaya katılan öğrencilerin %72.9 kadın ve %74.2'si 21-25 yaş arasındadır. Öğrencilerin 56.7'si verilen teorik eğitimin uygulama konuları ile uyumlu olduğunu bildirdi. Öğrencilerin %51.1'i sağlık çalışanlarının kendilerine güven duyduğunu düşündüğünü, %57.9'u hastaların kendilerine güven duymadığını düşündüklerini belirtti. Ancak öğrencilerin yarıdan biraz fazlasının teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama şansı bulamadığı ve okulda verilen teorik eğitimi yeterli bulmadıkları tespit edildi. Araştırmada hemşirelik öğrencilerinin, genel öz yeterlik ölçeğinden aldıkları toplam puan ortalamasının 31.14 ± 5.93 olduğu bulundu. **Sonuçlar ve Öneriler:** Araştırmada hemşirelik öğrencilerinin, teorik eğitim ve mesleki uygulamanın etkileşimi konusunda daha çok olumsuz düşüncelere sahip oldukları sonucuna ulaşıldı. Teorik eğitim ile mesleki uygulamadaki etkileşimi olumlu olarak değerlendiren öğrencilerin, öz yeterlik düzeylerini daha yüksek algıladıkları görüldü. Mesleki uygulamanın teorik eğitim konularını bire bir uygulama şansı veren kliniklerde yaptırılması, öğrencilerin öz yeterlik algılarını geliştirecek uygulamalar planlanması ve yürütülmesi önerildi.

Anahtar Kelimeler: Beceri kazanma; Hemşirelik; Mesleki uygulama; Öz yeterlik; Teorik eğitim

The Relationship of the Interaction Between Theoretical Education and Professional Practice in Nursing With the Self-Efficacy Level of Students

Abstract

Aim: The aim of this study is to examine the interaction between theoretical education and professional practice in nursing and the relationship between this interaction and students' self-efficacy level. **Method:**

The sample of the study, which is cross-sectional and descriptive, consisted of 178 nursing students studying at Mersin University and Toros University in the 2020-2021 academic year. The data were analyzed using mean, percentage and independent sample t test in SPSS package program. Results: 72.9% of the students participating in the study are female and 74.2% are between the ages of 21-25. 56.7 of the students stated that the theoretical education provided was compatible with the application subjects. 51.1% of the students stated that they felt that healthcare workers had confidence in themselves, and 57.9% of them thought that the patients did not trust themselves. However, it was determined that a little more than half of the students did not find the chance to apply theoretical education one-to-one in professional practice and did not find the theoretical education given at school sufficient. In the study, it was found that the average score the nursing students got from the general self-efficacy scale was 31.14 ± 5.93 . Conclusions and Suggestions: In the study, it was concluded that nursing students have more negative thoughts about the interaction of theoretical education and professional practice. It was observed that students who positively evaluated the interaction between theoretical education and professional practice perceived their self-efficacy levels higher. It was suggested that the professional practice should be carried out in clinics that give the opportunity to apply theoretical education subjects one-to-one, and practices that will improve students' self-efficacy perceptions should be planned and carried out.

Keywords: Nursing; Self-efficacy; Skill acquisition; Theoretical training; Vocational practice

GİRİŞ

Hemşirelik mesleği uzun yıllar öncesinden var olan ve önemini gün geçtikçe arttıran nadir mesleklerdendir. Hemşirelik sadece bilgi değil beceri yeteneğini de barındıran bir meslektir. Hemşirelik mesleğindeki beceri kısmı ise eğitim hayatındaki mesleki uygulamalar ile geliştirilebilir ve bilgi ile de şekillenir (Boztepe ve Terzioğlu, 2012; Gedük-Aydemir, 2018).

Hemşirelik eğitimi dünyada ve ülkemizdeki eğitim programları içinde önemli bir yer tutmaktadır. Tüm klinik ortamlar bilginin kolayca beceriye aktarılmasında için tutarlı bir öğrenme süreci oluşturur, öğrencilerin öğrenme deneyimini geliştirir, klinik uygulamaya hazırlıklarını aktif olarak yönetmelerine ve öz yeterliklerini geliştirmelerine yardımcı olur (Henderson et al., 2018). Ülkemizde hemşirelik eğitimi YÖK verilerine göre hemşirelik fakültesi, hemşirelik yüksekokulu, hemşirelik ve sağlık hizmetleri ismi altında sürmektedir. Bu verilere göre, fakülte adı altında eğitim veren, ücretsiz/tam burslu ve ücretli, Türkçe ve İngilizce eğitim veren 168 program bulunmaktadır. Ayrıca yüksekokul adı altında 71 program ve hemşirelik ve sağlık hizmetleri adı altında eğitim veren, devlet, vakıf ve KKTC üniversiteleri bünyesinde üç program mevcuttur (YÖK, 2019).

Kapsamı ve önemi göz önüne alındığında hemşirelik eğitiminin önemi açıkça görülmektedir. Sadece kişilerin değil ülkenin refahını da etkileyen sağlık hizmetlerinin kaliteli sunumu çok önem arz etmektedir. Türkiye de 2020 yılı verilerine göre 204969 hemşire tarafından sunulmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2020). Bu göstergeler doğrultusunda, sağlık profesyonelleri arasında büyük çoğunluk oluşturdukları görülmektedir. Bu bağlamda hemşirelik eğitiminin son derece iyi koşullarda ve etkili şekilde sunulması gerekmektedir. Hemşirelik eğitim teknikleri arasında klinik uygulamanın önemli bir yeri vardır. Klinik uygulama dünyada olduğu gibi Türkiye’de de örgün eğitim ile birlikte verilmektedir. Bilim ve sanat mesleği olan hemşireliğin, vazgeçilmez bileşenleri teorik eğitim, laboratuvar ve klinik uygulamalardır. Hemşirelikte beceri geliştirmede bilgi ve klinik uygulamanın paralel olması öğrenci hemşirenin gelişiminde bütünlüğü sağlamaktadır (Henderson et al., 2018; Kim et al., 2018; Perry et al., 2018).

Öz yeterlik konusu son yıllarda araştırılmaya başlanmış ve ilk kez Albert Bandura (1997) tarafından kullanılmış bir kavramdır. Algılanan öz yeterlik, insanların yaşamlarını etkileyen olayları etkileme yeteneklerine olan inançlarıyla ilgilidir. Bu temel inanç, insan motivasyonunun, performans başarılarının ve duygusal iyiliğin temelidir (Bandura, 2010). Ülkemizde öz yeterlik testleri çok sık yapılmaya da öz yeterliğin sağlık değerlendirmeleri ile anlamlı ilişkisinin bulunduğu gösteren araştırmalar daha vardır (Özpuat, 2016). Sıklıkla sosyal öğrenme kuramında kullanılmış olsa da hemşirelikle ilgili çalışmalarda da başvurulmuştur. Hemşirelik ile ilgili çalışmada hemşirelerde öz yeterlilik algısının girişimci davranışa etkisi ve hemşirelerin

demografik özelliklerine göre öz yeterlilik algısı ve girişimci davranışların farklılaşp farklılaşmadığı araştırılmıştır. Hemşirelik öğrencilerinin öz yeterlilik algılarının artması durumunda, ihtiyaç duydukları girişimci davranış tutumlarını daha fazla yaygınlaşacak, böylelikle hemşirelikte tanılama, bakım ve tedavi yönteminde daha etkin ve verimli hale gelecektir (Türe & Akkoç, 2019).

Savcı ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada mesleki uygulama yapılan alanlarda ortamın öğrenciler için iyileştirilmesinin önemini vurgulayarak mesleki uygulamanın önemini işaret etmişlerdir. Bir başka çalışma okul ve hastanenin işbirliği içinde olması gerektiğini vurgulanmıştır (Alparlan, 2017). Şentürk-Erenel ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada mesleki uygulamanın son dönemlerdeki intönlük uygulamasının mesleki gelişim üzerinde yararlı etkisinin olduğunu ve bu uygulamanın uygun şartlarda devam etmesi gerektiğini bildirmiştir. Hemşirelik eğitime ilişkin yapılan bir çalışmada, öğrencilerin %81.1'i teorik bilgisini uygulamaya aktarabildiğini, %60.4'ü klinikte yaptığı uygulamaların yaratıcılığını geliştirdiğini ifade etmiştir. Öğrencilerin %75.5'i klinik uygulamalardan sonra kendini başarılı hissettiğini belirtmiştir (Taşçı, 2006).

Hemşirelik eğitiminde teorik eğitim ile klinik uygulama arasındaki etkileşimi ve öğrencilerin motivasyonunu ve öz yeterlik algılarını ne kadar etkilediğini saptamak önemlidir. Bu çalışmanın amacı; Hemşirelikte teorik eğitim ve mesleki uygulama arasındaki etkileşimin, öğrencilerin öz yeterlik düzeyi ile ilişkisini incelemektir.

Araştırma Soruları

- 1- Hemşirelikte teorik eğitim ve mesleki uygulama arasındaki etkileşim hangi düzeydedir?
- 2- Hemşirelikte teorik eğitim ve mesleki uygulama arasındaki etkileşimin öz yeterlik düzeyi ile ilişkisi hangi düzeydedir?

YÖNTEM

Araştırmanın Şekli

Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olarak gerçekleştirildi.

Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özelliği

Bu araştırma 2020-2021 yılı güz döneminde Mersin ilinde bulunan iki üniversitenin hemşirelik bölümünde öğrenim gören 2,3 ve 4 sınıf öğrencileri ile gerçekleştirildi. Araştırma kapsamımızda bulunan Mersin Üniversitesi'nde 174 saat mesleki uygulama yürütülmekte iken Toros Üniversitesi'nde 104 saat mesleki uygulama yapılmaktadır.

Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini iki üniversitenin hemşirelik fakültesi öğrencileri oluşturdu. Çalışmada örneklemini iki üniversitenin 2,3,4 sınıfına kayıtlı ve klinik uygulamaya yapmış olan, çalışmaya katılmayı kabul eden öğrenciler bilgilendirme ve onay verme sonrası çalışmaya dâhil edildi. İlgili üniversitelerin hemşirelik fakültesine kayıtlı 2020-2021 akademik takviminde 615 (Mersin Üniv.) ve 264 (Toros Üniv.) öğrenci bulunmaktadır.

Araştırmanın Örnekleme ve Öğrencilerin Özellikleri

Çalışmada ölçek maddelerinin doğru çalışabilmesi için her ölçek maddesine karşılık 10 katı öğrenci ile çalışılmalıdır (Büyüköztürk, 2002). Veri toplamada kullanılan ölçeklerden Genel Öz yeterlik Ölçeği 10 maddeden oluşmaktadır. Örnekleme en az $10 \times 10 = 100$ öğrenci oluşturmalıdır. Çalışmanın örneklemine, 18 yaşın üstünde, hastanede klinik ve diğer sağlık kurumlarında klinik uygulamasına çıkmış ve çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hemşirelik öğrencileri dâhil edildi. Bunun dışında kalan öğrenci hemşireler çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmanın örneklemini iki üniversitedeki 178 öğrenci oluşturdu.

Verilerin Toplanması

Veri toplama formu; araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan “Öğrenci tanılama formu” ve “Genel Öz yeterlik Ölçeği” olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır.

Öğrenci Tanılama Formu: Öğrenci Tanıtım Formunda 4 soru (yaş, cinsiyet, üniversitesi, sınıfı) ve literatür taranarak öğrencilerin eğitiminde teorik eğitim ve mesleki uygulamanın etkileşimi belirlemeye yönelik 11 soru bulunmaktadır

Genel Öz Yeterlik Ölçeği (GÖYÖ): Schwarzer ve Jerusalem tarafından 1979 yılında geliştirilen ölçeğin son şekli 1995 yılında verilmiştir (Schwarzer & Jerusalem, 1995). Türkçe’ye uyarlanması 2010 yılında Aypay tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışması ile gerçekleştirilmiştir (Aypay, 2010). On maddeden oluşan ve dörtlü likert tipi (tamamen yanlış=1, tamamen doğru=4) formundaki ölçeğin on maddenin toplamı için hesaplanan alfa iç tutarlılık katsayısının 0.83 olduğu belirlenmiştir. Maddelerde yüksek puan almak yüksek seviyedeki genel öz yeterliğe işaret etmektedir. Bu araştırmada ölçeğin alfa iç tutarlılık kat sayısı 0.919 olarak bulunmuştur.

Veri Toplama Formlarının Uygulanması

Araştırma 10.11.2020/10.01.2021 tarihleri arasında, araştırmanın amacı konusunda bilgi verildikten sonra, araştırmaya katılmayı kabul eden hemşirelik öğrencilerine online olarak form gönderilerek uygulanmıştır. Araştırma kapsamına alınan öğrencilerden yaklaşık 10-15 dakikada soru formlarının doldurulacağı ön görülmüştür.

Etik Boyut

Araştırmanın yapılabilmesi için ilgili kurum ve bir üniversitenin girişimsel olmayan etik kurulundan (Karar sayısı: 55 ve Tarih:18.10.2020) izin alındı. Genel Öz yeterlik Ölçek’inin kullanımı için Aypay’dan e-mail yolu ile izin alındı. Katılımcılar araştırma konusunda yazılı olarak bilgi verildikten sonra, araştırmaya katılmak isteyenler dâhil edildi.

Verilerin analizi

Verilerin analizinde SPSS 21.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Verilerin analizlerde independent sample t testi ve analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Elde edilen bulgulara göre hemşirelik öğrencilerinin, tanımlayıcı özellikleri ve teorik eğitim ile mesleki uygulamanın etkileşimini belirlemeye yönelik görüşleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Hemşirelik öğrencilerinin, tanımlayıcı özellikleri ve teorik eğitim ile mesleki uygulamanın etkileşimini belirlemeye yönelik görüşlerine göre dağılımı

Öğrencileri Tanıtıcı Özellikler	n	%
Öğrenim gördüğü üniversite		
Toros	65	36.5
Mersin	113	63.5
Cinsiyet		
Kadın	130	73.0
Erkek	48	27.0
Yaş		
18-20 yaş	38	21.3
21-25 yaş	132	74.2
26 yaş ve üstü	8	4.5
Sınıf		
2. Sınıf	38	21.3
3. Sınıf	46	25.8
4. Sınıf	94	52.8
Klinik uygulama yeri		
Yataklı Kurum	136	76.4
Yataksız Kurumlar (ASM)	21	11.8
Diğer (Huzurevleri, çocuk esirgeme vb.)	21	11.8
Haftalık uygulama süresi		
1 Gün (10 saat)	90	50.6
2 Gün (20 saat)	61	34.3
3 Gün (30 saat)	27	15.2
Mesleki uygulama için haftalık uygulama süresi yeterlilik durumu		
Yeterli	78	43.8
Yetersiz	100	56.2
Verilen teorik eğitimin, hastalarla etkili iletişim kurabilmede yeterlilik durumu		
Evet	85	47.8
Hayır	93	52.2
Mesleki uygulamanın, mesleki tecrübe kazandırma durumu		
Evet	142	79.8
Hayır	36	20.2
Verilen teorik eğitim konuları ile uygulamaların uyumluluk durumu		

Evet	101	56.7
Hayır	77	43.3
Verilen teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama durumu		
Evet	79	44.4
Hayır	99	55.6
Uygulamadaki gözlemler sonucunda, okulda verilen eğitimin yeterlilik durumu		
Evet	81	45.5
Hayır	97	54.5
Uygulamada kurum çalışanlarının talebiyle meslek dışı işler yapma durumu		
Evet	66	37.1
Hayır	112	62.9
Uygulama yerinde hastaların öğrenci hemşireye güven duyma durumu		
Evet	75	42.1
Hayır	103	57.9
Uygulama yerinde sağlık profesyonellerinin öğrenci hemşireye güven duyma durumu		
Evet	91	51.1
Hayır	87	48.9
Toplam	178	100

Araştırmadaki hemşirelik öğrencilerinin %63.5'i Mersin Üniversitesinde eğitim almakta olup %73'ü kadın, %74.2'si 21-25 yaş arasında ve %52.8'i 4.sınıf öğrencisidir. Öğrencilerin %76.4'ü yataklı kurumda ve %50.6'sı haftada bir gün (10 saat) uygulama yaptığı saptandı. Öğrencilerin %56.2'si haftalık uygulama süresinin mesleki uygulama için yeterli olmadığını ve %52.2'si okulda verilen teorik eğitimin hastalarla etkili iletişim kurmak için yeterli olmadığı belirlendi. Öğrencilerin %79.8'i mesleki uygulamanın kendilerine tecrübe kazandırdığını ve %56.7'si okulda verilen teorik eğitim konuları ile kurumlardaki uygulamanın birbiri ile uyumlu olduğu bulundu. Öğrencilerin %55.6'sı okulda verilen teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama şansı bulamadığını, %54.5'i okulda verilen eğitimin yeterli olmadığını belirttikleri saptandı. Öğrencilerin çoğunluğu (%62.9) kurum çalışanlarının isteği ile mesleği dışında bir iş yapmadığını, %51.1'i uygulama yerinde çalışanların kendilerine güven duyduğunu ancak %57.9'u hastaların kendilerine güvenmediğini hissettiklerini belirtti (Tablo 1). Bunun yanı sıra araştırmaya katılan hemşirelik öğrencilerinin, genel öz yeterlik ölçeğinden aldıkları toplam puan ortalamasının 31.14±5.93 (min:17, max:40) olduğu bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Öğrenci hemşirelerin GÖYÖ toplam puan dağılımı

	n	Ölçek Toplam Puan Ortalaması ±SD	Ölçek Toplam Puan (min:10, max:40)	Öğrenciler
GÖYÖ	178	31.14±5.93	17-40	

in GÖYÖ puanları, mesleki uygulamanın mesleki tecrübe kazandırma durumuna verdikleri yanıtlara göre anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p<0,05$; Tablo3). Öğrencilerden mesleki uygulamanın kendilerine mesleki tecrübe kazandırma durumuna ilişkin soruya “evet” cevabını verenlerin GÖYÖ toplam puan ortalamaları “hayır” diyenlerin ortalamalarından daha yüksektir.

Öğrencilerin GÖYÖ'nden aldıkları puanlar, okulda verilen teorik eğitimin hastalarla etkili iletişim kurabilmede yeterli olup olmadığına ilişkin soruya verdikleri yanıtlara göre anlamlı farklılıklar

göstermektedir ($p<0,05$;Tablo3). Üniversitede verilen teorik eğitim, kurumlarda hastalarla etkili iletişim kurabilme durumuna ilişkin soruya “yeterli” cevabını verenlerin GÖYÖ toplam puan ortalamaları “yetersiz” diyenlerin ortalamalarından daha yüksektir. Öğrencilerin GÖYÖ’nden aldıkları puanlar, okulda verilen teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama şansı bulup bulmamaya ilişkin soruya verdikleri yanıtlara göre anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p<0.05$;Tablo3). Üniversitede verilen teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama durumuna ilişkin soruya “evet” diyenlerin GÖYÖ toplam puan ortalamalarının “hayır” diyenlerin ortalamalarından daha yüksek olduğu belirlendi.

Öğrencilerin GÖYÖ puanları, uygulama yerinde hastaların stajyere güven duyup duymamaya ilişkin soruya verdikleri yanıtlara göre anlamlı farklılıklar göstermektedir ($p<0.05$;Tablo3). Uygulama yerinde hastaların hemşirelik öğrencilerine güven duyma durumuna “evet” cevabını verenlerin GÖYÖ toplam puan ortalamaları “hayır” diyenlerden daha yüksektir.

Araştırma kapsamında yapılan diğer farklılık testlerine göre, hemşirelik eğitimi alan öğrencilerin GÖYÖ puanları; okula, cinsiyete, yaşa, sınıfa, uygulama yerine, haftalık uygulama süresine, haftalık uygulama süresinin yeterli olup olmamasına göre istatistiksel açıdan önemli farklılık göstermedi. Buna ek olarak, öğrencilerin teorik eğitim konuları ile kurumlardaki uygulamaların birbiri ile uyumluluk durumu, okulda verilen eğitimin yeterlilik durumu, kurum çalışanlarının isteği ile meslek dışında işler yapma durumu ve çalışanların stajyere güven duyma durumu konularındaki sonuçlar ile anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$; Tablo3).

Tablo 3: Öğrencilerin GÖYÖ puanlarının mesleki uygulama değişkenleri ile karşılaştırılması

Mesleki Uygulama Değişkenleri	GÖYÖ Puanları		SD	Test	p
	n	Ortalama			
Uygulamannın mesleki tecrübe kazandırma durumu					
Evet	142	31.77	5.68	2.85**	0.005*
Hayır	36	28.67	6.32		
Verilen teorik eğitimin, hastalarla etkili iletişim kurabilmede yeterlilik durumu					
Evet	85	32.21	6.02	2.33**	0.021*
Hayır	93	30.16	5.71		
Verilen teorik eğitimin uygulamada bire bir uygulanma durumu					
Evet	79	32.19	5.99	2.13**	0.035*
Hayır	99	30.30	5.78		
Uygulama yerinde hastaların öğrenci hemşireye güven duyma durumu					
Evet	75	32.49	5.98	2.64**	0.009*
Hayır	103	30.16	5.72		

*: $p<0,05$, **student-t testi

TARTIŞMA

Hemşirelik eğitimindeki mesleki uygulamalar, hemşirelik mesleği için olmazsa olmaz becerileri geliştirir ve öğrencilerin mesleği öğrenmeleri için uygun bir ortam oluşturur. Bu yararları göz önüne alındığında, mesleki uygulamaların yeterli sürelerde, uygun koşullarda ve en az sorunla yapılması gerekmektedir.

Araştırmamızdan elde edilen bulgulara göre öğrencilerin yarıdan fazlası haftalık uygulama süresinin yeterli olmadığını ifade etmişlerdir. Hemşirelik öğrencileri ile yapılan çalışmalarda, klinik uygulamalarda süre yetersizliği yaşadıkları en önemli stres nedenlerinden biridir (Dutile et al., 2011; Tosun ve ark., 2008). Uygulama sürelerinin yetersiz olması öğrencilerde strese neden olabildiği, yeterli uygulama yapamamaya ve mesleki uygulamaları öğrenmelerini olumsuz etkileyen neden olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmadaki öğrencilerin yarıdan fazlası okulda verilen teorik eğitimin hastalarla etkili iletişim kurmak için yeterli olmadığını belirledi. Mesleki uygulama ile teorik eğitimin ilişkisini inceleyen bir araştırmada hemşirelik öğrencilerinin %51,6'sı teorik bilgisinin ilgili staj için yeterli olmadığını ifade etmiştir (Kılıçhan ve ark., 2009). Yapılan bir çalışmada, hemşirelik öğrencilerinin tamamına yakını (%91.1) hastalarla iletişimlerinin iyi olduğu düşüncesinde iken hasta ile iletişimde sorun yaşayanların %59.2'si klinik uygulamalarda sağlık personelinin olumsuz davranışlarının hasta ile iletişimini olumsuz etkilediğini belirtmiştir (Kahyaoğlu-Süt ve ark. 2015). Çamveren ve ark. (2019) hemşirelik beceri eğitimlerinde kullanılan yenilikçi yöntemlerin, klinik ortama geçişi kolaylaştırması, iletişim becerilerini artırması bakımından hemşirelik eğitime olumlu katkı sağladığını belirtmiştir. Literatüre bakıldığında teorik eğitimin, mesleki uygulama hastalarla iletişim kurma bakımından farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Etkili iletişim kurmak ve bunu sürdürmek, bireylerin kişisel özellikleri, kültür yapıları ve konuya ilgi duyup duymamaları gibi çok farklı yönleri olan bir konu olduğundan, çalışmamızın sonuçları neden-sonuç ilişkisi bakımından araştırılması gerektiği ortaya konmalıdır.

Araştırmadaki öğrencilerin çoğunluğu mesleki uygulamanın kendilerine tecrübe kazandırdığını ve yarıdan fazlası da okulda verilen teorik eğitim konuları ile kurumlardaki uygulamanın birbiri ile uyumlu olduğunu ifade etmiştir. Hemşirelik öğrenciler ile yapılan bir çalışmada %62.5'i teorik içeriğin yeterli olmadığını (Gezer & Temel, 2019), verilen teorik ve beceri eğitiminin (%62.6) yetersiz bulunduğunu belirtmiştir (Sönmez & Gürlek-Kısacık, 2020). Karadağ ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada hemşirelik öğrencilerinin %46,6'sının okullarda çok fazla gereksiz teorik bilgi aldığını, %43.2'sinin eğitimin kalitesinin düşük olduğunu belirlenmiştir. Taştekin ve ark. (2016) hemşirelik öğrencilerinin klinik ortamdaki doyum düzeyleri ve etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada, öğrenciler okulda aldıkları tüm uygulamalı derslerle ilgili kliniklere çıkamadıkları saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda hemşirelik eğitiminde yenilikçi yöntemlerin klinik uygulamaya geçişinde katkı sağlayacağı, hemşirelik eğitiminde çok fazla teorik bilgi yer aldığı ve eğitim kalitesinin yetersizliği ve alınan derslerle ilgili uygulama alanlarına çıkılmadığından söz edilmektedir. Bu faktörler göz önüne alındığında, mesleki uygulamanın uygun şartlarda yapılamadığı ve teorik eğitimin uygulamaya destek olacak şekilde düzenlenemediği düşüncesinin hâkim olduğu söylenebilir.

Araştırmamızda öğrencilerin yarıdan fazlası okulda verilen teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama şansı bulamadıklarını ifade etmişlerdir. Taştekin ve ark. (2016) tarafından yapılmış olup teorik eğitimin mesleki uygulamada bire bir kullanımına ilişkin olarak, hemşirelik öğrencilerinin %66.2'sinin hastaların bakım ve tedavileri konusunda bilgileri doğrultusunda hastaya müdahale edebildikleri belirtilmiştir (Taştekin ve ark., 2016). Hemşirelik öğrencilerinin memnuniyet düzeylerini inceleyen bir çalışmada da öğrencilerin tüm eğitim-öğretim hizmet ve olanaklarından orta düzeyde memnun olduğu, en memnun oldukları alanların eğitim öğretimin niteliği ve öğretim elemanları olduğu bildirilmiştir (Balci-Yangın & Kırca, 2013). Yapılan çalışmalar ile araştırma sonuçlarımız paralellik göstermektedir. Bunun nedeni, araştırmadaki öğrenci grubunun uygulamaya çıktıkları kurumların politikalarıyla engeller yaşayabileceği gibi öğrenci hemşirelerin klinik uygulamalara yönelik beklentiyle ilgili olabilir.

Araştırmamızda öğrencilerin 3/2'si (%62.9) mesleki uygulama sırasında kurum çalışanlarının isteği ile mesleği dışında bir iş yapmadığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada hemşirelik öğrencilerinin klinik uygulamalarda en fazla karşılaştıkları sıkıntılardan birinin klinik uygulama sırasında görevleri dışında sorumluluk almaları olduğu bildirilmiştir (Taştekin ve ark., 2016). Bunun yanında, Akyüz ve ark. (2007) çalışmalarında hemşirelerin çalışma süreleri yükseldikçe öğrencilerin klinikteki varlıklarının iş yükünü arttırdığını düşündüklerini belirlemişlerdir. Bu durum iş yükü artan hemşirelerin öğrencilerden görevleri dışında iş yapmalarını bekleme olasılığının mümkün olabileceğini düşündürmüştür. Bu düşüncüyü destekleyen bir çalışmada, öğrenci hemşirelerin staj günlerinde klinik hemşirelerine destek olmaları nedeniyle iş yüklerinin azaldığını belirten hemşire oranı oldukça yüksek bulunmuştur (Polat ve ark., 2018).

Yapılan çalışmaların aksine araştırma sonucumuz da öğrencilerin klinik uygulama alanlarında meslektaşları tarafından uygulamalarda desteklendikleri sonucuna ulaşılabilir.

Araştırmada hemşirelik öğrencilerinin %51.1'inin uygulama yerinde çalışanların kendilerine güven duyduğunu düşündüğü ancak %57.9'unun hastaların kendilerine güvenmediğini düşündükleri sonucuna ulaşıldı. Yapılan bir çalışmada hemşirelerin öğrenci hemşirelerle birlikte uygulama yaparken öğrencilerin hata yapmasından endişe duyduklarını (%69) ifade ettikleri belirlenmiştir (Aydın & Argun, 2010). Bu sonuç hemşirelerin öğrencilere güven duymadığı şeklinde yorumlanabilir. Bu veriler sonucunda araştırmamızda hemşirelik öğrencilerine, meslektaşları tarafından verilen desteğin yapılan çalışmalardan daha yüksek seviyede olduğunu ortaya koymaktadır.

Araştırmadaki hemşirelik öğrencilerin hastaların stajyerlere güvenmediğini düşünmelerinin nedeni, hastane ortamında yapılan tıbbi hatalara şahit olmalarından kaynaklanabilir. Nitekim bu konuda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Kır-Biçer (2020) tarafından yapılmış ve öğrenci hemşirelerin %59.7'sinin uygulama alanında tıbbi hataya tanık oldukları bulunmuştur. Aynı çalışmada öğrenci hemşirelerin de %24'ünün tıbbi hata yaptığını belirttiği bildirilmiştir (Kır-Biçer, 2020). Ayrıca öğrenci hemşirelerin uygulama alanlarında bazı hatalar yaptığını, mesleğe yeni başlayan hemşirelerle öğrenci hemşirelerin hata yapma risklerinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Ak ve ark., 2019; Bayındır-Çevik ve ark., 2015; Ünver ve ark., 2014). Hastanede profesyonel olarak görev yapan sağlık çalışanlarının tıbbi hata yapıyor olmaları, öğrencilerin de tıbbi hata yapma olasılığını gündeme getirebilir. Öğrenciler tıbbi hata yapıldığına ne kadar çok inanıyorsa, hastaların kendilerine güvenmediğini düşüncesine kapılmaları o kadar beklenen bir durum olabilir.

Araştırmadaki hemşirelik öğrencilerinin GÖYÖ'nden aldıkları toplam puan ortalaması (31.14±5.93) oldukça yüksek düzeyde bulunmuştur. Uysal ve ark. (2013) tarafından aynı ölçek kullanılarak yapılan çalışmada, eğitim fakültesinde görevli akademisyenlerin öz yeterliklerinin, 32.65±4.58 düzeyinde olduğunu saptamıştır. Dikmen ve ark. (2016)'nın hemşirelik öğrencilerinin genel öz yeterlik düzeylerini inceledikleri çalışmada öğrencilerin öz yeterlik puanlarının ölçek ortalamasının üstünde olduğu (23-115 puan arasında, 81.83±21.51) bulunmuştur. Hemşirelik öğrencilerinin çalışmamızda tespit edilen öz yeterlik düzeylerinin literatür ile benzer şekilde yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Bunun nedeni öğrencilerin hemşirelik eğitimi aldıkları okulun genel özellikleriyle ilgili olabileceği gibi, kişisel özelliklere de bağlı olabilir.

Araştırmamızda elde edilen bulgulara göre, mesleki uygulamanın kendisine tecrübe kazandırdığını belirten hemşirelik öğrencilerinin öz yeterlik düzeylerinin daha yüksek (3.18±0.57) olduğunu söylemek mümkündür. Gezer ve Temel (2019) cerrahi hastalıkları hemşireliği dersi uygulamasına çıkan öğrencilerde klinik performans öz yeterliğini inceledikleri çalışmada, öğrencilerin %64.3'ü hemşirelik bölümündeki eğitimden memnun olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda hemşirelik bölümü öğrencilerinin doyum düzeylerinin oldukça yüksek olduğu (Ak, 2017), aldıkları eğitimden memnun olduğu bildirilmiştir (Balcı-Yangın & Kırca, 2013). Bunun yanında hemşirelik eğitim içeriğinin ve uygulamalarının yetersiz olduğu (Gezer & Temel, 2019; İplikçi ve ark., 2019), düşük öz yeterlik algısı, kaygı, stres, bitkinlik ve kötü ruh hali gibi negatif fizyolojik değişimlere sebep olabileceği gibi tam tersi olarak stres, bitkinlik ve kaygı gibi faktörler düşük öz yeterliğin göstergesi olarak algılanabilir (Sakız, 2013). Plemmons ve arkadaşlarının (2018) hemşirelik öğrencileri üstünde özel eğitim birimi, harmanlanmış, geleneksel, üç farklı klinik öğretim modelinin öz yeterliğe etkisini değerlendirdiği çalışmada, özel öğrenim modelinin klinik öz yeterliği ve ekip sürecine yönelik tutumu daha olumlu etkilediği belirlenmiştir. Tüm eğitim düzeylerinde olduğu gibi yükseköğretimde de öğrenci beklentileri hangi düzeyde karşılanırsa öz yeterlik, başarıları ve doyum düzeyleri o derece etkilenir.

Araştırmada hemşirelik öğrencilerinin GÖYÖ puan ortalamaları, okulda verilen teorik eğitimin hastalarla etkili iletişim kurabilmede yeterli olduğunu belirtenler ile yetersiz olduğunu belirtenlere göre anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.05). Tel ve Atalay'ın (1999) yaptıkları bir çalışmada hemşirelik öğrencilerinin yarısından fazlası hekim ve hemşirelerle ilişkilerde zorlandıklarını belirtmişlerdir (Tel & Atalay, 1999). Diğer bir çalışmada, klinik uygulama sırasında sorun yaşadığını belirten hemşirelik öğrencilerinin hem iletişim hem de empatik eğilim ortalama puanları düşük bulunmuştur (Tutuk ve ark., 2002). Uygulama ortamında iletişim sorunu yaşadığını belirten öğrencilerin kaygı nedeniyle öz yeterlik algılarının düşük olabileceği

düşünülebilir. Nitekim öz yeterlik algı düzeyleri yüksek olan öğrencilerin kaygı düzenin azaldığı belirtilmektedir (Açıksöz ve ark., 2016). Bu bilgiler ışığında araştırmamızdaki hemşirelik öğrencilerinin, okulda verilen teorik eğitimin hastalarla etkili iletişim kurabilmek için yeterli olduğunu belirtenlerin öz yeterlik düzeylerinin daha yüksek olduğu söylenebilir.

Bu araştırmada elde edilen bulgulara göre okulda verilen teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama şansı bulduğunu ifade eden öğrencilerin GÖYÖ'nden aldıkları puan ortalaması, uygulama şansı bulamadığını belirtenlere göre anlamlı düzeyde farklı ve yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Öz yeterlik kuramı, insanların ne kadar başarılı olabilecekleri konusunda kendilerine olan inançlarının, performans ve motivasyonun bir bölümünü şekillendirdiği düşüncesine dayanır (Bandura, 1982). Yeterlik beklentileri kişilerin belirli bir bağlamdaki yetenek ve kapasitelerine yönelik algılarına temellenmiş inançlarını ifade etmektedir (Aypay, 2010). Bu bağlamda araştırmamızda hemşirelik öğrencilerinin teorik bilgilerini mesleki uygulama bire bir uygulama şansının, kendilerine olan inançları ile bağlantılı olarak şekillendiği düşünülebilir. Dolayısıyla kendine olan inancı yüksek olan öğrenciler bilgilerini uygulamaya koymada daha başarılı oldukları söylenebilir.

Bu araştırmada, uygulama yerinde hastaların stajyere güven duyduğunu belirten öğrencilerin GÖYÖ puan ortalamaları güven duymadığını belirtenlere göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$). Bu bulguya göre, uygulama yerinde hastaların hemşirelik öğrencilerine güvendiğini düşünen öğrencilerin öz yeterlik düzeylerinin daha yüksek olduğu yorumu yapılabilir. Yapılan bir çalışmada önceki başarıları ne olursa olsun öz yeterliği yüksek öğrencilerin daha çalışkan oldukları, zorluklar karşısında daha dirençli, iyimser ve daha az kaygılı ve akademik anlamda daha başarılı olduklarını ortaya koymaktadır (Arseven, 2016). Genel öz yeterliği yüksek olan bireyler amaç belirleme ve bu amaçlara ulaşmada daha başarılı amaçlarına ulaşan bireyler yaşamdan doyum almada daha yüksek düzeydedirler (Yılmaz-Yiğit & Kaşaracı, 2012). Bu bilgilere dayanarak, genel öz yeterliği yüksek olan öğrencilerin, hastaların kendilerine daha çok güven duyduğunu düşünmeleri beklenen bir sonuç olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmanın sonucunda; hemşirelik öğrencilerin yarıdan fazlasının haftalık mesleki uygulama süresinin okulda verilen teorik eğitimle hastalarla etkili iletişim kurmak için yeterli olmadığını düşündükleri görüldü. Öğrencilerin, mesleki uygulamanın kendilerine tecrübe kazandırdığı ve okulda verilen teorik eğitim konuları ile mesleki uygulamanın birbiri ile uyumlu olduğu görüşünde oldukları sonucuna ulaşıldı. Ancak öğrencilerin yarıdan biraz fazlasının teorik eğitimi mesleki uygulamada bire bir uygulama şansı bulamadığı ve okulda verilen teorik eğitimi yeterli bulmadıkları ortaya konuldu.

Araştırmadaki hemşirelik öğrencilerinin GÖYÖ'nden aldıkları toplam puan ortalamasının oldukça yüksek olduğu, okulda verilen teorik eğitimin hastalarla etkili iletişim kurabilmede yeterli olduğu, uygulamada bire bir uygulama şansı bulduğunu ifade eden ve uygulama yerinde hastaların stajyere güven duyduğunu düşünen öğrencilerin GÖYÖ puan ortalamalarını anlamlı düzeyde yüksek olduğu ortaya konuldu.

Hemşirelikte teorik eğitimin mesleki uygulama ile desteklenmesinin hemşirelik bakım kalitesini artırarak hasta bakım çıktılarını iyileştirmedeki önemi göz önüne alındığında mesleki uygulamanın öğrencilere teorik eğitim konularını bire bir uygulama şansı veren klinik ya da birimlerde yaptırılması önerilebilir. Bunun yanında öğrencilerin öz yeterlik algılarını geliştirecek uygulamalar planlanması ve yürütülmesi önerilebilir.

Yazar Katkısı: Çalışma konsepti/Tasarımı: AÇ, BS, Veri toplama: AÇ, BS, MTI, Veri analizi ve yorumlama: BS, MTI, Yazı taslağı: AÇ, BS, Makalenin son halinin onaylanması: BS, MTI.

KAYNAKLAR

Açıksöz, S., Uzun, Ş. & Arslan, F. (2016). Hemşirelik öğrencilerinde öz yeterlilik algısı ile klinik uygulamaya ilişkin kaygı ve stres durumu arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Gülhane Tıp Derg.* 1(58):129-135.

Ak, B. (2017). Hemşirelik öğrencilerinin meslek seçim nedenleri ve öğrenim doyumları arasındaki ilişkinin incelenmesi. Hemşirelik Bölümü. Yüksek Lisans Tezi. Doğu Akdeniz Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü, Kuzey Kıbrıs.

Akyüz, A., Tosun, N., Yıldız, D. & Kılıç, A. (2007). Klinik öğretimde hemşirelerin, kendi sorumluluklarına ve hemşirelik öğrencilerinin çalışma sistemine ilişkin görüşleri. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 6(6):459-464.

Alparlan, Ö. (2017). Ebelik ve hemşirelik öğrencileri gözüyle klinik uygulamalar, okul-hastane işbirliği. J Contemp Med, 7(4): 365-372.

Arseven, A. (2016). Öz yeterlilik: Bir kavram analizi. International Periodical for the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic, 11(19): 63-80.

Aydın, M. F. & Argün, M. Ş. (2010). Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü öğrencilerinin hastane uygulamalarından beklentileri ve karşılaştıkları sorunlar. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(4) :209-213.

Aypay, A. (2010). The adaptation study of general self-efficacy (GSE) scale to Turkish. Inonu University Journal of The Faculty of Education, 11(2):113-131.

Balcı-Yangın, H. & Kırca, N. (2013) Antalya Sağlık Yüksekokulu hemşirelik öğrencilerinin memnuniyet düzeyleri ve etkileyen faktörler. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(1):78-94.

Bandura, A. (1982). Self-efficacy mechanism in human agency. American Psychologist, 37(2):122-147.

Bandura, A. (2010). Self-efficacy. The Corsini encyclopedia of psychology, 1-3.

Bayındır-Çevik, A., Demirci, A. & Güven, Z. (2015). Hemşirelik öğrencilerinin klinik eğitim sırasında yaptıkları ilaç uygulama hataları ve tıbbi hata farkındalıkları. ACU Sağlık Bil Derg, 3:152-159.

Boztepe, H. & Terzioğlu, F. (2013). Hemşirelik eğitiminde beceri değerlendirme. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 16(1): 57.

Büyüköztürk, Y. (2002). Faktör analizi: Temel kavramlar ve ölçek geliştirmede kullanımı. Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi, 32(32):470-483.

Çamveren, H., Arslan-Yürümezoğlu, H. & Kocaman, G. (2019). Hemşirelik öğrencilerinin ilk uygulama gününe ilişkin deneyimleri: Bir yansıtıcı düşünce etkinliği. Hemşirelik Eğitiminin Geleceği II: Ölçme Değerlendirme, Program Değerlendirme, Sürekli İyileştirme. Sempozyum Kitabı, s. 29. 4- 6 Eylül 2019, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi/İzmir.

Dikmen, Y., Denat, Y., Başaran, H., Filiz, N. (2016). Hemşirelik öğrencilerinin öz etkililik-yeterlik düzeylerinin incelenmesi. Çağdaş Tıp Dergisi, 6(3):206-213. Doi: 10.16899/ctd.93945

Dutule, C., Wright, N. & Beauchesne, M. (2011). Virtual clinical education: Going the full distance in nursing education. Newborn and Infant Nursing Reviews 11(1):43-48. Doi: 10.1053/j.nainr.2010.12.008

Gedük-Aydemir, E. (2018). Hemşirelik mesleğinin gelişen rolleri. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi, 5(2):253-258.

Gezer, N. & Temel, E. (2019). Yapılandırılmış vaka çalışması oturumlarının hemşirelik öğrencilerinin klinik performans öz yeterliliğine etkisi. Hemşirelik Eğitiminin Geleceği II Sempozyumu: Ölçme Değerlendirme, Program Değerlendirme, Sürekli İyileştirme. Sempozyum Kitabı, s. 9. 4- 6 Eylül 2019, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi/İzmir.

Henderson, A., Harrison, P., Rowe, J., Edwards, S., Barnes, M., & Henderson, S. (2018). Students take the lead for learning in practice: A process for building self-efficacy into undergraduate nursing education. Nurse Education in Practice, 31(19): 14-19.

İplikçi, F., Karakaş, M. Ö., Ağış, D., Altun, L., Tıkız, S., Gezer, N., Kunter, D. & Yöner-Amaç, H. (2019). Hemşirelik öğrencilerinin klinik uygulamada yaşadıkları sorunlar: Derleme. Hemşirelik Eğitiminin

Geleceği II Sempozyumu: Ölçme Değerlendirme, Program Değerlendirme, Sürekli İyileştirme. Sempozyum Kitabı, s. 47. 4- 6 Eylül 2019, Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi/İzmir.

Kahyaoğlu-Süt, H., Demir, N. G. & Özer, B. (2015). Klinik uygulamaya çıkan öğrenci hemşirelerin iletişim becerileri ve etkileyen faktörler. *HSP*, 2(2):167-177.

Karadağ, G., Sapçı, E. & Pekmezci, S. (2015). Hemşirelik öğrencilerinin eğitim ve meslek yoluyla düşünceleri ve beklentisi. *Gaziantep Med. J.* 21(1):26-31.

Kılıçhan, B., Çadır, B. & Bayar, B. (2009). Hemşirelik öğrencilerinin klinik uygulamaya yönelik düşünce ve kaygı düzeylerinin belirlenmesi. *Preventive Medicine Bulletin*, 8(1):37-42.

Kır-Biçer, E. (2020). Hemşirelik öğrencilerinin hasta güvenliğine ilişkin görüşleri ve klinik uygulamada tanık oldukları tıbbi hataların incelenmesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 1(7):65-77.

Kim, Y., Park, H., Hong, S. S., & Chung, H. J. (2018). Effects of a neonatal nursing practice program on students' stress, self-efficacy, and confidence. *Child Health Nursing Research*, 24(3): 319-328.

Özpuat, F. (2016). Öz yeterlilik düzeyi ile sağlıklı yaşam arasındaki ilişki. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(4):37-44.

Perry, C., Henderson, A. & Grealish, L. (2018). The behaviours of nurses that increase student accountability for learning in clinical practice: An integrative review. *Nurse Education Today*, 65:177-186.

Plemmons, C. Clark, M., & Feng, D. (2018). Comparing student clinical self-efficacy and team process outcomes for a deu, blended, and traditional clinical setting: a quasi-experimental research study. *Nurse Education Today*, 1(62):107-111.

Polat, Ş., Ayyıldız-Erkan, H., Çınar, G. & Afşar-Doğrusöz, L. (2018). Bir üniversite hastanesinde klinik uygulama yapan öğrenci hemşirelerin uygulama alanlarına yönelik görüşleri. *Journal of Health and Nursing Management*, 5(2):64-74.

Sakız, G. (2013). Başarıda anahtar kelime: Öz-yeterlik. *Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 26 (1):185-209.

Savcı, C., Şerbetçi G. & Kılıç, Ü. (2019). Sağlık disiplini öğrencilerinin, klinik uygulama alanlarında sorun yaşama durumları ve beklentilerinin belirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Health, Sci.*4(3):315-322.

Schwarzer, R. & Jerusalem, M. (1995). Generalized self-efficacy scale. In J. Weinman, S. Wright., & M. Johnston (Eds.), *Measures in health psychology: A user's portfolio. Causal and control beliefs* (pp. 35-37). Windsor, UK: NFER-Nelson.

Seyhan-Ak, E., Kandemir, D., Ayoğlu, T. ve Ayhan, M. K. (2019). The opinions and practices of nursing students about preoperative patient safety. *FNJN Florence Nightingale Journal of Nursing*, 27(1), 26-37. <https://doi.org/10.26650/FNJN418383>

Sönmez, M. & Gürlek-Kısacık, Ö. (2020). Hemşirelik öğrencilerinin klinik hemşirelere ilişkin görüş ve beklentilerinin belirlenmesi. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 3(7):384-385.

Şentürk-Erenel, A. (2008). Hemşirelik dördüncü sınıf öğrencilerinin ve hemşirelerin intönlük uygulamasına ilişkin görüşleri. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 15(2):16-25.

Taşçı, K. D. (2006). Hemşirelik öğrencilerinin doğum ve kadın hastalıkları hemşireliği dersi klinik uygulamasına yönelik değerlendirmeleri. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(3): 201-209.

Taştekin, A., Türkdönmez, B., Güler, M., Yılmaz, A. & Erşahan, T. (2016). Hemşirelik öğrencilerinin klinik ortamdaki doyum düzeyleri ve etkileyen faktörler. *F.N. Hem. Derg.* 24(1): 24-29.

TC. Sağlık Bakanlığı (SB). (2020) Türkiye’de hemşire sayısı. Erişim Adresi: <https://www.sozcu.com.tr/2020/saglik/turkiyede-kac-saglik-personeli-var-bakan-koca-573992> 3 Erişim Tarihi: 04/09/2020.

Tel, H. & Atalay, M. (1999). Hekim-hemşire ve öğrenci hemşire arasındaki iletişim olgusunun irdelenmesi. VII. Ulusal Hemşirelik Kongresi Kitabı, A. Ü. Hemşirelik Yüksekokulu, Erzurum.

Tosun, N., Oflaz, F., Akyüz, A., Kaya, T., Yava, A., Yıldız, ve ark. (2008). Hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin intörn eğitim programından beklentileri ile program sonunda kazanım ve önerilerinin değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 50:164-171.

Tutuk, A., Al, D. & Doğan, S. (2002). Hemşirelik öğrencilerinin iletişim becerisi ve empati düzeylerinin belirlenmesi. *Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 6 (2):36-41.

Türe, A. (2019). Hemşirelerde öz yeterliliğin girişimci davranışa etkisi ve demografik özellikler açısından incelenmesi. *Toros Üniversitesi İİSBF Sosyal Bilimler Dergisi*, 6(11):86-107.

Uysal, İ. ve Kösemen-Sarıça, S. (2013). Öğretmen adaylarının genel öz-yeterlik inançlarının incelenmesi. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi*, 2(2):217-226.

Ünver, V., Başak, T., Yüksel, Ç., Güvenç, G., Ayhan, A., Köse, G. ve ark. (2014). Son sınıf hemşirelik öğrencilerine verilen hemşirelikte akılcı ilaç uygulamaları kursunun etkinliğinin hasta güvenliği kapsamında değerlendirilmesi. *DEUHYO ED*, 7(4):285-290.

Yılmaz, E., Yiğit, R. & Kaşaracı, İ. (2012). İlköğretim öğrencilerinin özyeterlilik düzeylerinin akademik başarı ve bazı değişkinler açısından incelenmesi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 12(23):371-388.

Yüksek Öğrenim Kurumu (YÖK). (2019). Yükseköğretim program atlası. Erişim Adresi: <https://yokatlas.yok.gov.tr/lisans-anasayfa.php> Erişim Tarihi: 20/05/2020.

Presentation ID/Sunum No= 272

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Sezaryen ve Normal Doğum Yapan Kadınlarda Görülen Ruhsal Durum Değişiklikleri ve Bunların Karşılaştırılması

Şenay ÖZER¹, Dağıstan Tolga ARIÖZ²

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri MYO, Öğretim Görevlisi

² Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Prof. Dr.

senay.oz@ksbu.edu.tr

Özet

Doğum eylemi her kadın için başlı başına bir stres faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu araştırmada sezaryen ve normal vajinal yol ile doğum yapan kadınlarda oluşabilecek farklı ruhsal durum değişikliklerini değerlendirmek ve bunları karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamıza katılan 200 katılımcıdan 110 tanesi (%55,5) sezaryen doğumla, 90 tanesi (%45,5) ise normal doğumla bebeklerini dünyaya getirmiştir. Psikiyatrik ve genel hastalık tanı sistemlerinde (DSM-IV ve ICD-10) gebelik ve postpartum dönemde görülen psikiyatrik bozukluklar ayrı bir klinik tanı olarak tanımlanmamıştır. Postpartum dönemde ortaya çıkan duygudurum bozuklukları belirtilerin şiddetine, özelliklerine, tedavilerine ve prognozlarına göre sınıflandırılarak; “annelik hüznü (maternity blues, baby blues, postpartum blues)”, “postpartum depresyon (doğum sonrası depresyon)” ve “postpartum psikoz” olmak üzere başlıca üç grupta toplanmaktadır. Çalışma kapsamında katılımcıların %65,5’i (200/131) annelik hüznü belirtilerini yaşadıklarını, katılımcıların %72’sinin ise (200/144) postpartum depresyon belirtisi yaşadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamız kapsamında katılımcılardaki postpartum psikozu değerlendirmek için yöneltilen soruya katılımcılar bebekleriyle ilgilenememe, ilgisizlik veya yetersizlik duygusu gibi ya da kendine veya bebeğine zarar verme gibi düşüncelerinin olmadığını dile getirmişlerdir, sadece %9 katılımcı bebeklerini kabullenememe problemi yaşadıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların %9’unun bebeklerini kabullenememe sebepleri ise katılımcılar tarafından plansız bebek olması, erken doğum yapmış olması, bebek bakımında tecrübesiz olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Postpartum dönem anne için yeni bir hayata geçiş, ebeveynliğe hazırlık dönemi olduğundan dolayı eski yaşam biçimi ile yenisine uyum sağlamada katılımcıların büyük bir çoğunluğunun ruhsal olarak etkilendikleri istatistiksel olarak gözlenmiştir. Doğum sonrası problemlili geçen katılımcılara, bu dönemde her kadında bu şikâyetlerin olabileceği anlatılmış, şikâyetlerinin daha da yoğunlaşması halinde en yakın sağlık kuruluşlarının psikiyatri polikliniklerine başvurması gerektiği anlatılmıştır.

Anahtar sözcükler: Sezaryen Doğum, Vajinal Doğum, Ruhsal Durum, Annelik Hüznü, Postpartum Depresyon

The Psychological Situation And Changes Of The Women Giving Birth in Caesarean Operation And Vajinal Birth And Their Comparison

Abstract

Giving birth appears in itself a stress factor for every woman. In this study, it is aimed to evaluate the probable different mental status change between the women who give birth by cesarean section and normal vaginal birth and to compare them. The study involved 200 participants, 110 of them (55.5%), cesarean section, 90 of them (45.5%) gave birth to babies of normal birth. Psychiatric illness and general diagnostic systems (DSM-IV and ICD-10) of psychiatric disorders in pregnancy and the postpartum period were not defined as a distinct clinical diagnosis. Mood disorders occurred in postpartum period are collected in three major groups by classifying them according to the severity of symptoms, characteristics, treatment and prognosis as “maternity blues (maternity blues, baby blues, postpartum blues)”, “postpartum depression (post-natal depression)” and “postpartum psychosis”. Within the scope of the study, 65.5% (200/131) of the participants stated that they experienced the symptoms of motherhood sadness, and 72% (200/144) of the participants stated that they experienced the symptoms of postpartum depression. The participants put into words to the question asked in order to assess the postpartum psychosis of the participants who are in the scope of our study that they do not have any sense of such as disinterestedness with their babies, apathy to their babies, feelings of inadequacy or any thoughts such as self harming of harming to their babies, only 9% of the participants stated that they have problems such as non acceptance of their babies. The reason in the 9% of the participants who have the feeling of non acceptance of their babies are resulting from having unplanned baby, giving premature birth and being inexperienced in baby care. It is seen that a majority of the participants are affected morally in adaption to new one with old life style because of postpartum period means for the mother transition to a new life, parenting preparation period. The participants who transited to post birth period were told about every women might have such as complaints. In case of having more complaints, the necessity of going to psychiatric clinic of the nearest hospital is told to the participants.

Key Words:Caesarean Operation, Vajinal Birth, Psychological Situation, Maternity Blues, Postpartum Depression

Giriş

Doğum eylemi, son menstrual periyoddan 40 hafta sonra, konsepsiyon ürünü olan fetus ve eklerinin uterusdan dış ortama atıldığı bir süreçtir.^{1,2} Normal doğum veya sezaryen doğum; her ikisi de basit bir süreç değildir. Her iki yöntemin de avantaj ve dezavantajları vardır.³

Yer yüzünde her yıl yaklaşık 140 milyon doğum gerçekleşmektedir.⁴ Doğum eylemi, annenin sağlığını tehlikeye atmadan bebeğin sağlıklı bir şekilde doğmasını amaçlayan⁵ dünyadaki her canlı için özellikle nesillerin devam edebilmesi adına insanlar için en önemli yaşam olaylarından birisidir.^{6,7,8} Normal doğum milyonlarca yıldır bütün memeli varlıkların soylarını devam ettirmekte kullandıkları yöntemdir. En önemli avantajı normal ve fizyolojik olmasıdır. Doğum sonrası anne birkaç saat içinde normal aktivitesine dönebilmekte, çok kısa sürede bebeğini emzirmeye başlayabilmektedir. Normal doğum düzenli uterus kasılmalarının olması, servikal açılmanın ve dilatasyonun gerçekleşmesi sonucunda fetus ve eklerinin uterusdan dış ortama atıldığı fizyolojik bir süreçtir.^{9,10,11} Normal doğumu takiben gebelik öncesi yaşantısına hemen dönebilmekte ve hastanede kalış süresi son derece kısa olmaktadır.^{2,3}

20 haftadan büyük ve yaşayabilecek duruma gelmiş fetüsün karın duvarının ve uterusun kesilerek (abdominal insizyon yoluyla) alınması işlemlerini içeren cerrahi bir prosedürdür.^{10,11} Sezaryen genel olarak, obstetrik ve jinekolojinin en önemli operasyonlarından biridir, normal doğumda anne veya bebek için artan

morbidite ve mortalite riskinin olduğu veya normal doğum eyleminin güvenle tamamlanamayacağına öngörüldüğü durumlarda uygulanan hayat kurtarıcı bir yöntemdir.^{9,12,13,14}

Sezaryenin birçok kadın için uzun dönemde en önemli yararının, uterus, mesane ve diğer abdominal organları destekleyen pelvik taban kaslarının korunması olduğu savunulmaktadır.⁵ Birçok araştırmaya göre vaginal doğum yapan annelerle karşılaştırıldığında sezaryen doğum anne için daha büyük riskler taşımaktadır.^{16,17}

Postpartum dönem, annede oluşan fizyolojik değişikliklerin yanında ebeveynliğe geçişin yaşandığı, yeni rollerin ve sorumlulukların üstlenildiği zor bir dönemdir.^{18,19,20} Birçok kadın gebelik ve doğumla birlikte bu değişimlere kolaylıkla uyum sağlarken, kadınların bir bölümünde ılımlı düzeyde psikiyatrik belirtiler, bir kısmında da hastaneye yatırılmayı gerektirecek düzeyde ağır psikiyatrik tablolar gelişebilmektedir.²¹ Kadınlar özellikle doğumdan sonraki ilk bir yıl psikiyatrik hastalıklar açısından anlamlı düzeyde risk altındadırlar.²² Psikiyatrik ve genel hastalık tanı sistemlerinde (DSM-IV ve ICD-10) gebelik ve postpartum dönemde görülen psikiyatrik bozukluklar ayrı bir klinik tanı olarak tanımlanmamıştır.^{23,24,25} Postpartum dönemde ortaya çıkan duygudurum bozuklukları belirtilerin şiddetine, özelliklerine, tedavilerine ve prognozlarına göre sınıflandırılarak; “annelik hüznü (maternity blues, baby blues, postpartum blues)”, “postpartum depresyon (doğum sonrası depresyon)” ve “postpartum psikoz” olmak üzere başlıca üç grupta toplanmaktadır.^{26,27,28}

Bu tanımlayıcı çalışma, 25.01.2010 - 30.06.2010 tarihleri arasında 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran, 0-3 aylık bebeği olan çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 200 sezaryen doğum ve normal doğum yapmış anne üzerinde yürütülmüştür. Doğum eylemi her kadın için başlı başına bir stres faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda sezaryen ve normal vajinal yol ile doğum yapan kadınlarda oluşabilecek farklı ruhsal durum değişikliklerini değerlendirmek ve varsa bu değişiklikleri karşılaştırmak bu çalışmanın amacıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniğine 25.01.2010 – 30.06.2010 tarihleri arasında başvuran normal doğum veya sezaryen doğum yapmış, 0-3 aylık sağlıklı bebeği olan 15-49 yaşları arasında (doğurganlık yaşında) bulunan, 200 ankete katılmayı kabul eden annelere uygulanmıştır. Bunların 90 tanesi normal doğumla, 110 tanesi ise sezaryen doğumla bebeklerini dünyaya getirmişlerdir. Bu çalışma ankete katılan 200 annede postpartum dönemde oluşabilecek ruhsal durum değişikliklerini araştırmak ve bunları karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gebelik ve doğum, önemli biyolojik değişikliklerin yaşandığı fizyolojik bir süreç olduğu kadar, erken gelişim dönemlerine ilişkin bastırılmış ve çözülmemiş çatışmaların yeniden gündeme geldiği karmaşık bir psikolojik süreçtir.²⁹ Postpartum dönem, kadınlar için duygudurum bozuklukları, özellikle postpartum depresyon açısından önemlidir.³⁰ Postpartum dönem, annede oluşan fizyolojik değişikliklerin yanında ebeveynliğe geçişin yaşandığı, yeni rollerin ve sorumlulukların üstlenildiği zor bir dönemdir.^{18,19,20} Bu bilgiler ışığında; annenin içinde bulunduğu postpartum dönemi düşünürsek bebeğinin sağlıklı olması halinde annede var olan ruhsal durum değişikliklerini ortaya koyabiliriz. Bebeğinin hasta olması halinde annenin ruhsal durumu etkilenecektir. Bu yüzden Hasta Çocuk Polikliniğine, diğer Çocuk polikliniklerine başvuran anneler ve bebeği hastanede yatmakta olan anneler çalışmamıza dahil edilmemiştir. Ayrıca bu gebeliğinden önce ölü doğum yapmış, kürtaj olmuş, düşük yapmış anneler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Aralık 2009 ayı içerisinde postpartum ruhsal durum değişikliklerine yönelik anket formu oluşturulduktan sonra 04.01.2010'da İzmir 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Sağlam Çocuk Polikliniğinde 20 şer anne üzerinde ön uygulama yapılmış, aksayan yönler dikkate alınarak anket formu yeniden gözden geçirilerek son düzenlemeler yapılmıştır. 25.01.2010 – 30.06.2010 tarihleri arasında, mesai saatleri içinde, herhangi bir nedenle çalışmanın yürütüldüğü 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran 0-3 aylık bebeği olan annelere çalışmanın amacı ve anket içeriği ile ilgili bilgi verilmiş, çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan annelere yüz yüze görüşme tekniği ile anket formu uygulanmıştır. Okuma yazması olmayan ya da o anda anketi kendi

başına okuyup cevaplayamayacağını söyleyen annelere, araştırmacı anket formunun uygulanmasındaki soru ve cevap seçeneklerini tek tek okuyarak yardımcı olmuştur. Anket uygulaması eğer o anda boş bir oda mevcutsa (emzirme odası, aşı odası... vs) anneyi oraya alarak, mümkün olamadığı durumda da bekleme koridorunda gerçekleştirilmiştir. Bir kişiye anket formu uygulanması yaklaşık 10 dakikadır. Verilerin toplanması, 6,5 aylık bir çalışma sonucunda tamamlanabilmiştir.

Araştırmada veri kaynağı olarak Annenin Sosyodemografik Özellikleri, Kişisel Özellikleri ve Ruhsal Durum Özelliklerine ait anket formu kullanılmıştır. Araştırmada kullanılan anket formu 3 bölüm ve toplam 30 sorudan oluşmaktadır. Anketin 9 soru içeren birinci bölümü annenin sosyodemografik özelliklerini belirlemeye yöneliktir. Bu bölümde annenin yaşı, annenin eğitim durumu, annenin ve eşinin mesleği, sosyal güvence durumu, aylık gelir düzeyi, annenin evlilik yaşı, yaşadığı yer ve aile tipi ile ilgili sorular bulunmaktadır. Annenin kişisel özellikleri ile ilgili olan ikinci bölüm 7 sorudan oluşmuştur. Bu bölümde Annenin gebe kalma durumu, kronik bir hastalığının olup olmaması durumu, doğum şekli, doğum yöntemleri hakkındaki bilgisi, doğum şeklinin tercihi, sezaryen doğumun sebepleri, doğumun kaçınıcı gebelik haftasında gerçekleştiği ile ilgili sorular bulunmaktadır. Anketin 3. bölümü ise annenin ruhsal durum özellikleri ile ilgili olup 14 sorudan oluşmaktadır. Ruhsal durum değişikliklerine yönelik sorular araştırmanın planlanma aşamasında konuyla ilgili literatürün^{26,27,28} gözden geçirilmesiyle oluşturulmuştur.

Araştırma verileri SPSS 15,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programına aktarılmış, veri girişi tamamlanıp veri kontrolü yapılmış ve bu paket programında analiz edilmiştir. Araştırmada tanımlayıcı özellikler ve postpartum depresyon sıklığı sayı ve yüzde (%) cinsinden sunulmuştur. Tanımlayıcı özelliklere göre postpartum depresyon bulunma durumu, her bir özellik için ayrı ayrı, “Ki-kare” testi ile değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Bu değerden küçük ya da eşit p değerleri için “istatistiksel olarak anlamlı”; büyük değerler için ise “istatistiksel olarak anlamlı değil” yorumu yapılmıştır.

Bulgular

Bu bölümde sezaryen ve normal doğum yapan kadınlarda görülen ruhsal durum değişiklikleri ve bunların karşılaştırılmasına yönelik olarak elde edilen araştırma bulguları yer alacaktır. Öncelikle katılımcıların kendilerine ve ailelerine yönelik sosyodemografik özellikleri, sezaryen ve normal doğum yapmış kadınların kişisel özellikleri, sezaryen ve normal doğum yapmış kadınların ruhsal durum özelliklerine yönelik sıklık analizleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, sezaryen ve normal doğum yapmış kadınlarda görülen ruhsal durum değişiklikleri de çapraz tablolar analizi ile ele alınmıştır.

Sıklık Analizi

Sıklık analizleri kapsamında; kadın ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, sezaryen ve normal doğum yapmış kadınların kişisel özellikleri, sezaryen ve normal doğum yapmış kadınların ruhsal durum özellikleri ele alınmıştır. Katılımcıların bu başlıklar altında oluşturulan sorulara verdikleri yanıtların sıklıkları ve yüzdeleri incelenmektedir.

Kadın ve Ailesinin Sosyodemografik Özellikleri

Bu bölümde örneklem grubunun yaşları, eğitim düzeyleri, meslekleri, eşlerinin meslekleri, sağlık güvenceleri, ailenin aylık geliri, evlenme yaşı, yaşanan yer ve aile tipine ilişkin sıklık analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo-1: İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniğine Başvuran Katılımcıların Sosyo-Demografik Özellikleri (n=200).

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
YAŞ		
15-24	40	20,0
25-34	119	59,5
35-44	36	18,0
45 ve üstü	5	2,5
TOPLAM	200	100,0
EĞİTİM		
Okur-yazar değil	9	4,5
İlkokul	50	25,0
İlköğretim	25	12,5
Lise	57	28,5
Üniversite	54	27,0
Yüksek Lisans	5	2,5
TOPLAM	200	100,0
MESLEK		
Ev Hanımı	122	61,0
Memur	55	27,5
İşçi	13	6,5
Diğer	10	5,0
TOPLAM	200	100,0
EŞ MESLEK		
Memur	64	32,0
Serbest Meslek	80	40,0
İşçi	52	26,0
Çalışmıyor	4	2,0
TOPLAM	200	100,0
SAĞLIK GÜVENCESİ		
SGK	174	87,0
Yeşil Kart	10	5,0
Özel Sigorta	3	1,5
Yok	13	6,5
TOPLAM	200	100,0

AYLIK GELİR		
499TL VE ALTI	19	9,5
500 -999 TL	61	30,5
1000 -1999 TL	68	34,0
2000TL ve üzeri	52	26,0
TOPLAM	200	100,0
EVLİLİK YAŞI		
15-18	32	16,0
19-22	63	31,5
23-25	49	24,5
25 yaş ve üzeri	56	28,0
TOPLAM	200	100,0
YAŞADIKLARI YER		
Köy-Kasaba	14	7,0
İlçe	113	56,5
İl	73	36,5
TOPLAM	200	100,0
AİLE TİPİ		
Çekirdek Aile	166	83,0
Geniş Aile	33	16,5
Parçalanmış Aile	1	0,5
TOPLAM	200	100,0

Katılımcıların %59,5'ini (200/119) muhtemel doğum yapma (25-34 yaşları arasında) yaşında olduğu; %28,5'ini (200/57) eğitim açısından lise mezunu; meslek açısından %61'inin (200/122) ev hanımı olduğu; %40'ının (200/80) eşinin serbest meslekle uğraştığı; sağlık güvencesi açısından %87'sinin (200/174) SGK'lı oldukları; aylık gelir durumu açısından %34'ünün (200/68) 1000TL- 1999 TL arasında olduğu; evlilik yaşı açısından ise %31,5'inin (200/63) 19-22 yaşları arasında olduğu; yaşadıkları yer açısından %56,5'inin (200/113) ilçede yaşadığı; aile tipleri bakımından ise %83'ünün (200/166) çekirdek aile şeklinde yaşadığı gözlenmiştir.

Sezaryen ve Normal Doğum Yapmış Kadınların Kişisel Özellikleri

Bu bölümde katılımcıların gebe kalma kararı, gebeliğini etkileyebilecek herhangi bir kronik hastalığının olup olmaması, doğum yöntemleri hakkındaki düşünceleri, doğum tercihleri, doğumun kaçınıcı gebelik haftasında gerçekleştiği ile ilgili sorulara verilen yanıtların sıklıkları ve yüzdesel dağılımları incelenmiştir.

Tablo-2: Araştırmaya Katılan Katılımcıların Gebelik Bilgilerine İlişkin Dağılım

Özellikler	Sayı(n)	Yüzde(%)
GEBE KALMA KARARI		
Kendim	13	6,5
Eşim	19	9,5
Eşim ve Ben	124	62,0
Plansız	44	22,0
TOPLAM	200	100,0

Elde edilen bulgular incelendiğinde araştırmaya katılan katılımcıların %62'sinin (200/124) eşiyle birlikte gebe kalmaya karar verdikleri gözlenmektedir. Bu sonuçtan yola çıkarak katılımcılarımızın büyük bir çoğunluğunun planlı bir gebeliğin olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo-3: Araştırmaya Katılan Katılımcıların Doğumlarına İlişkin Dağılımı

Özellikler	Sayı(n)	Yüzde(%)
DOĞUM ŞEKLİ		
Normal Doğum	90	45,0
Sezaryen Doğum	110	55,0
TOPLAM	200	100,0
DOĞUM YÖNTEMLERİ HAKKINDA BİLGİ ALINAN KİŞİ		
Doktordan	70	35,0
Hemşire-Ebe	13	6,5
Aile Büyüklerinden	15	7,5
Diğer	51	25,5
Bilgim Yok	51	25,5
TOPLAM	200	100,0
DOĞUM ŞEKLİNİN TERCİHİ		
Kendime Ait	63	31,5
Eşime Ait	2	1,0
Eşim-Aile ve Bana Ait	11	5,5
Doktora Ait	89	44,5
Doktora ve Bana Ait	35	17,5
TOPLAM	200	100,0
DOĞUMUN GERÇEKLEŞTİRİLDİĞİ GEBELİK HAFTASI		

24-28	7	3,5
29-33	16	8,0
34-38	68	34,0
39-42	109	54,5
TOPLAM	200	100,0

Elde edilen bulgular incelendiğinde katılımcıların %45'i (200/90) doğumlarını normal doğum olarak, %55'i (200/110) ise doğumlarını sezaryen doğum olarak gerçekleştirdikleri, bu bilgiler ışığında ise doğum şekilleri açısından büyük bir farklılığın olmadığı, katılımcıların %35'inin (200/70) doğum yöntemleri hakkındaki bilgiyi doktorlarından edindikleri, %44,5'inin (200/89) doğum şekline doktorunun karar verdiği, %54,5'i (200/109) ise doğumlarını 39-42 haftalarda yaptıkları gözlenmektedir.

Tablo-4: Araştırmaya Katılan Katılımcıların Sezaryen Doğum Yapmalarının Nedenlerine İlişkin Dağılım

Özellikler	Sayı(n)	Yüzde(%)
SEZARYEN DOĞUM YAPMA SEBEBİ		
Bebekte Sıkıntı Olması	47	43,1
Açıklığa Rağmen Doğum Olmaması	3	2,8
Daha Önceki Doğumun Sezaryen Olması	28	25,7
Ağrı Çekmek İstememesi	2	0,9
Normal Doğum Korkusu	10	9,2
İleri Yaş	19	17,4
Diğer	1	0,9
TOPLAM	110	100,0

Katılımcılardan sezaryen ile doğum yapan 110 kişi bu soruyu yanıtlamıştır. Bu doğrultuda elde edilen bulgular incelendiğinde katılımcıların %43,1'inin (110/47) bebekte sıkıntı olmasından dolayı sezaryen doğum yaptıkları gözlenmektedir.

Sezaryen ve Normal Doğum Yapmış Kadınların Ruhsal Durum Özellikleri

Bu bölümde gebelik, doğum ve doğum sonrasında yaşanan ruhsal sıkıntılarla ilgili olarak sorulara verilen yanıtların sıklıkları ve yüzdesel dağılımları incelenmektedir.

Tablo-5: Araştırmaya Katılan Katılımcıların Daha Önceden Ruhsal Problem Yaşayıp Yaşamadıklarına İlişkin Dağılım

Özellikler	Sayı(n)	Yüzde(%)
DAHA ÖNCEDEN RUHSAL PROBLEM AŞAMA		
EVET	42	21,0
HAYIR	158	79,0
TOPLAM	200	100,0

Elde edilen bulgular incelendiğinde katılımcıların %21'inin (200/42) daha önceden ruhsal bir problem yaşadığını, %79'unun (200/158) ise daha önceden ruhsal bir problem yaşamadığını görmekteyiz.

Tablo-6: Araştırmaya Katılan Katılımcıların Gebelik ve Doğumla İlgili Olarak Kaygı/Korku Durumlarının incelenmesine İlişkin Dağılım

Özellikler	Sayı(n)	Yüzde(%)
KAYGI/KORKU YAŞAMA		
Evet	114	57,0
Hayır	86	43,0
TOPLAM	200	100,0
KAYGI/KORKUNUN YAŞANILDIĞI DÖNEM		
İlk Üç Ay	44	38,6
İkinci Üç Ay	23	20,2
Üçüncü Üç Ay	40	35,1
Doğum Sonrası	7	6,1
TOPLAM	114	100,0
KAYGI/KORKU YAŞANDIĞI ZAMAN PSİKOLOJİK DESTEK ALIP ALMAMA		
Evet	78	68,4
Hayır	36	31,6
TOPLAM	114	100,0
PSİKOLOJİK DESTEK ALINAN KİŞİ		
Psikiyatrist	2	2,6
Psikolog	1	1,3
Kadın Hastalıkları Uzmanı	26	33,3
Hemşire-Ebe	2	2,6
Eşim	34	43,6
Aile Büyükleri	13	16,7
TOPLAM	78	100,0

Elde edilen bulgular incelendiğinde araştırmaya katılan katılımcıların % 57'si (200/114) kaygı/korku yaşadıklarını, %43'ü (200/86) ise kaygı/korku yaşamadıklarını, Kaygı/Korku yaşayan katılımcıların %38,6 s

(114/44) gebeliğin ilk üç aylık döneminde, %35,1'i (114/40) ise gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde yaşadıklarını, Kaygı/Korku yaşandığı zaman ise katılımcıların %68,4' ünün (114/78) psikolojik destek aldığı, bu psikolojik desteği de %43,6'sının (78/34) eşlerinden, %33,3 ünün (78/26) ise Kadın Hastalıkları Uzmanından aldıkları gözlenmektedir.

Tablo-7: Araştırmaya Katılan Katılımcıların Doğum Sonrası Dönemde Yaşadıkları Ruhsal Problemlere İlişkin Dağılım

Özellikler	Sayı(n)	Yüzde(%)
ANNELİK HÜZNÜ BELİRTİLERİ		
Kimsesizlik	24	12,0
Yoğun Üzüntü	15	7,5
Uykusuzluk	27	13,5
Huzursuzluk-Gerginlik	48	24,0
Diğer	17	8,5
Problem Yok	69	34,5
TOPLAM	200	100,0
DEPRESYON BELİRTİSİ		
Yeme Bozukluğu	14	7,0
Uyku Bozukluğu	18	9,0
Sinir Bozukluğu	14	7,0
Enerji Ve Motivasyon Kaybı	8	4,0
Konsantre Olamama	5	2,5
Umutsuzluk Veya Çaresizlik	25	12,5
İçe Kapanma Ağlama	22	11,0
Yalnızlık Korku	13	6,5
Suçluluk Değersizlik Hissi	4	2,0
Cinsel İsteksizlik	17	8,5
Diğer	4	2,0
Yok	56	28,0
TOPLAM	200	100,0

Elde edilen bulgular incelendiğinde araştırmaya katılan katılımcıların %65,5'inin (200/131) annelik hüznü belirtilerini yaşadığı, bunların %12'si (200/24) doğum sonrası dönemde kimsesizlik yaşadıklarını, %7,5'i (200/15) yoğun üzüntü yaşadıklarını, %13,5'i (200/27) uykusuzluk yaşadıklarını, %24'ü (200/48) huzursuzluk-gerginlik yaşadıklarını, %8,5'i (200/17) diğer problemler yaşadıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların %34,5'i (200/69) ise doğum sonrasında problem yaşamadıklarını belirtmişlerdir.

Araştırmaya katılan katılımcıların %72'sinin (200/144) depresyon belirtisi yaşadığı, bunların %7'si (200/14) yeme bozukluğu yaşadıklarını, %9'u (200/18) uyku bozukluğu yaşadıklarını, %7'si (200/14) sinir bozukluğu yaşadıklarını, %4'ü (200/8) enerji ve motivasyon kaybı yaşadıklarını, %2,5'i (200/5) konsantre olamama sorunu yaşadıklarını, %12,5'i (200/25) umutsuzluk veya çaresizlik hissettiklerini, %11'i (200/22) içe kapanma ve ağlama yaşadıklarını, %6,5'i (200/13) yalnızlık ve korku yaşadıklarını, %2'si (200/4)

suçluluk, değersizlik hissi yaşadıklarını, %8,5'i (200/17) cinsel isteksizlik yaşadıklarını ve %2'si (200/4) diğer sıkıntıları yaşadıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların %28'i (200/56) ise hiçbir depresyon belirtisi yaşamadıklarını belirtmişlerdir.

Çapraz Tablolar Analizi

Sezaryen ve normal doğum yapmış kadınlarda görülen ruhsal durum değişiklikleri de çapraz tablolar analizi ile ele alınmıştır.

Tablo-8: Doğum Şekli İle Gebelik ve Doğum İle İlgili Yaşanan Kaygı/Korku Arasındaki İlişki

DOĞUM ŞEKLİ								
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam		X ²	P
	N	%	N	%	N	%		
GEBELİK VE DOĞUMLA İLGİLİ KAYGI/KORKU								
EVET	47	41,3	67	58,7	114	100,0	0,712	0,242
HAYIR	43	50,0	43	50,0	86	100,0		
TOPLAM	90	45,5	110	55,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 0,712 (p= 0,242).

Katılımcıların doğum şekilleri ile gebelik ve doğumları ile ilgili yaşadıkları kaygı/korkuya verdikleri yanıtlar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmektedir (X² =0,712 ve p= 0,242). Gebelik ve doğumla ilgili yaşanan kaygı/korkunun %58,7'sini (114/67) sezaryen ile doğum yapanlar, %41,3'ünü (114/47) normal doğum yapan katılımcılar oluşturmaktadır. Bu sonuç katılımcıların her iki doğum şeklinde de kaygı/korku yaşadıklarını göstermektedir.

Tablo-9: Doğum Şekli İle Gebelik ve Doğumda Kaygı/Korkunun Yaşanma Zamanı Arasındaki İlişki

DOĞUM ŞEKLİ								
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam		X ²	P
	N	%	N	%	n	%		
KAYGI/ KORKUNUN NE ZAMAN YAŞANDIĞI								
İLK ÜÇ AY	15	34,1	29	65,9	44	100,0	4,706	0,195
2. ÜÇ AY	11	50,0	12	50,0	23	100,0		
3. ÜÇ AY	20	42,1	20	57,9	40	100,0		
DOĞUM SONRASI	1	14,3	6	85,7	7	100,0		
TOPLAM	47	41,2	67	58,8	114	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 4,706 (p= 0,195).

Katılımcıların doğum şekilleri ile gebelik ve doğumda kaygı/korku yaşanma zamanına verdikleri yanıtlar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmektedir ($X^2 = 4,706$ ve $p = 0,195$). İstatistiksel bilgiler incelendiğinde sezaryen doğum yapmış katılımcıların %65,9'u (44/29) ilk üç aylık dönemde ve de %85,7'si (7/6) doğum sonrası dönemde, normal doğum yapmış katılımcılara göre daha fazla kaygı/korku yaşadıkları gözlenmektedir.

Tablo-10: Doğum Şekli İle Bebeği Kabullememe Problemi Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ						X²	P
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam			
	N	%	N	%	N	%		
BEBEĞİ KABULLENEMEME PROBLEMİ								
EVET								
12		33,3	6	66,7	18	100,0		
HAYIR	78	42,9	104	57,1	182	100,0	3,752	0,046
TOPLAM	90	45,5	110	55,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 3,752 (p= 0,046).

Katılımcıların doğum şekilleri ile bebeği kabullenememe problemi arasında anlamlı bir farkın olduğu gözlenmektedir ($X^2 = 3,752$ ve $p = 0,046$). Katılımcıların %9'u (200/18) bebeğini kabullenememe problemi yaşamıştır. Bunların %66,7'sini (18/12) normal doğumla bebeğini dünyaya getiren katılımcılar, %33,3'ünü (18/6) ise sezaryenle bebeğini dünyaya getiren katılımcılar oluşturmaktadır. Normal doğumla bebeklerini dünyaya getiren katılımcılar bebeklerini kabullenememe problemi yaşarken sezaryenle bebeklerini dünyaya getiren katılımcıların çok az bir kısmı bu problemi yaşamaktadırlar.

Tablo-11: Doğum Şekli İle Tekrar Çocuk Sahibi Olmayı Düşünme Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ						X²	P
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam			
	N	%	N	%	n	%		
BİR SONRAKİ ÇOCUK SAHİBİ OLMA YÖNTEMİ								
NORMAL D.	17	85,0	3	15,0	20	100,0		
SEZARYEN D.	2	10,5	17	89,5	19	100,0	21,631	P<0,001
TOPLAM	19	48,7	20	51,3	39	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 21,631 (p< 0,001).

Katılımcıların doğum şekilleri ile bir sonraki çocuk sahibi olma yöntemi arasında anlamlı bir farkın olduğu gözlenmektedir ($X^2 = 21,631$ ve $p < 0,001$). Katılımcıların %19,5'i (200/39) tekrar çocuk sahibi olmayı planladıklarını belirtmiştir. Katılımcılardan normal doğum yapanların % 89,4'ü (19/17) tekrar normal doğumla, sezaryen doğum yapanların %85'i (20/17) tekrar sezaryen ile doğum yapmayı istediklerini

belirtmiştir. Bu durum normal doğumla bebek sahibi olanların tekrar normal doğumla bebek sahibi olmayı istediklerini, sezaryenle doğum yapanların ise tekrar sezaryenle doğum yapmayı istediklerini göstermektedir.

Tablo-12: Doğum Şekli İle Eş Desteği Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ						X²	P
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam			
	N	%	N	%	n	%		
EŞ DESTEĞİ								
FİZİKSEL	8	47,0	9	53,0	17	100,0		
DUYGUSAL- PSİKOLOJİK	11	44,0	14	56,0	25	100,0	1,414	0,010
HER İKİSİDE	55	39,8	83	60,2	138	100,0		
DESTEK YOK	16	80,0	4	20,0	20	100,0		
TOPLAM	90	45,5	110	55,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 11,414 (p=0,010).

Katılımcıların doğum şekilleri ile eş desteği arasında anlamlı bir farkın olduğu gözlenmektedir ($X^2=11,414$ ve $p=0,010$). Katılımcıların hem fiziksel hem de duygusal-psikolojik anlamda eşlerinden destek alanların %60,2'sinin (138/83) sezaryen doğum yaptığı anlaşılmaktadır. Katılımcıların eşlerinden hiçbir şekilde destek almayanların %80,0'ini (20/16) ise normal doğum yaptığı anlaşılmaktadır. Sezaryen doğum yapanların hem fiziksel hem de duygusal-psikolojik anlamda normal doğum yapanlara göre daha fazla eşleri tarafından desteklendiği, normal doğum yapanların ise sezaryen doğum yapanlara göre yüksek oranda eşleri tarafından desteklenmediği anlaşılmaktadır.

Tablo-13: Doğum Şekli İle Doğum Sonrası Yaşanan Depresyon Belirtileri Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ						X²	P
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam			
	N	%	N	%	n	%		
DOĞUM SONRASI YAŞANAN DEPRESYON BELİRTİLERİ								
Yeme Bozukluğu	6	42,9	8	57,1	14	100,0		
Uyku Bozukluğu	5	27,8	13	72,2	18	100,0		
Sinir Bozukluğu	10	71,4	4	28,6	14	100,0		
Enerji -Motivasyon Kaybı	4	50,0	4	50,0	8	100,0		
Konsantre Olamama	4	80,0	1	20,0	5	100,0		
Umutsuzluk-Çaresizlik	8	32,0	17	68,0	25	100,0		
İçe kapanma Ağlama	8	36,4	14	63,6	22	100,0	13,517	0,261
Yalnızlık- Korku	5	38,5	8	61,5	13	100,0		
Suçluluk-Değersizlik Hissi	1	25,0	3	75,0	4	100,0		
Cinsel İsteksizlik	10	58,8	7	41,2	17	100,0		
Diğer	2	50,0	2	50,0	4	100,0		
PROBLEM YOK	27	48,2	29	51,8	56	100,0		
TOPLAM	90	45,5	110	55,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 13,517 (p= 0,261).

Katılımcıların doğum şekilleri ile doğum sonrası yaşanan depresyon belirtileri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmektedir ($X^2 = 13,517$ ve $p = 0,261$). Bu durum katılımcıların doğum şekline göre yaşadıkları depresyon belirtilerinde herhangi bir farklılığın olmadığını göstermektedir. Katılımcıların normal doğum yapanların %70'i (90/63), sezaryen doğum yapanların ise %73,6'sı (110/81) doğum sonrası depresyon belirtisi göstermektedir. Katılımcılardan normal doğum yapanların %30'u (90/27), sezaryen doğum yapanların %26,3'ü (110/29), tüm katılımcıların %23'ü (200/56) herhangi bir depresyon belirtisi göstermemektedir.

Tablo-14: Doğum Şekli İle Yaş Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ						X²	P
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam			
	N	%	N	%	n	%		
YAŞ								
15-24	20	50,0	20	50,0	40	100,0		
25-34	55	46,2	64	53,8	119	100,0		
35-44	10	27,8	26	72,2	36	100,0	10,901	0,012
45 ve Üzeri	5	100,0	0	0,0	5	100,0		
TOPLAM	90	45,5	110	55,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 10,901 (p= 0,012).

Katılımcıların doğum şekilleri ile yaş arasında anlamlı bir farkın olduğu gözlenmektedir ($X^2 = 10,901$ ve $p = 0,012$). Katılımcıların %53,8'ini (119/64) 25-34 yaşında olanlarla, %72,2 'sini (36/26) 35-44 yaşında olanların sezaryen doğumu tercih ettiklerini, bu sonuçtan yola çıkarak yaş arttıkça sezaryen oranlarının normal olarak arttığını, 45 yaş ve üzerinde olanların ise normal doğumu tercih ettiklerini fakat 45 yaş ve üzeri yaş grubu katılımcıların sayıca çok az olmasından dolayı bu bilginin anlamlı olmadığını göstermektedir.

Tablo-15: Doğum Şekli İle Doğum Tercihinin Kime Ait Olduğu Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ						X²	P
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam			
	N	%	N	%	n	%		
DOĞUM TERCİHİNİN KİME AİT OLDUĞU								
Kendime Ait	46	73,0	17	27,0	63	100,0		
Eşime Ait	1	50,0	1	50,0	2	100,0		
Eşim- Aile ve Bana Ait	10	90,9	1	9,1	11	100,0	58,438	p<0,001
Doktora Ait	15	16,9	74	83,1	89	100,0		
Doktora -Bana Ait	18	51,4	17	48,6	35	100,0		
TOPLAM	90	45,5	110	55,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 58,438 (p< 0,001).

Katılımcıların doğum şekli ile doğum tercihinin kime ait olduğu arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmektedir. Bu durum katılımcıların doğum tercihi kendisine ait olanların %73'ü (63/46) ile doğum tercihi eşine, ailesine ve kendisine ait olanların %90,9'u (11/10) normal doğumu tercih ettiğini, doğum tercihi doktora ait olanların %83,1'inin (89/74) ise sezaryen doğumu tercih ettiğini göstermektedir.

Tablo-16: Doğum Şekli İle Doğum Sonrası Dönemde Yaşanan Annelik Hüznü Problemi Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ						X²	P
	Normal doğum		Sezaryen doğum		Toplam			
	N	%	N	%	n	%		
ANNELİK HÜZNÜ PROBLEMİ								
Kimsesizlik	12	50,0	12	50,0	24	100,0		
Yoğum Üzüntü	8	53,3	7	46,7	15	100,0		
Uykusuzluk	12	44,4	15	55,6	27	100,0		
Huzursuzluk- Gerginlik	24	50,0	24	50,0	48	100,0	5,374	0,372
Diğer	10	58,8	7	41,2	17	100,0		
Problem Yok	24	34,8	45	65,2	69	100,0		
TOPLAM	90	45,5	110	55,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 5,374 (p= 0,372).

Katılımcıların doğum şekli ile doğum sonrası yaşanan annelik hüznü problemi arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlenmektedir ($X^2 = 5,374$ ve $p = 0,372$). Katılımcıların %34,5'ini (200/69) doğum sonrasında hiçbir annelik hüznü problemini yaşamadığını, bunların %34,8'inin (69/24) normal doğum yapmış katılımcılar, %65,2'sini (69/45) ise sezaryen doğum yapmış katılımcılar oluşturmaktadır. Sezaryen doğum yapmış katılımcıların normal doğum yapmış katılımcılara göre büyük bir oranla doğum sonrası dönemde annelik hüznü belirtileri hususunda problem yaşamadıkları gözlenmektedir. Annelik hüznü belirtisi yaşayan katılımcıların %49,7'si (131/66) normal doğum, %50,3'ü (131/65) ise sezaryen ile doğum yapmıştır.

Tablo-17: Meslek İle Doğum Sonrası Yaşanan Depresyon Belirtileri Arasındaki İlişki

	DOĞUM ŞEKLİ										X ²	P
	Ev Hanımı		Memur		İşçi		Diğer		Toplam			
	N	%	N	%	N	%	N	%	n	%		
DOĞUM SONRASI YAŞANAN DEPRESYON BELİRTİLERİ												
Yeme Bozukluğu	10	71,4	4	28,6	0					100,0		
Uyku Bozukluğu	14	77,8	3	16,7	0	0,0	1	5,6	18	100,0		
Sinir Bozukluğu	9	64,3	0	0,0	4	28,6	1	7,1	14	100,0		
Enerji -Motivasyon Kaybı	6	75,0	2	25,0	0	0,0	0	0,0	8	100,0		
Konsantre Olamama	3	60,0	2	40,0	0	0,0	0	0,0	5	100,0		
Umutsuzluk-Çaresizlik	18	72,0	6	24,0	0	0,0	1	4,0	25	100,0		
İçe kapanma Ağlama	15	68,2	5	22,7	1	4,5	1	4,5	22	100,0	48,428	0,041
Yalnızlık- Korku	9	69,2	2	15,4	1	7,7	1	7,7	13	100,0		
Suçluluk-Değersizlik Hissi	1	25,0	1	25,0	1	25,0	1	25,0	4	100,0		
Cinsel İsteksizlik	6	35,3	7	41,2	4	23,50	0	0,0	17	100,0		
Diğer	3	75,0	1	25,0	0,0	0	0,0	0,0	4	100,0		
PROBLEM YOK	28	50,0	22	39,3	2	3,6	4	7,1	56	100,0		
TOPLAM	122	61,0	45	22,5	13	6,5	10	5,5	200	100,0		

Not: Pearson Chi-Square Value: 48,428 (p= 0,041)

Katılımcıların meslekleri ile doğum sonrası yaşanan depresyon belirtileri arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmektedir ($X^2 = 48,428$ ve $p = 0,041$). Katılımcıların %72'sinde (200/144) doğum sonrası depresyon belirtisi gözlenmektedir. İstatistiksel sonuçlara bakıldığında doğum sonrası depresyon belirtilerinin %65,2'sinin (144/94) ev hanımlarında görüldüğü ortaya çıkmıştır.

Tartışma

Gebelik ve doğum, önemli biyolojik değişikliklerin yaşandığı fizyolojik bir süreç olduğu kadar, erken gelişim dönemlerine ilişkin bastırılmış ve çözülmemiş çatışmaların yeniden gündeme geldiği karmaşık bir psikolojik süreçtir.²⁹

Postpartum dönem, annede oluşan fizyolojik değişikliklerin yanında ebeveynliğe geçişin yaşandığı, yeni rollerin ve sorumlulukların üstlenildiği zor bir dönemdir.¹⁸ Birçok kadın gebelik ve doğumla birlikte bu değişimlere kolaylıkla uyum sağlarken, kadınların bir bölümünde ılımlı düzeyde psikiyatrik belirtiler, bir kısmında da hastaneye yatırılmayı gerektirecek düzeyde ağır psikiyatrik tablolar gelişebilmektedir.²¹ Postpartum dönem psikiyatrik bozuklukların başlaması ve alevlenmesi bakımından riskli bir dönemdir.¹⁸ Kadınlar özellikle doğumdan sonraki ilk bir yıl psikiyatrik hastalıklar açısından anlamlı düzeyde risk altındadırlar.²²

Psikiyatrik ve genel hastalık tanı sistemlerinde (DSM-IV ve ICD-10) gebelik ve postpartum dönemde görülen psikiyatrik bozukluklar ayrı bir klinik tanı olarak tanımlanmamıştır.^{23,24,25} Postpartum dönemde

ortaya çıkan duygudurum bozuklukları belirtilerin şiddetine, özelliklerine, tedavilerine ve prognozlarına göre sınıflandırılarak; “annelik hüznü (maternity blues, baby blues, postpartum blues)”, “postpartum depresyon (doğum sonrası depresyon)” ve “postpartum psikoz” olmak üzere başlıca üç grupta toplanmaktadır.^{26,27,28}

Çalışmalar sonucu tespit edilebilen postpartum depresyonun risk faktörleri: Kişisel ve ailesel psikiyatrik hastalık öyküsü, prenatal anksiyete / depresyon, daha önceki gebeliklerde depresyon hikayesi, kişisel yapı (obsesif-kompulsif, panik, anksiyeteli gibi kişilik özellikleri), özgüven eksikliği, ilk bebeğe sahip olma, çocuk bakım stresi, çocukta sağlık problemleri, huysuz / huzursuz bebek, daha önce çocuklarla deneyimin olmayışı, doğum sonrası ciddi tıbbi komplikasyonlar, multiparite, küçük yaşta çocuk sahibi olma, yaşam stresi, istenmeyen yaşam olayları, sosyal destek yokluğu, evlilik problemleri, eşle iletişimin kötü olması, boşanma / yalnız yaşama, düşük gelir düzeyi, düzenli iş sahibi olamama, düşük eğitim düzeyi, istenmeyen / planlanmayan gebelikler, kötü çocukluk tecrübeleri, annenin güvensiz bağlanma biçimi, anneliği istememe / anneliğe adapte olamama, kendi annesi ile arasında zayıf ilişki, annelik hüznü, kötü doğum tecrübesi, PMS olarak tespit edilmiştir.^{31,32,33}

Yapmış olduğumuz çalışmada katılımcıların %65,5’inin (200/131) annelik hüznü belirtilerini yaşadığı, bunların %12’si (200/24) doğum sonrası dönemde kimsesizlik yaşadıklarını, %7,5’i (200/15) yoğun üzüntü yaşadıklarını, %13,5’i (200/27) uykusuzluk yaşadıklarını, %24’ü (200/48) huzursuzluk-gerginlik yaşadıklarını, %8,5’i (200/17) diğer problemler yaşadıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların %34,5’i (200/69) ise doğum sonrasında problem yaşamadıklarını belirtmişlerdir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda normal doğum yapmış katılımcı ile sezaryen doğum yapmış katılımcı arasında annelik hüznü belirtileri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışmamız kapsamında ise katılımcıların %72’sinin (200/144) depresyon belirtisi yaşadığı, bunların %7’si (200/14) yeme bozukluğu yaşadıklarını, %9’u (200/18) uyku bozukluğu yaşadıklarını, %7’si (200/14) sinir bozukluğu yaşadıklarını, %4’ü (200/8) enerji ve motivasyon kaybı yaşadıklarını, %2,5’i (200/5) konsantre olamama sorunu yaşadıklarını, %12,5’i (200/25) umutsuzluk veya çaresizlik hissettiklerini, %11’i (200/22) içe kapanma ve ağlama yaşadıklarını, %6,5’i (200/13) yalnızlık ve korku yaşadıklarını, %2’si (200/4) suçluluk, değersizlik hissi yaşadıklarını, %8,5’i (200/17) cinsel isteksizlik yaşadıklarını ve %2’si (200/4) diğer sıkıntıları yaşadıklarını belirtmişlerdir.

Katılımcıların %28’i (200/56) ise hiçbir depresyon belirtisi yaşamadıklarını belirtmişlerdir. Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doğum sonu dönemde huzursuzluk, yoğun üzüntü, kimsesizlik, yalnızlık, sinirlilik, kolayca ağlama, korku-gerginlik sorunlarını yaşayan kadınların %83’ünde doğum sonrası depresyon geliştiği belirtilmektedir.³⁴ Bizim çalışmamızla diğer çalışmalar arasında paralellik olduğu düşünülmektedir.

İncelenen diğer çalışmalarda da düzenli bir işe sahip olamamanın postpartum depresyona neden olduğu vurgulanmıştır.^{31,32,33} Bizim çalışmamızda yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, katılımcıların meslekleri ile doğum sonrası yaşanan depresyon belirtileri arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmektedir ($p<0,05$). Bu durumda çalışmamızın sonucu olarak doğum sonrası depresyon belirtilerinin %65,2’sinin (144/94) ev hanımlarında daha fazla görüldüğünü göstermektedir. Diğer çalışmalarla uyumluluk içerisinde olduğu gözlenmiştir.

Sünter ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışma bulgularının aksine çalışan kadınlarda postpartum depresyon görülme durumunun çalışmayan kadınlara göre yüksek olduğu belirlenmiştir.³⁵ Bu sonuç çalışan kadınların doğum sonu erken dönemde çalışma yaşamına yeniden başlamaları, bebeğin bakım sorumlulukları nedeniyle sık sık iş yerinden izin almak zorunda kalmaları ve bunun sonucunda iş veren ve iş arkadaşlarının olumsuz tutumlarıyla karşılaşabilme olasılıklarının artması nedeniyle depresyon görülme olasılığının artması ile ilişkilendirilmiştir.³⁶

Postpartum psikozun postpartum depresyondan ayırıcı tanısında; postpartum depresyonun klinik tablosunda üzüntü ile birlikte annenin bebeği ile ilgili yetersizlik ve suçluluk duyguları ön plandadır, suicidal düşüncesi postpartum psikozda göre daha azdır. Postpartum psikozda klinik tabloya hezeyanlar ve halüsinasyonlar hakimdir. Annenin bebeğine zarar verme düşünceleri olabilir. Postpartum psikozlarda bebek öldürme oranı %4 olarak bildirilmiştir.^{27,28}

Çalışmamız kapsamında katılımcılardaki postpartum psikoza değerlendirmek için yöneltilen soruya katılımcılar bebekleriyle ilgilenememe, ilgisizlik veya yetersizlik duygusu gibi ya da kendine veya bebeğine zarar verme gibi düşüncelerinin olmadığını dile getirmişlerdir, sadece %9 (200/18) katılımcı bebeklerini kabullenememe problemi yaşadıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların %91'inin (200/182) bebeğini kabullenememe problemi yaşamadıklarını, %68,5 (200/137) ise bebeklerinin bakımları ile ilgili herhangi bir güçlük yaşamadıklarını, bebeklerine bakımında %42'sinin (200/84) kendi annelerinin destek olduğunu belirtmişlerdir. Katılımcıların %9'unun (200/18) bebeklerini kabullenememe sebepleri ise katılımcılar tarafından plansız bebek olması, normal doğum esnasında yaşanan yoğun acı, erken doğum yapmış olması, bebek bakımında tecrübesiz olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Postpartum psikoz açısından riskli bir katılımcıya ulaşamadığı için diğer çalışmalarla değerlendirilememiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda bebeklerini kabullenememe problemi yaşayan katılımcıların doğum şekilleri arasında anlamlı bir farklılığın olduğu çapraz tablo analizinde gözlenmiştir. Katılımcıların %9'u (200/18) bebeğini kabullenememe problemi yaşamıştır. Bunların %66,7'sini (18/12) normal doğumla bebeğini dünyaya getiren katılımcılar, %33,3'ünü (18/6) ise sezaryenle bebeğini dünyaya getiren katılımcılar oluşturmaktadır. Normal doğumla bebeklerini dünyaya getiren katılımcılar bebeklerini kabullenememe problemi yaşarken sezaryenle bebeklerini dünyaya getiren katılımcıların çok az bir kısmı bu problemi yaşamaktadırlar ($p < 0,05$). Normal doğum yapan anne adaylarının sezaryen doğum yapan anne adaylarına oranla bebeğini kabullenememe problemi yaşama olasılığının daha fazla olduğu yaptığımız istatistiksel çalışma sonucunda düşünülmektedir. Bunun nedenini ise katılımcıların normal doğum esnasında yaşadıkları yoğun acıdan kaynaklandığı katılımcılar tarafından dile getirilmiştir. Bununla ilgili herhangi bir çalışma karşılaştırma açısından bulunamamıştır.

Genel olarak doğum denildiğinde ağırlığı 500 gr'ın üzerinde olan ya da bas-topuk mesafesi 25mm ve üzerinde olan fetusların doğumu anlaşılmaktadır. Dünya sağlık örgütü 20. gebelik haftasından önce sonlanan gebeliklere Abortus, 20. gebelik haftasından sonra sonlanan gebeliklere de Doğum tanımlamasını getirmiştir.³⁷ Doğum eylemi, düzenli gelip giden rahatsız edici sancılı uterus kasılmalarının serviksine giderek incelmeye (silinmesine) ve genişlemeye (dilatasyonuna) yol açtığı fizyolojik bir süreçtir.³⁸ Doğum standart bir sürede meydana gelmeli ve anne ve fetus hayatı tehlikede olmamalıdır. Doğum genital kanaldan meydana gelmeli, herhangi bir müdahale yapılmamalı ve tabii kuvvetlerin etkisi altında olmalıdır. Normal doğum mekanizması %95-96 gebede fizyolojik sınırlarda seyreder.³⁹

Sezaryen, fetusun karın yoluyla uterus duvarına yapılan insizyondan doğurtulmasıdır.⁴⁰ Sezaryen operasyonu, obstetrik ve jinekolojinin en önemli operasyonlarından biridir, çünkü gerek anne gerekse fetus için yaşam kurtarıcı değeri vardır.³ Sezaryen operasyonu 1960'larda tüm doğumlarda %5 oranında yapılırken, 1980'lerde %25-30 oranlarına kadar yükselmiştir. Bu artışın sebepleri arasında; kadınların eskiye göre daha geç yaşta evlenmeleri, daha geç yaşta gebe kalmaları, daha az sayıda çocuk sahibi olmak istemeleri, infertilite sorunlarının varlığı, "Riskli gebelik" ve "Kıymetli bebek" kavramının ortaya atılması yer almaktadır.⁴⁰

Çalışmamıza katılan katılımcıların %55,5'i (200/110) sezaryen doğumu tercih etmiştir. Sezaryeni tercih etme sebeplerine bakıldığında %43,1'i (110/47) bebekte sıkıntı olduğunu, %25,7'si (110/28) ise önceki doğumunu sezaryen ile yaptığını, %17,4'ü (110/19) ise diğer sebeplerden dolayı sezaryen doğumu tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

Bektaş'ın çalışmasındaki olgular yaş gruplarına göre doğum tercihi açısından incelendiğinde; 15-24 yaş arası gebelerin %10,2'si sezaryen isterken, 34 yaş ve üzeri gebelerin %29'u sezaryen istemektedir. Görüldüğü gibi yaş arttıkça sezaryen isteği de artmaktadır ($p < 0,05$).⁴¹

Çalışmamızın istatistiksel sonucunda doğum şekli ile yaş arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ($p < 0,05$). Katılımcıların %53,8'i (119/64) 25-34 yaşında, %72,2 'si (36/26) 35-44 yaşında olanların sezaryen doğumu tercih ettiklerini, bu sonuçtan yola çıkarak yaş arttıkça sezaryen oranlarının normal olarak arttığını, 45 yaş ve üzerinde olanların ise normal doğumu tercih ettiklerini fakat 45 yaş ve üzeri yaş grubu katılımcıların sayıca çok az olmasından dolayı bu bilginin anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Katılımcıların gebeliğiyle ilgili verdiği bilgiler ışığında %62'si (200/124) eşleriyle birlikte gebe kalmaya karar verdiklerini belirtmişlerdir. Bu bilgiden yola çıkarak katılımcıların planlı bir şekilde gebeliğe hazır oldukları gözlenmektedir. Ancak katılımcıların %72'sinde (200/144) postpartum depresyon belirtisi gözlenmiştir. Çalışmamızda gebeliğin planlı olup olmaması postpartum depresyonun oluşumunda anlamlı bir fark ifade etmemektedir ($p>0.05$). Yapılan bir çalışmada, gebeliğe eşiyile birlikte karar veren kadınların, gebeliğe eşiyile birlikte karar vermeyen kadınlara göre, doğum sonu depresyon puanlarının düşük olduğu ve istatistiksel açıdan aralarındaki farkın önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).⁴² Çalışmalar arasında paralellik gözlenmemiştir.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, katılımcıların doğum şekli ile doğum tercihinin kime ait olduğu arasında anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmektedir ($p<0,05$). Bu bilgi ışığında katılımcıların doğum tercihi kendisine ait olanların %73'ü (63/46) ile eşine, ailesine ve kendisine ait olanların %90,9'u (11/10) normal doğumu tercih ettiğini, doğum tercihi doktora ait olanların %83,1'i (89/74) ise sezaryen doğumu tercih ettiğini söylemek mümkündür. Veriler incelendiğinde sezaryen doğum yapmış katılımcıların % 43,1'i (110/47) sezaryen doğum yapmasının sebebinin; bebekte oluşan sıkıntılardan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bu doğrultuda hem anne hem de bebeğin hayatını tehlikeye atmamak adına doktorların sezaryeni tercih ederek en doğru kararı verdikleri düşünülmektedir.

Sezaryen doğum oranını artıran önemli nedenlerden biri de tekrarlayan sezaryen sayısındaki artıştır. "Bir kez sezaryen, daima sezaryen" inancı, sezaryen sayısının hızla artmasına önderlik etmektedir.¹⁶

Çalışma kapsamında katılımcıların %19,5'u (200/39) tekrar çocuk sahibi olmayı planladıklarını belirtmiştir. Hangi yöntemle doğum yaparsınız sorusuna ise katılımcılar tarafından verilen cevaplar doğrultusunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır ($p<0.05$). Katılımcılardan normal doğum yapanların % 89,4'ü (19/17) tekrar normal doğumla, sezaryen doğum yapanların %85'i (20/17) tekrar sezaryen ile doğum yapmayı istediklerini belirtmiştir. Bu durum normal doğumla bebek sahibi olanların tekrar normal doğumla bebek sahibi olmayı istediklerini, sezaryenle doğum yapanların ise tekrar sezaryenle doğum yapmayı istediklerini göstermektedir. Bu bilgi doğrultusunda bizim çalışmamızda "Bir kez sezaryen, daima sezaryen" inancını desteklemektedir.

Açıklama

"Bu çalışma Şenay (ŞENSÖZ) ÖZER'in Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir".

Kaynaklar

1. Taşkın L. Doğum Eylemi. İçinde: Taşkın L (editör). *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*. Ankara, Sistem Ofset, 1998:155-175.
2. Demir C, Kucukgoz Gulec U. *Oxorn-Foote Eylem ve Doğum*. Ankara: Akademişyen Tıp Kitabevi, 2014.
3. Mumcu A., *Sezaryen- Genel Bilgiler*. Erişim: <http://www.mumcu.com/html/article.php?sid=47> Son Erişim Tarihi: 20.04.2021.
4. World Health Organizations. WHO recommendations Intrapartum care for a positivechildbirth Erişim: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260178/9789241550215-eng.pdf;jsessionid=1D7C3F6A98A0D91653E32ECDC2676CFA?sequence=1> Son Erişim Tarihi: 20.01.2021.
5. Dadipoor S, Mehraban M, Aghamolaei T, Ramezankhani A, Safari-Moradabadi A. Prediction of Birth Type Based on the Health Belief Model. *J Fam Reprod Heal*. 2017;11(3):159–64.
6. Mohtasham G, Atefeh A. Application of health belief model for predicting delivery method among pregnant women of Semirrom: a cross-sectional research. *World Appl Sci J*. 2013;22(4):494–9

7. Loke AY, Davies L, Li SF. Factors influencing the decision that women make on their mode of delivery: the Health Belief Model. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:274.
8. Etowa JB. Becoming a mother: The meaning of childbirth for African–Canadian women. *Contemp Nurse* 2012;41(1):28–40.
9. Durmaz A. Doğum Eylemi. İçinde: Yeşilçiçek Çalık K, Coşar Çetin F (editörler). *Ebelerve Ebelik Öğrencileri için Normal Doğum ve Sonrası Dönem*, 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevleri, 2018:1-36.
10. Rathfisch G. Doğum Eylemi. İçinde: Kızılkaya Beji N (editor). *Hemşire ve Ebelere Yönelik Kadın Sağlığı ve Hastalıkları*, 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2017.
11. Taşkın L. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği*, 13. Baskı. Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2016.
12. Al-Battawi JA, Ibrahim WA. Applying Health Belief Model to Predict Factors influencing Women decision regarding Mode of Delivery. *J Nurs Heal Sci.* 2017;6(6):44–56.
13. Karabel MP, Demirbaş M, İnci MB. Türkiye’de ve Dünya’da değişen sezaryen sıklığı ve olası nedenleri. *Sak Tıp Dergisi.* 2017;7(4):158–63.
14. Scott JR. *Sezaryen Doğumu*, Erez S (Çeviri Editörü). *Obstetrik ve Jinekoloji*, 1. Baskı. İstanbul, Çevik Matbaacılık, 1997:563-572.
15. Baytur Y. B, Deveci A, Uyar Y, Özçakır H. T, Kızılkaya S, Çağlar H. Mode Of Delivery And Pelvic Floor Muscle Strength And Sexual Function After Childbirth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2005;88(3):276-280.
16. Murta E. F. C, Nomelini R. S. Is Repeated Caesarean Section A Consequence Of Elective Caesarean Section? *The Lancet.* 2004;364(9435):649-650.
17. McFarlin B. L. Elective Cesarean Birth: *Issues And Ethics Of An Informed Decision.* *Journal of Midwifery & Women’s Health.* 2004;49(5): 421-429.
18. Moses-Kolko EL, Roth EK. Antepartum And Postpartum Depression: Healthy Mom, Healthy Baby. *Journal of Women’s Health.* 2004;59(3):181-197.
19. Ay F, Tektaş E, Mak A, Aktay N. Postpartum depresyon ve etkileyen faktörler: 2000–2017 araştırma sonuçları. *J Psychiatric Nurs.* 2018;9(3):147-152. DOI: 10.14744/phd.2018.31549.
20. Bintaş Zörer P, Akbulut S, Dirik G. Doğum sonrası depresyonda bağlanma örüntüleri ve partner desteğinin rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry.* 2019;11(2):154-166. doi: 10.18863/pgy.387288.
21. Puget M, Cathébras P, Rousset H, Paccalin M. Pregnancy complications and baby blues. *La Revue de médecine interne.* 2005 Jul;26 Suppl 2:226-229.
22. Manfredi G, Lazanio S, Kotzalidis GD, Ruberto A, Girardi P, Tatarelli R. Postpartum depression without delivering a child? *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2005;112:233–237.
23. DSM-IV Mental bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington 1992. Türkçe çevirisi Köroğlu E. Medikomat, Ankara, 1995.
24. World Health Organization. ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th (The) ICD-10 Revision Version for 2010. Erişim: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf. Erisim tarihi: 20.04.2021.
25. Erdoğan A, Hocaoglu Ç. Doğum Sonrası Depresyonun Tanı ve Tedavisi: Bir Gözden Geçirme. *MKÜ Tıp Dergisi.* 2020;11(39):31-37. Doi: 10.17944/mkutfd.584854
26. Godfroid IO, Charlot A. Postpartum psychiatry. *Revue médicale de Bruxelles* 1996;17(1):22-36.
27. Munoz C, Agruss J, Haeger A, Siversten L. Postpartum Depression. Detection and Treatment in the Primary Care setting. *The Journal of Nurse Practitioners.* 2006; april:247-253.
28. Gümüş B A, Keskin G, Alp N, Özyar S, Karsak A. Postpartum depresyon yaygınlığı ve ilişkili değişkenler. *New Symposium Journal.* 2012;50(3):145-154.

29. Robinson GE, Stewart DE. Postpartum psychiatric disorders. *Can Med Assoc J.* 1986;134:31-37.
30. Kısa C. Postpartum psikiyatrik bozukluklar. *3P Dergisi.* Aralık 2004;(ek 4):36.
31. Unterman RR et al. Postpartum depressive disorders: *Changing Trends.* *Birth* 1990;17:131-137.
32. Parry BL. Postpartum Psychiatric Syndromes. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6(1), HI Kaplan, BJ Sadock (Ed): Baltimore, Williams&Wilkins. 1995;1059-1066.
33. Kendell RE et al. Epidemiology of puerperal psychosis. *Br J Psychiatry.* 1987;150:662-673.
34. Kara B, Çakmaklı P, Nacak E, Türeci F. *Doğum Sonu Depresyon.* 2001;10(9):333.
35. Sünter A T, Güz H, Ordulu F. Samsun il merkezinde doğum sonrası depresyonu prevalansı ve risk faktörleri, VIII. *Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kitabı.* 2002;855-858.
36. Bilen M. Sağlıklı İnsan İlişkileri Ailede/ Kurumlarda/ Toplumlarda. Armoni Ltd. Şti, Ankara, 1995;5:128-191,
37. Notzon FC, Cnattingius S, Bergsjö P, Cole S, Taffel S, Irgens L, Daltveit AK. *Cesarean section delivery in the 1980s: International comparison by indication.* *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:495.
38. Zlatnik F. Normal Doğum Eylemi ve Doğum. In: Scott JR (eds), Çeviri Edit. Erez S, Obstetrik ve Jinekoloji, Çevik Matbaacılık, 1. Baskı, İstanbul, 1997;105-128.
39. Ersoy İ. Kadın- Doğum. *Türkiye Klinikleri Yayını*, Ankara, 2000;86-90,208-210.
40. Özgünen T, Evrücke C. Sezaryen In: Beksaç S. (Eds), Obstetrik Maternal-Fetal Tıp&Perinatoloji, İstanbul, *Nobel Tıp Kitabevleri*, 2001:1322-1328.
41. Bektaş E. *Hastanemiz Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Normal Doğum ve Sezaryen Tercihini ve Nedenleri ile İlgili Anket Çalışması.* 2008;59-60.
42. Taşdemir S, Kaplan S, Bahar A. Doğum Sonrası Depresyonu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi, *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi.* 2006;1(2):105-118.

Presentation ID/Sunum No= 349

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Radyoterapi Uygulanan Kanser Hastalarında Karşılanmamış Bakım Gereksinimlerinin Hemşirelik Yönetimi

Hazbiye Salaş¹, Doç. Dr. Ayşe Özkaraman²

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Eskişehir

Özet

Radyoterapi, iyonizan radyasyon kullanılarak sağlıklı dokuya en az hasarla, belirlenmiş bir tümör oluşumunun ışınlanarak yok edilmesi işlemidir. Radyoterapi uygulanan hastalarda hastalığa ve tedaviye bağlı bakım gereksinimleri ortaya çıkmakta ve bu gereksinimlerin karşılanmaması hastaların fiziksel ve psikosoyal yönden olumsuz yönde etkilenmelerine ve yaşam kalitelerinin düşmesine neden olmaktadır. Hastalığa ve tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan bakım gereksinimleri yorgunluk, ağrı, enerji eksikliği, kuru ve kaşıntılı cilt, bilgi gereksinimi, uyku sorunları, eskiden yaptıkları aktiviteleri ve ev işlerini yapamama, endişe, sinirlilik, üzüntü, korku ve görünüm ile ilgilidir. Tedavi sürecinde hastalar tarafından gereksinimler; hastalık ve tedavinin kaçınılmaz bir sonucu olduğunu düşünme, gereksinimlerinin karşılanması için kime ve nereye başvuracakları hakkında yeterli bilgi sahibi olmama, etkisiz iletişim, sağlık ekibinin yoğun olduğunu düşünme, endişeleri dile getirme korkusu, ekip üyeleri ile olan iletişime zarar verme korkusu gibi nedenlerle bildirilmemektedir. Oysa karşılanmamış bakım gereksinimlerinin tanınması ve etkili bir şekilde yönetilmesi en az kanserin teşhisi ve tedavisi kadar önemlidir. Bunun için primer bakım vericiler olan hemşireler yeterli bilgi, deneyim, gözlem ve etkin iletişim tekniklerini kullanarak, tedavi ve bakım olanaklarını holistik bakım anlayışı ile sunabilmelidir. Hemşireler tarafından kapsamlı bir değerlendirme ve bireysel bütüncül bir bakım planının oluşturulması ile ortaya çıkan bakım gereksinimleri karşılanarak “Karşılanmamış bakım gereksinimi” kavramı önenebilmelidir.

Abstract

Radiotherapy is the process of irradiating a defined tumor formation with the least damage to healthy tissue using ionizing radiation. Patients who undergo radiotherapy require care depending on the disease and treatment, and failure to meet these needs causes the patients to be negatively affected physically and psychosocially and their quality of life to decrease. Care needs that arise due to the disease and treatment are related to fatigue, pain, lack of energy, dry and itchy skin, need for information, sleep problems, inability to do previous activities and housework, anxiety, irritability, sadness, fear and appearance. Requirements by patients in the treatment process; It is not reported for reasons such as thinking that it is an inevitable consequence of illness and treatment, not having enough information about whom and where to go to meet their needs, ineffective communication, thinking that the healthcare team is intense, fear of expressing

concerns, fear of harming communication with team members. However, the diagnosis and effective management of unmet care needs are as important as the diagnosis and treatment of cancer. For this, nurses, who are primary caregivers, should be able to present their treatment and care opportunities with a holistic care understanding by using sufficient knowledge, experience, observation and effective communication techniques. The concept of "unmet care need" should be avoided by meeting the care requirements that arise with a comprehensive evaluation by the nurses and the creation of an individual integrated care plan.

1. Radyoterapi

Hücrenin aşırı ve kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile tanımlanan kanser, Dünya'da ve Türkiye'de her geçen gün artarak devam etmektedir (Wang, Xia & Lu, 2018; American Cancer Society, 2018). Tüm dünyada 2020 yılında yeni hastalık tanısı yaklaşık 19.3 milyon, kanser nedeni ölüm sayısı 10 milyondur (Sung vd., 2021). Ülkemizde ise 2020 yılında 233.834 yeni kanser vakası bildirilmiştir. (World Health Organization, 2020). Kanser tedavisi, hastalığın tipine ve evresine, kronik hastalıkların varlığına, kişinin sağlık durumuna, yaşına, performansına, bireyin tercihine göre değişmekle birlikte cerrahi, kemoterapi, immunoterapi, hormonal tedavi, radyoterapi seçeneklerinden oluşmaktadır. (Dickens & Ahmed, 2018).

Radyoterapi, (RT); malign, benign tümörü olan hastaların tedavisinde iyonizan radyasyonun kullanımı ile ilgili olan, hassas bir şekilde ölçülmüş radyasyon dozu ile sağlıklı dokuya en az hasarla, belirlenmiş bir tümör oluşumunun ışınlanarak yok edilmesi işlemidir. (Snoke, Aznar & Rasch, 2019). Kanser tedavisine yönelik uygulanan radyoterapi programlarının sayısı her geçen gün artmakla birlikte ülkemizde toplam 126 radyoterapi merkezi bulunmaktadır (Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği, 2020). Genel olarak yeni kanser tanısı almış bireylerin yaklaşık %50-60'ı tüm tedavi ve bakımları süresince en az bir kez radyoterapi almaktadır (Jaffray, 2012; Liu, 2018). Kanser tedavisinde radyoterapi şu amaçlarla uygulanmaktadır;

Primer tedavi: Kanser tanısı yeni konulmuş, sıklıkla erken evre kanserlerde uygulanan tedavi yöntemidir. Ayrıca tıbbi sorunlar ve ileri yaş sebebiyle operasyonu kontrendike olan ya da cerrahi sonrası tümörü tekrarlamış ve yeniden ameliyatı mümkün olmayan durumlarda da uygulanmaktadır. (Gianfaldoni vd., 2017).

Kombine tedavi: Radyoterapinin immunoterapi veya diğer tedavi yöntemleriyle eş zamanlı kullanımınıdır. Cerrahi tedavi öncesi tümörün küçültülmesi işlemine ya da cerrahi sonrası kalan tümör kalıntılarını temizlemek amacıyla uygulanır. (Chen & Kuo, 2017).

Adjuvan tedavi: Ameliyat sonrası lokal ve bölgesel tekrarlamaları engellemek ve hasta sağ kalımını arttırmak için uygulanır. (Safdieh vd., 2017).

Palyatif tedavi: Metastaz ve primer tümörün sebep olduğu semptomların (ağrı, kanama gibi) yönetiminde kullanılır. (Vaidya, 2021).

1.1. Radyoterapi Uygulama Yöntemleri

Radyoterapi eksternal ve internal (brakiterapi) radyoterapi olmak üzere 2 şekilde uygulanır.

Eksternal radyoterapi küresel olarak en sık tercih edilen radyoterapi türüdür. Bu tedavi yönteminde radyasyon hastalıklı bölgeye bir makina vasıtası ile dışardan verilir ve genellikle haftada 5 gün olmak üzere yaklaşık 20-30 günde tedavi tamamlanır. (Camps vd., 2018).

İnternal radyoterapide ise, radyasyon kaynağı doğrudan tümör bölgesine yerleştirilirken, çevredeki sağlıklı dokulara düşük hasar ile yüksek dozlarda lokalize radyasyonla tümörler tedavi edilebilmektedir. (Palata vd., 2019). İnternal radyoterapide radyoaktif izotoplar vücut boşluklarına, doku içine, lümen içine, deri altı dokulara, kas arasına yerleştirilebileceği gibi hastaya oral veya intravenöz yolla sistemik olarakta verilebilmektedir (Aslan & Olgun, 2014 s:237-238). Eksternal radyoterapiye göre bu tedavi yönteminde doz dağılımı daha uygun olup sağlıklı dokulara daha az zarar verilmektedir. (Ruysscher vd., 2019).

1.2. Radyoterapinin Yan Etkileri

Radyoterapide doku hasarı, tedavi alanının genişliği ve bölgesi, toplam ve günlük uygulanan doz miktarı, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar, beslenme gibi durumlara bağlı akut, subakut ve geç yan etkiler görülür. Radyoterapi uygulanan hastalarda hastalığa ve tedaviye bağlı görülen yan etkilerle ilişkili yaşam kalitesi olumsuz etkilenir. (Fuzissaki, Paiva, Oliveira, Canto & Paiva Maia, 2019). Radyoterapiye bağlı görülen yan etkiler akut, subakut ve geç yan etkiler olarak sınıflandırılır.

Akut Yan Etkiler: Tedavinin uygulanmasından hemen sonra görülen bu yan etkiler arasında sıklıkla ağız kuruluğu, oral mukozit, cilt reaksiyonları, bulantı, kusma, ağrı, yorgunluk yer alır.

Subakut Yan Etkiler: Bu yan etkiler tedaviyi takiben 1 ile 6 ay arası ortaya çıkar. Baş ağrısı, uyku hali, halsizlik, iştahsızlık ve önceden var olan semptomların şiddetlenmesi gibi çeşitli yan ekileri içerir.

Geç Yan Etkiler: Geç yan ekiler, tedavinin tamamlanmasından aylar, yıllar sonra görülebileceği gibi kalıcı olabilir ve beyaz cevher hasarı, demiyelinizasyon, ve radyasyona bağlı nekrozla sonuçlanabilir. Görülen etkiler yorgunluk gibi hafif düzeyde yaşanabileceği gibi hafıza kaybı, demans ve sekonder beyin tümörleri gibi ciddi düzeyde olabilmektedir. (Michaelidesova, Konirova, Bartunek & Zikova, 2019).

2. Radyoterapide Karşılanmamış Bakım Gereksinimleri

Karşılanmamış gereksinim; belirli bir zorlukla başa çıkmak için gereken hizmetler veya destek ile gerçek hizmet veya alınan destek arasındaki farkın olmasıdır (Girgis vd., 2013). Bireylerin sağlık hizmeti sunumundan çeşitli nedenlerle yararlanamadığı, fayda sağlayamadığı bir durum olarak tanımlanmıştır. Bakım gereksinimleri; kültürel değerler, inançlar, aile ve sosyal çevre, ekonomik durum gibi etmenlerden etkilenir. (Hashemi, İrajpour & Taleghani, 2017). Kanserin kendisi, uygulanan tedaviler ve semptom yükünün yanı sıra gereksinimlerin hastalar tarafından hastalığın ve tedavinin kaçınılmaz bir sonucu olduğunu düşünmeleri, gereksinimlerinin karşılanması için kime, nasıl danışacakları ve nereye başvuracakları hakkında yeterli bilgi sahibi olmamaları, hasta-sağlık uzmanları arasında etkisiz iletişimin olması, sağlık uzmanlarının yoğun olduklarını düşünmeleri, endişelerini dile getirme korkuları, ekip üyeleri ile olan iletişimlerine zarar verme korkusu gibi nedenlerle hastalar karşılanmayan bakım gereksinimlerini dile getirmemektedir. Araştırmalar hastaların karşılanmayan gereksinimlerin fiziksel, psikososyal, spirüüel alanlarda birden fazla olabildiğini ve hastaların yaşadıkları sorunlara yönelik yardım istemediklerinin farkında olunması gerektiğini vurgular (Fitch, 2012; Eicher vd., 2018; Riedl vd., 2018; Lisy, Langdon, Piper & Jefford, 2019).

Kanser tedavisi sırasında en yüksek destek ihtiyacının düşük emosyonel iyilik hali olan ve sosyal desteği olmayan hastalardadır (Riedl vd., 2018; Lou vd., 2020). Yine sosyoekonomik yükü fazla olan hastaların karşılanmamış bakım gereksinimlerinin yüksek olduğu ve karşılanmamış gereksinimlerin hastaların demografik, tıbbi özelliklerinden etkilendiği bilinmelidir. (Zhang vd., 2019; Mirzaei, Nourizadeh, Hemmatzadeh, Zamiri & Farshbaf-Khalili, 2019). Yapılan bir çalışmada kırsal alanda yaşayan meme kanseri hastalarının finansal yük, tıbbi maliyetler, ulaşım, konaklama ile ilgili sorunlarının olduğu ve yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği belirtilmektedir. (Spence vd., 2020). Hastalar aile üyelerinin hastalık, tedavi sürecinden olumsuz yönde etkilendiklerini belirtirken (Riedl vd., 2018), hastalığın ilerlemesi veya nüksü, günlük ev ihtiyaçları gibi alanlarda danışmanlık ve bilgi gereksinimlerinin olduğunu vurgulamaktadır (Mirzaei vd., 2019).

Radyoterapi hastalarının en sık tanımlanan karşılanmamış fiziksel ihtiyaçları yorgunluk, ağrı, enerji eksikliği, kuru ve kaşıntılı cilt, uyku sorunları, eskiden yaptıkları aktiviteleri ve ev işlerini yapamama; karşılanmamış duygusal gereksinimleri endişe, sinirlilik, üzüntü, korku ve görünüm ile ilgilidir (Fitch, 2012; Fitch & Maamoun, 2016). Bazı çalışmalarda radyoterapiye bağlı yorgunluğun sık görüldüğü özellikle ilerleyen haftalarda yorgunluğun şiddetinin artarak devam ettiği (Maqbool vd., 2017; Park & Kim., 2020); bazı çalışmalarda ise hastaların kliniklerde yorgunluk ve ruhsal sorunları bildirmekte zorluk yaşadığı, elektronik ortamda bu sorunlarla ilgili bildirimlerin daha fazla olduğu belirtilmektedir (Maqbool vd., 2017; Park & Kim., 2020; Takala, Kuusinen, Skyttä, Kellokumpu-Lehtinen & Bärlund, 2020). Özellikle bu konuda sağlık uzmanlarının ruhsal sağlığı değerlendirmede yetersiz kaldıklarına vurgu yapılmaktadır. (Llewellyn, Howard & McCabe, 2019; Takala vd., 2020).

Örnekleme farklı kanser türleri olan hastaların karşılanmamış fiziksel, duygusal, finansal, bilgi gereksinimlerinin yanı sıra tıbbi bakıma ulaşım güçlükleri, hastanede veya klinikte otopark bulma ve ev ile ilgili ihtiyaçları (yemek, temizlik, ev düzeni) bulunmaktadır (Beesley vd., 2012; Pereira vd., 2018; Lisy vd., 2019). Radyoterapi uygulanan kanser hastalarının gereksinimlerinin karşılanmaması, beden imgesinin değişmesi, özbakım aktivitelerini yeterince yerine getirememeleri, kronik yorgunluk gibi faktörler yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemekte ve anksiyete, depresyon gibi duygulanım sorunları yaşamalarına neden olmaktadır. (Ergün, Aslan, Vatan, Olgun & Kuğuoğlu, 2014, s. 13). Radyoterapinin yaşam kalitesine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda yaşam kalitesi düzeyi hastalığın türüne, radyoterapinin uygulandığı bölgeye, tedavi dozuna, hastanın performansına göre değişiklik göstermektedir. Örneğin radyoterapiye bağlı radyodermatit gelişen hastalar görünüşleri ile ilgili değişiklik, endişe ve utanç hissederken (Fuzissaki vd., 2019), larenks kanseri hastalar iletişim sorunları yaşadıklarını ve iletişim sorunları ilişkili yaşam kalitelerinin düştüğünü belirtmektedirler (Tuomi vd., 2017; Sharpe vd., 2018). Bu ve benzeri bir çok önemli sorunla mücadele eden çoğu kanser hastası yaşadığı sorunlarla başa çıkmada yeterli destek ve bakım alamamaktadır (Riedl vd., 2018). Birçok kanser hastası gereksinimlerinin hastalığın ve tedavinin kaçınılmaz bir sonucu olduğunu düşünüp sağlık uzmanları tarafından sorgulanmaması halinde bildirmekten kaçınmaktadır. Hastalık ve tedaviye bağlı ortaya çıkan gereksinimlerin tanınması ve etkili bir şekilde yönetilmesi en az kanserin teşhisi ve tedavisi kadar önemlidir. Bu durum sağlık uzmanlarının gereksinimler hakkında yeterli bilgi, gözlem ve hasta-hasta yakınları ile etkin iletişim kurma gibi yeteneklere sahip olmasını gerektirir. (Shoemaker, Estfan, Induru & Walsh, 2011).

Tüm bu bilgiler ışığında hastaların hangi konularda yardım gereksinimi olduğunun saptanması için iletişim halinde olunması, düzenli aralıklarla bütüncül değerlendirilmenin yapılması, hastanın bakış açısının gözardı edilmemesi, semptom yönetimi, yan etki ve psikosozal sorunların kontrolü, eğitim gibi bireye özgü çözüm yöntemlerinin geliştirilmesi gerekir. (Fitch, 2012; Cherny, Paluch-Shimon & Berner-Wygoda, 2018; Scott ve Jewell, 2019; Altiok, Şengün & Üstün, 2011). Bu öneri sadece bireylerin iyilik hali için değil aynı zamanda sağlık hizmetlerinin etkin kullanımı, kaynak tasarrufu ve maliyet etkinliği açısından da bir gerekliliktir (Lisy vd., 2019).

2.1. Radyoterapide Karşılanmamış Bakım Gereksinimlerinin Hemşirelik Yönetimi

Kanser hastalarının özellikle düşük sosyal desteğe sahip olduğu dikkate alındığında karşılanmamış ihtiyaçlar yönünden risk altında olduğu düşünülen bireylerin erken tespiti için uygun değerlendirme araç-gereçlerinin kullanılarak düzenli aralıklara taranması, değerlendirilmesi, bakımda kanıt temelli uygulamalara yer verilmesi ve bakımın sürekliliğinin sağlanması, danışmanlık ile gerekli özbakım desteğinin sağlanması gerekir (Ercolano vd., 2018; Jacobsen & Norton, 2019). Literatürde kanser hastalarının sürekli bilgiye ihtiyaç duyduğu gösterilmekle birlikte, gereksinimlerin karşılanmasında bilgiye erişim, eğitim, danışmanlık temel konular arasındadır. (Kotronoulas, Papadopoulou, Burns-Cunningham & Maguire, 2017). Ayrıca aktif dinleme, empati gösterme, hastalık endişeleriyle ilgili açık uçlu sorular sorma karşılanmayan gereksinimlerin yönetilmesinde kullanılan yollardandır. (Okediji, Salako & Fatiregun, 2017).

Hemşirelerin tedaviye bağlı etkilerin izlenmesinde, hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi ve psikosozal refahın sağlanmasında önemli görevleri vardır. (Çıtak & Tülek, 2014; Dunberger & Bergmark, 2012). Bu nedenle radyoterapi ilişkili bakım gereksinimleri konusunda yeterince bilgi sahibi olmaları, tedavi sırası ve sonrasında hastaları değerlendirmeleri, etkin iletişim kurmaları ve uygun bakımın sağlanmasında etkin rol almaları ve konu hakkında araştırmalar yapmaları gerekir (Çelik, 2014). Literatürde hemşirelerin vaka yönetiminde savunuculuk, eğitim, danışmanlık, takip ve palyatif bakım hizmetlerinden oluşan rollerinin bulunduğu ve hemşire liderliğindeki vaka yönetiminin hasta merkezli bakım sağladığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği ve hastane yatışlarını azalttığı bildirilmiştir. (Joo & Liu, 2018). Özellikle onkoloji hemşirelerinin hem genel hem de uzmanlaşmış eğitim ve deneyime sahip olmalarının ihtiyaçların bütüncül değerlendirilmesini sağladığını ve sağlık ekibinin diğer üyeleri ile uygun bakım planının oluşturulmasında daha nitelikli olduğu vurgulanmaktadır. (De Leeuw & Larsson, 2013). Ayrıca onkoloji hemşirelerinin holistik yaklaşım ile hastaların aktif katılımını sağladığı, fiziksel, emosyonel, sosyal ihtiyaçlarının zamanında ve uygun bir şekilde değerlendirildiğini ve desteğin doğru kaynaklar kullanılarak verilmesine katkıda bulunularak, kişiselleştirilmiş hemşirelik bakımını sağladığı belirtilmektedir. (Dempsey, Orr, Lane & Scott, 2016; De Leeuw & Larsson, 2013).

Ağrı ve Yönetimi

Kanser ağrısı; gerek hastalığın kendisi gerekse uygulanan tanı ve tedavi yöntemlerine bağlı olarak gelişir. (Oliveria, Palma-Sobrinho & Cunha, 2016). Kontrol edilemeyen ağrı hasta memnuniyetinin azalmasına, olumsuz tıbbi sonuçların gelişmesine ve maliyetin artmasına neden olur. Ağrıya yönelik uygun tedavi yöntemini belirlemek için kapsamlı ağrı öyküsünün alınması ve fizik muayenenin yapılması gerekir. (Money ve Garber, 2018). Hemşireler, multidisipliner bir ekibin parçası olarak, ağrı yönetiminde farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleleri, endikasyonları, kontrendikasyonları ve yan etkileri bilmeli ve hastaları bu konuda bilgilendirmelidir. (Oliveria, Palma-Sobrinho & Cunha, 2016). Ağrı yönetimi şu basamakları içermelidir;

- Ağrı yönetimi bireye özgü planlanmalı,
- Öncelikle hastaya inanılmalı, güvenli iletişim kurulmalıdır.
- Ağrının yeri, yoğunluğu, başlangıç zamanı azaltan ve arttıran faktörlerin değerlendirildiği kapsamlı bir öykü alınmalı,
- Ağrıyı değerlendirmeye yardımcı olacak araç gereçlerden destek alınmalıdır.
- Farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerden yararlanılmalı,
- Farmakolojik tedavide Dünya Sağlık Örgütü'nün Analjezi merdiveni esas alınmalıdır.
- Farmakolojik olmayan yöntemlerde ise hemşireler bakım sürecinde masaj, sıcak-soğuk uygulama, dikkati başka yöne çekme, müzik dinletme gibi yöntemlere yer vermelidir.
- Uygulanan girişimler sonrası hastanın ağrısı tekrar değerlendirilmelidir (Webb & Leblanc, 2018).

Yorgunluk ve Yönetimi:

Yorgunluk kanser hastaları tarafından en sık bildirilen semptomlardan biridir. Hastalarda süreklilik gösteren yorgunluk günlük aktivitelerinde fonksiyonel kapasiteyi önemli ölçüde azaltarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Etkili bir yorgunluk yönetimi, hastaların değerlendirilmesi ile başlamalıdır. Değerlendirme amacıyla tek boyutlu ve çok boyutlu ölçeklerin kullanımı önerilmektedir. National Comprehensive Cancer Network'a (NCNN) göre yorgunluğun değerlendirilmesi dört aşamadan oluşur; tarama, birincil değerlendirme, müdahale ve yeniden değerlendirme (Mohandas, Jaganthan, Mani, Ayyar & Thevi, 2017).

Pratikte yorgunluğun yönetiminde hastalara tedavi sırasında ve sonrasında yorgunluk hakkında mutlaka eğitim verilmeli, yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, yeterli ve dengeli beslenme sigara, alkol ve benzeri) husunda danışmanlık sağlanmalıdır. (Baugley, Bolam, Wright & Skinner, 2017). Yorgunluğun yönetiminde farmakolojik olan müdahalelere kıyasla farmakolojik olmayan girişimler daha fazla yer verilmelidir. Bu girişimler; fiziksel egzersiz, zihin-beden egzersizi (yoga gibi), uyku-stres yönetimi, yeterli ve dengeli beslenme, bilişsel-davranışsal yöntemlerdir. (Shmidt, Bergblod, Hermann & Steindorf, 2020). Yorgunluk yaşayan herhangi bir kanser hastası ve ailesine yönelik ilk yaklaşım eğitim ve danışmanlık olmalıdır. Eğitimde, bireysel tedavi planı, kendine güven ve stres yönetimi konularına değinilmelidir (Mohandas vd., 2017).

Cilt Sorunları ve Yönetimi

Cilt reaksiyonları eksternal radyoterapi uygulanan hastalarda görülür. Eksternal radyoterapiyi takiben 10-14. günlerde cilt belirti ve bulguları ortaya çıkar. (Trueman, 2015). Cilt reaksiyonları hastada, ağrıya, rahatsızlık hissine, kaşıntı ve tahrişe, tedavi sınırlılıklarına neden olabilir. (Silva vd., 2020). Cilt reaksiyonlarının önlenmesi ve yönetiminde farmakolojik yöntemlerin yanı sıra destekleyici bakımın uygulanması gerekir. Bakımın amacı yaralanma riskini en aza indirmek, yara iyileşmesini sağlamak ve hasta konforunu arttırmaktır. (Leventhall & Young, 2017). Bunun için;

- Hastalar bol giysiler giymeli,
- Güneş ışığından korunmalı,
- Cildi tahriş eden kozmetik ürünleri kullanmamalı,
- İstenmeyen tüylerin uzaklaştırılması için elektrikli traş makinalarını kullanmalı,
- Ciltlerini yumuşatıcı bir kremle nemlendirmeleri önerilir. (Hegedus vd., 2017).

- Cilt reaksiyonun ilerlemesi halinde yara bakımı için bölgenin temiz ve nemli tutulması, alanın enfeksiyonlardan korunması, ağrı yönetiminin sağlanması gerekir. (Leventhall & Young, 2017).

Beden İmgesi Değişimi ve Yönetimi

Hastalığa ve tedaviye bağlı olarak oluşan görünüm değişiklikleri hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalarda oluşan beden imajı değişikliğinden olumsuz yönde etkilenmelerine katkıda bulunan faktörler arasında uygulanan tedavi yöntemi, yaş, sosyokültürel çevre, cinsiyet, ekonomik durum, eğitim durumu gibi değişkenler yer almaktadır. Hastaların beden imajı üzerindeki değiştirilebilir sosyokültürel ve psikolojik etkileri tanımlanmalıdır. (Lewis-Smith, Diedrichs, Bond & Harcourt, 2020). Hastalarda beden imajı değişiklikleri değerlendirilmeli psikosozal destek ve danışmanlık sağlanmalı gerektiğinde uygun birimlere yönlendirilmelidir. (Kowalczyk vd., 2019). Danışmanlık hastalığın doğası ve seyri, mevcut tedaviler ve bunların başarı şansı hakkında bir açıklamayı içermelidir. (Pratt, King, Messenger, Christiano & Sundberg, 2017). Hemşireler hastaları utandıracak yorumları kullanmaktan kaçınmalı, onların yaşadıkları endişe ve korkularını paylaşmalarına fırsat vermeli ve gereksinimlerine cevap veren destekleyici bakımı sağlamalıdır. Hastaların güçlü yönlerinin ortaya çıkarılması, deneyimledikleri sorunların azaltılması ve yönetilmesinde başa çıkma stratejilerinin sağlanmasında psiko-eğitimsel girişimler uygulanmalıdır. (Boland, Brady & Drury, 2020). Tedaviye bağlı saç dökülmelerinde olumsuz etkileri en aza indirmede hastalara önceden bilgilendirmenin sağlanması, kozmetik tedavilerin (kaş kaybını gizlemek için yarı kalıcı dövme) ve bone, peruk gibi kamuflaj ürünlerin kullanımı önerilmektedir. (Pratt vd., 2017; Davis & Callender, 2018; Davey, Clarke & Jenkinson, 2018).

Bilgi Gereksinimi ve Yönetimi

Kanser hastaları hastalık ve tedavi süreci, iyileşme/iyileşme şansı, yan etkiler, bakım, psikolojik destek gibi konularda bilgi gereksinimine ihtiyaç duymakta iken radyoterapi uygulanan hastalarda tedavinin faydaları, yan etkileri, günlük yaşama etkisi, radyoterapiden sonra yaşam kalitesi gibi konularda bilgi gereksinimine ihtiyaç duymaktadır. (Wang vd., 2017). Bilgi sağlamak hastalarda anksiyetenin azalmasına katkı sağlarken, karar verme sürecine katılmalarında gerekli bir koşuldur. (Goerling vd., 2020). Bilgi gereksinimleri; cinsiyet yaş, eğitim, sosyoekonomik gibi durumlardan etkilenir. (Mazzi vd., 2020). Sağlık ekibi ve ekip içerisinde önemli rol üstlenen hemşireler hastaları bireysel olarak değerlendirerek bilgi gereksinimleri olan hastaları belirlemelidir. (Wieldraaijer vd., 2019). Değerlendirme geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış araçlarla rutin hale getirilmeli ve eğitim materyalleri destekleyici bakımın bir parçası olmalıdır. (Sharour, Malak, Subih & Salameh, 2020). Bilgi gereksinimlerinin azaltılmasında hasta ve ailelerine danışmanlık sağlanmalıdır. (Khoshnood, Dehghan, Iranmanesh & Rayyani, 2018). Hastaların bakımlarına aktif katılımı ve gereksinimlerinin uzun vadede karşılanması için özyönetim eğitimi önem taşır. Özyönetim eğitimi şunları içermelidir; tedavinin beklenen etkilerinin önlenmesi, hastalığın tıbbi yönetimi, oluşabilecek gereksinimleri tanıma ve izleme, gereksinimlere özgü yönetim stratejilerini edinme, hastalığın fiziksel, emosyonel ve sosyal roller üzerindeki etkileri yönetmek ve sağlıklı yaşam tarzı davranışlarının edinilmesini, sağlık profesyonelleri ile etkili iletişimi içermelidir. (Davies & Batehup, 2010; Howel, Harth, Brown, Bennett & Boyko, 2017).

Ağız Kuruluşu (Kserostomi) ve Yönetimi

Kserostomi, ağız kuruluşu şikayeti olarak tanımlanır. Kserostomili hastalarda belirtiler, yutma, çiğneme ve / veya konuşmada güçlük, ağız kokusu, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı, tat değişikliği, çatlamış ve soyulmuş dudaklar, oral kandidiyazis ve diş çürükleri ile kendini gösterebilir. (Kurapati, 2019). Önleyici tedbirler, kserostomiye yönetimin anahtar unsurudur. Yeterli su tüketimi ile hidrasyonun sürdürülmesi konusunda hastalara danışmanlık verilmelidir. Düzenli diş kontrolü ve topikal ajanlar ile yeterli ağız hijyeni, kserostomi belirtilerinin zamanında belirlenmesi ve önlenmesi için gereklidir. (Milsop, Wang & Fazel, 2018). Hemşirelerin radyasyon tedavisinin ağız mukozası üzerindeki etkileri ve kserostominin görülme olasılığını azaltan girişimler hakkında bilgi sahibi olmaları, hasta ve ailesine, kendi kendine bakım, semptom yönetim stratejisi hakkında bilgi vermeleri gerekir. (Jiang, 2017)

Bulantı-Kusma ve Yönetimi

Bulantı ve kusma kanser hastalarını olumsuz etkileyen semptomlardan biridir. (Sande, 2019). Kontrol altına alınmadığında; hastalarda dehidratasyon, sıvı elektrolit dengesizliği, kilo kaybı, iştahsızlık ve kaşeksi gibi fiziksel sorunların yanısıra psikososyal sorunlara yol açarak günlük yaşamı olumsuz yöde etkilemektedir. (Grabenbauer & Holger, 2016). Bulantı hissi olan hastalar görsel analog skala ile değerlendirilip, sıklığı, başlangıç saati ve ilgili olabilecek aktiviteler (öğünler, ilaçlar, efor) not edilmelidir. Öykü alınırken daha önceden ve şunda uygulanan tedaviler sorgulanmalı, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, antibiyotikler, opioid analjezikler ve oral demir preparatlarının bulantı / kusma potansiyeline sahip olduğu bilinmelidir. (Navari, 2018). Hemşireler bulantı-kusmanın önlenmesi ve yönetiminde; antiemetiklerin uygulanması, kanıta dayalı ilaç dışı girişimlerin (zihin-beden egzersizi, meditasyon, aromaterapi, bilişsel-davranışsal terapi, müzik terapisi gibi) uygulanması ve hasta eğitiminde anahtar role sahiptir. (Snow, Affronti & Rittenberg, 2018).

Psikolojik Gereksinimler ve Yönetimi:

Kanser hastalarında psikolojik gereksinimler yaygın görülür. Sıklıkla anksiyete ve depresyon yaşam kalitesini etkileyen psikolojik sorunlardır. Kanser hastalarında tedaviye uyumun azalması ve yatış süresinin uzamasıyla sonuçlanır. (Almigbal vd., 2019). Bu nedenle psikolojik değerlendirmenin mümkün olan en erken zamanda yapılması, ve gerekli görülen hastalara farmakolojik destek sağlanması veya sosyal hizmet uzmanı, psikolog, psikiyatristten destek alınması için yönlendirmenin yapılması gerekir. (Macarulla vd., 2019). Psikolojik gereksinimlerin yönetiminde; farmakolojik yaklaşımların yanısıra destekleyici bakım girişimlerinden yararlanır (bilgilendirme, danışmanlık, psiko-eğitim, müzik terapisi, hipnoz ve dikkat dağıtma, gevşeme egzersizleri gibi). (Teo, Krishnan & Lee, 2018; Forbes vd., 2020). Hasta ve ailesine tanı ve tedaviden önce veya hastalık teşhisi sırasında psikolojik destek sağlanmalıdır. (Villarreal-Garza vd., 2019).Yüz yüze tartışmanın hastaların korku ve endişelerini, fişsel sorunlarını azaltarak psikolojik durumunu iyileştirdiği belirtilmiştir. (Wu vd., 2018). Psikolojik müdahaleler; problem çözme becerileri kazandırılması, gevşeme teknikleri, bilişsel başa çıkma becerileri, iletişim, sosyal destek sağlanması ve yaşam tarzı değişikliklerini içermelidir. Görünüm bozukluklarına bağlı zorlukların üstesinden gelmek için sosyal beceri stratejileri, bilişsel yeniden yapılandırma, gibi yöntemler uygulanmalıdır. Bilgisayar destekli eğitim girişimlerinde anksiyete ve depresyonu azaltmada kullanılabilir. (Ringash vd., 2018).

Sosyal Gereksinimler ve Yönetimi

Kanser, kansere yönelik uygulanan tedaviler, bireylerin psikososyal ve demografik özellikleri, hastaların çeşitli gereksinimlerinin ortaya çıkmasına neden olur. (Zaharieva vd., 2017). Hastalığın tanısı, tedavinin olumsuz etkileriyle ortaya çıkan fiziksel sorunlar; beden imajında bozulmaya, emosyonel sorunlara, performans durumunda ve fonksiyonel kapasitede düşüşe neden olur. Bu olumsuz etkiler hastaların sosyal ve mesleki yönden rollerini yerine getirmesinde engellere yol açmaktadır. (Recklitis & Syrjala, 2017). Hastaların tedaviye uyumu ve bakım kalitesini arttırmada ekonomik yükü azaltmaya yönelik destekleyici girişimler uygulanmalıdır. (Kim, Kang, Bong & Seol, 2020). Sosyal destek yetersizliği yönünden riskli hastalar (evli olmayanlar, tek başına yaşayan, azınlık grubu içerisindeki hastalar, semptom yükü yüksek olan hastalar) belirlenmeli ve girişimler bu hastalara yönelik bireysel planlanmalıdır. Sosyal etkileşim; yüz-yüze görüşme, telefon veya teknoloji tabanlı görüşme gibi yöntemler kullanılarak grup etkileşimleri, yada sosyal desteği olmayan bir bireyle vakit geçirecek gönüllü bireyler aracılığı ile gerçekleştirilebilir. (Kadambi vd., 2020). İletişim hastaların bakıma katılımında, tedavi önerilerine uyum sağlamalarında, komplikasyonların görülme sıklığının azaltılmasında, bakımda memnuniyetin sağlanmasında köşe taşıdır. Hasta iletişimde dilsel ve kültürel farklılıklar dikkate alınmalı ve hemşirelerin iletişim becerileri geliştirilmeye çalışılmalı, eğitimler düzenlenmelidir. (Esselen vd., 2020). Çeşitli nedenlerle (larenjektomi, glossektomi gibi) iletişim zorlukları yaşayan hastalarda farklı iletişim yöntemlerinin kullanılması (standartlaştırılmış yazma yöntemleri, jest ve mimikler gibi beden iletişiminin sağlanması) önerilmektedir. (Rodriguez & Blischak, 2010). Baş boyun kanseri hastalarında yutma zorluğu ve konuşma fonksiyonunun iyileştirilmesinde uzman yardımı ve rehberliğinde onkoloji hemşireleri; dil egzersizleri, çene egzersizleri ve yutma manevralarını içeren orofaringeal egzersizlerin öğretilmesinin desteklenmesinde önemli roller üstlenmektedirler. (Banda vd., 2021).

Sonuç

Kanserin kendisi, uygulanan tedaviler ve semptom yükünün yanı sıra gereksinimlerin hastalar tarafından bazı nedenlerle bildirilmemesine bağlı karşılanamamaktadır. Karşılanmayan gereksinimler; hastaların fiziksel ve psikosozal yönden etkilenmelerine ve yaşam kalitelerinin düşmesine, tedavi sürecinin olumsuz etkilenmesine yol açar. Sağlık ekibinin ve bu ekip içerisinde anahtar rolü üstlenen hemşirelerin hastalarda ortaya çıkan bakım gereksinimlerinin farkında olması, bu gereksinimler yönünden düzenli aralıklarla hastalarını değerlendirmesi ve uygun girişimlerin sağlanarak giderilmeye çalışılması bireylerin iyilik hallerinin artırılmasında bir gerekliliktir.

KAYNAKÇA

- American Cancer Society. What is cancer ? (2018). (Erişim tarihi:02.06.20). Erişim adresi: www.cancer.org/cancer/cancer-basics.html
- World Health Organization (WHO). (2020). Cancer Today; Population Fact Sheets. EA: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
- Dickens, E. & Ahmed, S. (2017). Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery*, 36(3):134-138). <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.12.002>
- Gianfaldoni, S., Gianfaldoni, R., Wollina, U., Lotti, J., Tchernev, G. ve Lotti, T. (2017). An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(4):521-525. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.122>
- Chen, H. H. W. & Kuo, M. T. (2017). Improving radiotherapy in cancer treatment: Promises and challenges. *Oncotarget*, 8(37): 62742-62758. DOI: 10.18632/oncotarget.18409
- Safdieh, J., Givi, B., Osborn, V., Lederman, A., Shwartz, D. & Schreiber, D. (2017). Impact of Adjuvant Radiotherapy for Malignant Salivary Gland Tumors. *Head and Neck Surgery*, 157(6):988-994. DOI: 10.1177/0194599817717661
- Camps, S. M., Fontanarosa, D., de With, P. H.N., Verhaegen, F. & Vanneste, B. G. L. (2018). The Use of Ultrasound Imaging in the External Beam Radiotherapy Workflow of Prostate Cancer Patients. *BioMed Research International*, 2-16. <https://doi.org/10.1155/2018/7569590>
- Aslan, F. & Olgun, N. (2014). *Onkoloji. İçinde: Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. Ed: Karadakovan, A.& Aslan, E, F, Akademisyen Tıp Kitabevi, Ankara, s:237-238.
- Ruyscher, D., Niedermann, G., Burnet, N. G., Siva, Sh., Lee, A.W.M. & Johnson, F.H. (2019). Radiotherapy toxicity. *Nature Reviews | Disease Primers*, 5(13):1-20. EA: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5>
- Fuzissaki, A, M., Paiva, E, C., Oliveira, A, M., Canto, L. P. P. & Paiva Maia, C. Y. (2019). The Impact of Radiodermatitis on Breast Cancer Patients' Quality of Life During Radiotherapy: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 58(1): 92-99.
- Girgis A, Lambert SD, McElduff P, Bonevski B, Lecathelinais C, Boyes A, vd. (2013). Some things change, some things stay the same: a longitudinal analysis of cancer caregivers' unmet supportive care needs. *Psychooncology*. 22(7):1557-64. (ET:05.06.20) Erişim adresi: DOI: 10.1002/pon.3166
- Fitch, M. (2012). Supportive care needs of patients with advanced disease undergoing radiotherapy for symptom control. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 22(2):84-91. Et:09.06.20). Erişim adresi: [doi:10.5737/1181912x2228491](https://doi.org/10.5737/1181912x2228491)
- Eicher, M., Ribí, K., Senn-Dubney, C., Senn, S., Ballabeni, P. & Betticher, D. (2018). Interprofessional, psycho-social intervention to facilitate resilience and reduce supportive care needs for patients with cancer: Results of a noncomparative, randomized phase II trial. *Psycho-Oncology*, 27:1833-1839. EA: <https://doi.org/10.1002/pon.4734>
- Riedl, D., Gastl, R., Gamper, E., Arnold, C. R., Dejaco, D., Shoellman, F. & Rumpold, G. (2018). Cancer patients' wish for psychological support during outpatient radiation therapy : Findings from a

psychooncological monitoring program in clinical routine. *Strahlentherapie Onkologie*, 194(7): 655–663. EA: doi: 10.1007/s00066-018-1288-0

- Lisy, K., Langdon, L., Piper, A. & Jefford, M. (2019). Identifying the most prevalent unmet needs of cancer survivors in Australia: A systematic review. *Asia-Pac J Clin Oncol*, 15:e68-e78. (ET:05.06.20) EA: DOI: 10.1111/ajco.13176

- Zhang, T., He, H., Liu, Q., LV, X., Song, Y. & Hong, J. (2019). Supportive Care Needs of Patients With Lung Cancer in Mainland China: A Cross-Sectional Study. *The Journal of Nursing Research*, 27(6). doi: 10.1097/jnr.0000000000000338

- Spence, W., Ghosh, S., Palen, M., Liska, A., Ha, V., Wong, R., & Huang, F. (2020). Symptom burden among Northern Alberta radiotherapy patients with advanced cancer: mapping needs and gaps. *Supportive Care in Cancer*, 28:4963–4969. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05330-2>

- Fitch, M. (2012). Supportive care needs of patients with advanced disease undergoing radiotherapy for symptom control. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 22(2):84-91. Et:09.06.20). Erişim adresi: doi:10.5737/1181912x2228491

- Fitch, M. & Maamoun, J. (2016). Unmet supportive care needs and desire for assistance in patients receiving radiation treatment: Implications for oncology nursing. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 26(1): 53-59. . (ET:05.06.20) Erişim adresi: . DOI: 10.5737/236880762615359

- Maqbool, T., Agarwal, A., Sium, A., Trang, A., Chung, C. & Papadacos, J. (2017). Informational and Supportive Care Needs of Brain Metastases Patients and Caregivers: a Systematic Review. *J Canc Educ*, 32:914–923. DOI 10.1007/s13187-016-1030-5

- Park, H. & Kim, K. (2020). Impact of Psycho-Social Factors on Fatigue among Breast Cancer Patients Who Are Currently Undergoing Radiotherapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 6092. doi:10.3390/ijerph17176092

- Takala, L., Kuusinen, T. E., Skyttä, T., Kellokumpu-Lehtinen, P. L. & Bärlund, M. (2020). Electronic Patient-reported Outcomes During Breast Cancer Adjuvant Radiotherapy. *Clinical Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.10.004>

- Llewellyn, A., Howard, C. & McCabe, C. (2019). An exploration of the experiences of women treated with radiotherapy for breast cancer: Learning from recent and historical cohorts to identify enduring needs. *European Journal of Oncology Nursing*, 39:47-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.01.002>

- Pereira, M, G., Silva, I., Pereira, M., Faria, S., Silva, B., Monteiro, S. & Ferreira, G. (2018). Unmet needs and quality of life in multiple myeloma patients, *Journal of Health Psychology*, 00(0): 1–15. . <https://doi.org/10.1177/1359105318772073>

- Beesley, V.L., Price, M. A., Webb, P. M., O'Rourke, P., Marquart, L. & Australian Ovarian Cancer Study Group, vd. (2012). Changes in supportive care needs after first-line treatment for ovarian cancer: identifying care priorities and risk factors for future unmet needs. *Psycho-Oncology*, 22: 1565–1571. (ET:04.06.20) Erişim adresi: . doi: 10.1002/pon.3169.

- Ergün, A., Aslan, E., Vatan, F., Olgun, N. & Kuşuoğlu, S. (2014). Onkoloji. İçinde: Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Ed: Karadakovan, A.& Aslan, E, F, Akademisyen Tıp Kitapevi, Ankara, s:13

- Shoemaker, L. K., Estfan, B., Induru, R. & Walsh, T. D. (2011). Symptom management: an important part of cancer care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78(1):25-34. doi: 10.3949/ccjm.78a.10053.

- Cherny, N. I., Paluch-Shimon, Sh. & Berner-Wygoda, Y. (2018). Palliative care: needs of advanced breast cancer patients. *Breast Cancer - Targets and Therapy*, 10:231–243. DOI <https://doi.org/10.2147/BCTT.S160462>

- Scott, E. & Jewell, A. (2019). Supportive care needs of people with pancreatic cancer: a literature review. *Cancer Nursing Practice*. doi: 10.7748/cnp.2019.e1566

- Altıok, H. Ö., Şengün, F. & Üstün, B. (2011). Bakım: Kavram analizi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi*, 4 (3):137-140. . (ET:05.06.20) Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/330753844_Bakim_Kavram_Analizi

- Çıtak, E. & Tülek, Z. (2014). Radyoterapi Alan Baş Boyun Kanserli Hastalarda Hemşirelik Bakımı. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilim Dergisi*, 6(2): 112-20. (Et:08.08.20). Erişim Adresi:

<https://docplayer.biz.tr/86539238-Radyoterapi-alan-bas-ve-boyun-kanserli-hastalarda-hemsirelik-bakimi.html>

- Dunberger, G. & Bergmark, K. (2012). Nurse-led care for the management of side effects of pelvic radiotherapy: what does it achieve? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 6(1):60-8. DOI: 10.1097/SPC.0b013e32834f6a95
- Çelik, S. A. (2014). Radyoterapi Sonucu Gelişen Yan Etkiler ve Hemşirelik Yaklaşımı. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(3):933-947. (ET:04.06.20) Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gumussagbil/issue/23832/253887>
- Joo, J. Y. & Liu, M. F. (2018). Effectiveness of NurseLed Case Management in Cancer Care: Systematic Review. *Clinical Nursing Research*, 28(8): 968–991. <https://doi.org/10.1177/1054773818773285>
- De Leeuw, J. & Larsoon, M. (2013). Nurse-led follow-up care for cancer patients: what is known and what is needed. *Support Care Cancer*, 21:2643–2649. DOI 10.1007/s00520-013-1892-6
- Dempsey, L., Orr, S., Lane, S. & Scott, A. (2016). The clinical nurse specialist's role in head and neck cancer care: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130(S2): S212–S215. doi:10.1017/S0022215116000657
- Oliveria, A. L., Palma-Sobrinho, N. & Cunha, B. A. (2016). Chronic cancer pain management by the nursing team. *Revista Dor*, 17(3):219-22. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160075>.
- Money, S. & Garber, B. (2018). Management of Cancer Pain. *Current Emergency and Hospital Medicine Report*, 6, 141–146. EA: <https://doi.org/10.1007/s40138-018-0170-9>
- Webb, J. A. & LeBlanc, T. W. (2018). Evidence-based Management of Cancer Pain. *Seminars in Oncology Nursing*, 34(3):215-226. doi: 10.1016/j.soncn.2018.06.003.
- Mohandas, H., Jaganthan, S. K., Mani, M. P., Ayyar, M. & Thevi, GV. R. (2017). Cancer-related fatigue treatment: An overview. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 13(6):916-929. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_50_17
- Baugley, B. J., Bolam, K. A., Wright, O. R. L. & Skinner, T. L. (2017). The Effect of Nutrition Therapy and Exercise on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*, 9(9), 1003. <https://doi.org/10.3390/nu9091003>
- Sande, T. A., Laird, B. J. A. & Fallon, M. T. (2019). The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Journal of Palliative Medicine*, 22(1): 90-97. DOI: 10.1089/jpm.2018.0260
- Grabenbauer, G. G. & Holger, G. (2016). Management of radiation and chemotherapy related acute toxicity in gastrointestinal cancer. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology*, 30(4):655-664. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.06.001
- Navari, R. M. (2018). Managing Nausea and Vomiting in Patients With Cancer: What Works, *Oncology (Williston Park)*, 32(3):121-5, 131, 136. EA: <https://www.cancernetwork.com/view/managing-nausea-and-vomiting-patients-cancer-what-works> ET: 24.12.20
- Snow, R., Affronti, M. L. & Rittenberg, C. N. (2018). Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Supportive Care in Cancer*. 26(2):557-564. doi: 10.1007/s00520-017-3866-6.
- Davey, L., Clarke, V. & Jenkinson, E. (2019). Living with alopecia areata: an online qualitative survey study. *British Journal of Dermatology*, 180(6): 1271-1273. <https://doi.org/10.1111/bjd.17885>
- Davis, D. S. & Callender, V. D. (2018). Review of quality of life studies in women with alopecia. *International Journal of Women's Dermatology*, 4(1): 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.11.007>
- Ercolano, E., Hoffman, E., Tan, H., Pasacreta, N., Lazenby, M. & McCorkle, R. (2018). Managing Psychosocial Distress Comorbidity: Lessons Learned in Optimizing Psychosocial Distress Screening Program Implementation. *Oncology (Williston Park)*, 32(10): 488–493. EA: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334237/>
- Boland, V., Brady, A. M. & Drury, A. (2020). The physical, psychological and social experiences of alopecia among women receiving chemotherapy: An integrative literature review. *European Journal of Oncology Nursing*, 49, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2020.101840>
- Teo, I., Krishnan, A. & Lee, G. L. (2019). Psychosocial interventions for advanced cancer patients: A systematic review. *Psycho-Oncology*, 28(7): 1394–1407. <https://doi.org/10.1002/pon.5103>

- Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği. COVID-19 Pandemisi sırasında Türkiye radyoterapi merkezleri. 24 Haziran 2020. ET:15.01.21 EA: <https://trod.org.tr/haber.php?id=1744>
- Goerling, U., Faller, H., Hornemann, B., Hönig, K., Corinna, B.,... Weis, J. (2020). Information needs in cancer patients across the disease trajectory. A prospective study. *Patient Education and Counseling*, 103(1): 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.08.011>
- Hashemi, M., İrajpour, A. & Taleghani, F. (2018). Caregivers needing care: the unmet needs of the family caregivers of end-of-life cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 26, 759–766. DOI 10.1007/s00520-017-3886-2
- Howel, D., Harth, T., Brown, J., Bennett, C. & Boyko, S. (2017). Self-management education interventions for patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*, 25, 1323–1355. DOI 10.1007/s00520-016-3500-z
- Jacobsen, P. B. & Norton, W. E. (2019). The role of implementation science in improving distress assessment and management in oncology: a commentary on "Screening for psychosocial distress among patients with cancer: implications for clinical practice, healthcare policy, and dissemination to enhance cancer survivorship". *Translational Behavioral Medicine*, 9(2):292-295. doi: 10.1093/tbm/ibz022.
- Kadambi, S., Soto-Perez-de-Celis, E., Garg, T., Lah, K. P. Krok-Schoen, J. L.,... Hsu, T. (2020). Social support for older adults with cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *Journal of Geriatric Oncology*, 11:(2), 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.09.005>
- Khoshnood, Z., Dehghan, M., Iranmanesh, S. & Rayyani, M. (2018). Informational Needs of Patients with Cancer: A Qualitative Content Analysis. *About Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(2). 557-562. DOI:10.31557/APJCP.2019.20.2.557
- Mazzi, M. A., Perlini, C., Deledda, G., Ghilardi, A., Buizza, Ch.,... Del Piccolo, L (2020). Employment status and information needs of patients with breast cancer: a multicentre cross-sectional study of first oncology consultations. *BMJ OPEN*, 10(9):e038543. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038543.
- Michaelidesova, A., Konirova, J., Bartunek, P. & Zikova, M. (2019). Effects of Radiation Therapy on Neural Stem Cells. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 10(9): 640. <https://doi.org/10.3390/genes10090640>
- Pratt, C. H., King, L. E., Messenger, A. G., Christiano, A. M. & Sundberg, J. P. (2017). Alopecia areata. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17011):1-17. doi:10.1038/nrdp.2017.11
- Palata, O., Podzinkova, N. H., Nedvedova, E., Umprecht, A., Sadilkova, L., Jelinkova, L. P., Spisek, R. & Adkins, I. (2019). Radiotherapy in Combination With Cytokine Treatment. *Frontiers in Oncology*, 9(367): 1-14. doi: 10.3389/fonc.2019.00367
- Lou, Y., Yates, P., Chan, R. J., Ni, X., Hu, W., Zhuo, S. & Xu, H. (2020). Unmet Supportive Care Needs and Associated Factors: a Cross-sectional Survey of Chinese Cancer Survivors. *Journal of Cancer Education*. <https://doi.org/10.1007/s13187-020-01752-y>
- Mirzaei, F., Nourizadeh, R., Hemmatzadeh, Sh., Zamiri, R. E. & Farshbaf-Khalili, A. (2019). Supportive Care Needs in Females With Breast Cancer Under Chemotherapy and Radiotherapy and its Predictors. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 7(3): 366–371. doi 10.15296/ijwhr.2019.60
- Tuomi, L., Johansson, M., Lindell, E., Folkestad, L., Malmerfors, M. & Finizia, C. (2017). Voice Range Profile and Health-related Quality of Life Measurements Following Voice Rehabilitation After Radiotherapy; a Randomized Controlled Study. *Journal of Voice*, 31(1): 115.e9-115.e16. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.03.012>
- Sharpe, G., Costa, V. C., Doube, W., Sita, J., McCarthy, Ch. & Carding, P. (2018). Communication changes with laryngectomy and impact on quality of life: a review. *Quality of Life Research*, 28, 863–877. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-2033-y>
- Kotronoulas, G., Papadopoulou, C., Burns-Cunningham, K., Simpson, M. & Maguire, R. (2017). A systematic review of the supportive care needs of people living with and beyond cancer of the colon and/or rectum. *European Journal of Oncology Nursing*, 29, 60-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2017.05.004>
- Okediji, P. T., Salako, O. & Fatiregun, O. O. (2017). Pattern and Predictors of Unmet Supportive Care Needs in Cancer Patients. *Cureus*, 9(5): e1234. DOI 10.7759/cureus.1234

- Schmidt, M. E., Bergblod, S., Hermann, S. & Steindorf, K. (2020). Knowledge, perceptions, and management of cancer-related fatigue: the patients' perspective. *Supportive Care in Cancer*, 29, 2063–2071. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05686-5>
- Trueman, E. (2015). Management of radiotherapy-induced skin reactions. *International Journal of Palliative Nursing*, 21(4):187–92. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2015.21.4.187>
- Silva, D., Gomez, A., Lobo, J. M. S., Almeida, V. & Almeida, I. F. (2020). Management of skin adverse reactions in oncology. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(7): 1703–1714. <https://doi.org/10.1177/1078155220936341>
- Leventhal, J. & Young, M. R. (2017). Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology (Williston Park)*, 31(12):885-7, 894-9. ET:01.04.21 EA: <https://www.cancernetwork.com/view/radiation-dermatitis-recognition-prevention-and-management>
- Hegedus, F., Mathew, L. M. & Schwartz, R. A. (2017). Radiation dermatitis: an overview. *International Journal of Dermatology*, 56(9): 909–914. <https://doi.org/10.1111/ijd.13371>
- Lewis-Smith, H., Diedrichs, P. C., Bond, R. & Harcourt, D. (2020). Psychological and sociocultural influences on body image among midlife women with and without a history of breast cancer: Testing the Tripartite Influence Model of Body Image. *Body Image*, 35, 114-125. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2020.08.011>
- Kowalczyk, R., Nowosielski, K., Cedrych, I., Krzystanek, M., Glogowska, I., Streb, J., Kucharz, J. & Lew-Starowicz, Z. (2019). Factors Affecting Sexual Function and Body Image of Early-Stage Breast Cancer Survivors in Poland: A Short-Term Observation. *Clinical Breast Cancer*, 19(1):e30-e39. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.09.006>
- Wang, Sh. Y., Kelly, G., Gross, C., Killelea, B. K., Mougalian, S., Presley, C., Fraenkel, L. & Evans, S. B. (2017). Information Needs of Older Women With Early-Stage Breast Cancer When Making Radiation Therapy Decisions. *International Journal of Radiation Oncology*, 98(4):733-740. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.001>
- Wieldraaijer, T., Duineveld, L. A. M., Bemelman, W. A., van Weert, H. C. P. M. & Wind, J. (2019). Information needs and information seeking behaviour of patients during follow-up of colorectal cancer in the Netherlands. *Journal of Cancer Survivorship*, 13:603–610. <https://doi.org/10.1007/s11764-019-00779-5>
- Sharour, L. A., Malak, M., Subih, M. & Salameh, A. B. (2019). Quality of life, care needs, and information needs among patients diagnosed with cancer during their treatment phase. *Psychology, Health & Medicine*, 25(2):252–258. <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1699660>
- Davies, N. J. & Batehup, L. (2010). Self-management support for cancer survivors: guidance for developing interventions. *Macmillan Cancer Support*. ET:01.04.21 EA: <http://trustedwriter.com/documents/Guidance-for-Developing-Cancer-Specific-Self-Management-Programmes.pdf>
- Kurapati, M., Pradusha, R., Rao-D, B., Sajjan, S., Ramaraju, A. V. & Nair, K. Ch. (2019). Management of Xerostomia: An Overview. 10(1 & 2). ET:04.04.21 EA: https://www.researchgate.net/publication/339457659_Management_of_Xerostomia_An_Overview
- Milsop, J. W., Wang, E. A. & Fazel, N. (2017). Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics in Dermatology*, 35(5): 468–476. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.010>
- Jiang, N., Zhao, Y., Jansson, H., Chen, X. & Martensson, J. (2017). Experiences of xerostomia after radiotherapy in patients with head and neck cancer: A qualitative study. *Journal of Clinical Nursing*, 27(1-2): e100-e108. <https://doi.org/10.1111/jocn.13879>
- Almigbal, T., Almutairi, Kh., Fu, J. B., Alhelih, E., Alonazi, W. B., Batais, M. A., Alodhayani, A. A. & Mubarak, M. A. (2019). Assessment of psychological distress among cancer patients undergoing radiotherapy in Saudi Arabia. *Psychology Research and Behavior Management*, 12, 691-700. doi: 10.2147/PRBM.S209896
- Macarulla, T., Carrato, A., Diaz, R., Garcia, A. i Laquente, B., Sastre, J., Alvarez, R., Munoz, A. & Hidalgo, M. (2019). Management and supportive treatment of frail patients with metastatic pancreatic cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 10(3):398-404. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.06.005>
- Forbes, E., Baker, A. L., Britton, B., Clover, K., Skeleton, E., Oultram, Sh., Oldmeadow, Ch. & McCarter, K. (2019). Non-pharmacological approaches to

- procedural anxiety reduction for patients undergoing radiotherapy for cancer: systematic review protocol. *British Medical Journal Open*, 10(10):e035155. doi:10.1136/bmjopen-2019-035155
- Villarreal-Garza, C., López-Martínez, E. A., Martínez-Cannon, B. A., Platas, A., Castro-Sánchez, A., Miaja, M., Mohar, A., Monroy, A., Águila, Ch., Gálvez-Hernández, C. L. (2019). Medical and information needs among young women with breast cancer in Mexico. *European Journal of Cancer Care*, 28(4):e13040. <https://doi.org/10.1111/ecc.13040>
- Wu, P. H., Chen, Sh. W., Huang, W. T., Chang, Sh. Ch. & Hsu, M. Ch. (2018). Effects of a Psychoeducational Intervention in Patients With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. *The Journal Of Nursing Research*, 26(4):266-279. DOI: 10.1097/jnr.0000000000000252
- Ringash, J., Bernstein, L. J., Devins, G., Dunphy, C., Giuliani, M., Martino, R. & McEwen, S. (2018). Head and Neck Cancer Survivorship: Learning the Needs, Meeting the Needs. *Seminars in Radiation Oncology*, 28(1):64-74. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.08.008.
- Zaharieva, K., Atanasova, T., Zambeva, D. & Sherbanov, O. (2017). PSYCHOSOCIAL PROBLEMS OF WOMEN WITH BREAST CANCER. *Web of Scholar*, 8(17): 105-108. ET:05.04.21 EA: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/475109.pdf>
- Recklitis, Ch. & Syrjala, K. L. (2017). Provision of integrated psychosocial services for cancer survivors post-treatment. *The Lancet Oncology*, 18(1):e39-e50. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30659-3.
- Kim, J. W., Kang, D. H., Bong, S. h. & Seol, K. H. (2020). Factors Associated with the Quality of Life of Patients with Cancer Undergoing Radiotherapy. *Research Square*. DOI:10.21203/rs.3.rs-17577/v1
- Esselen, K., Sinno, A. K., Varughese, J., Wethington, S. L., Prendergast, E. & Chu, C. S. (2020). Social needs in gynecologic oncology: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement. *Gynecologic Oncology*, 158(3):521-525. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.497>
- Rodriduez, C. S. & Blischak, D. (2010). Communication needs of nonspeaking hospitalized postoperative patients with head and neck cancer. *Applied Nursing Research* 23(2):110–115. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2008.04.001>
- Banda, K. J., Chu, H., Kao, C. C., Voss, J., Chiu, H.L., Chang, P. Ch., Chen, R. & Chou, K. R. (2021). Swallowing exercises for head and neck cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *International Journal of Nursing Studies*, 114, 103827. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103827>
- Wang, Y., Xia, Y. & Lu, Z. (2018). Metabolic features of cancer cells. *Cancer Communications*, 38(65):2-6. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0335-7>
- Snoke, J. J., Aznar, M. & Rach, C. (2019). Adaptive Radiotherapy for Anatomical Changes. *Seminars in Radiation Oncology*, 29(3):245-257. doi: 10.1016/j.semradonc.2019.02.007.
- Vaidya, J. S. (2021). Principles of cancer treatment by radiotherapy. *Surgery (Oxford)*, 39(4):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.02.002>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA - A Cancer Journal for Clinicians*, 0(0):1-41. DOI: 10.3322/caac.21660
- Liu, Y., Dong, Y., Kong, L., Shi, F., Zhu, H. & Yu, J. (2018). Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology*, 11(104). <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0647-8>
- Jaffray, D. A. (2012). Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(12): 688–99. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.194

Presentation ID/Sunum No= 368

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Importance of Health Literacy for Elderly Health and the Role of Nurse's

¹Çiğdem Atan, ²Dr. Öğretim Üyesi Emine Ergin

¹ (Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Hemşireliği Bilim Dalı, Yüksek Lisans Öğrencisi)

² (Selçuk Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı)

ABSTRACT

Health literacy has an important place among the determinants of health. Especially in the health system developing with today's technology, individuals have roles such as having information about their own health, using the health system and even evaluating it. Today, the aging of the world population in general, the increase in chronic diseases, mortality, morbidity and high rates of health expenditures have brought the concepts of health to the foreground to protect and improve public health such as health promotion, maintenance, improvement and disease prevention. Countries have started to focus on preventive and preventive health activities in their health systems. Individuals should have a high level of health literacy in order to protect and improve health. When we look at the risk groups in terms of the level of health literacy in societies, elderly individuals stand out. Aging is a biological process that occurs in organisms and can cause progressive loss of function, and the incidence of diseases increases with aging. Health literacy levels of the elderly are lower than other age groups due to reasons such as chronic diseases that increase with aging, decrease in mental and physical functions, and decrease in socioeconomic support. Governments, health information systems, and healthcare professionals are responsible for accessing accurate health information. Health professionals such as nurse can provide effective training and counseling to increase health literacy level.

Keywords: health literacy, older, nurse

Introduction

Health care is one of the highest priority issues in societies. Health is not only a fundamental human right but also a social goal. All governments and organizations are obliged to provide personalized health care (Zarei et al., 2017). One of the factors that has a close relationship with health outcomes such as health status, chronic disease and hospitalization, is the health literacy status of individuals (Reisi et al., 2011). Health literacy is directly proportional to the knowledge of literacy, improving the quality of life; health in everyday life includes decision-making related to disease prevention and health improvement; access to health information and understanding, using and evaluating available health information for the purpose of interpreting decisions (Sorensen et al., 2012). The low level of health literacy does not allow the implemented health initiatives to reach the desired level. Insufficient knowledge of health and low levels of health literacy can pose social and economic risks in an individual and social sense (Sezgin, 2013). Given the research that has been conducted, low levels of health literacy can lead to lower levels of primary health care use, delay in reaching health, failure to understand poor health, failure to follow the instructions of health

professionals, inadequate self-care, increased health care costs and mortality (Uğurlu & Akgün, 2019). It is argued that the level of health literacy is lower among the elderly, people with a low level of education, the poor, those who have limited activity due to health problems, those who consider their health conditions to be poor, refugees, immigrants and people whose native language is different from the language of the country in which they live (Avcı & Özkan 2020). Low level of education and socioeconomic level are cited as the reasons of insufficient / problematic health literacy, which are factors that can be changed between the causes of low health literacy. However, the age factor is a factor that cannot be changed, in this case, it can be stated that old age is one of the important factors affecting health literacy (Taş & Akış, 2016; Soresen et al., 2012; Kunter et al., 2006).

Health Literacy

Health literacy arises as a concept that is associated with a large number of factors. In addition to the level of health knowledge and communication skills of health professionals and individuals, many factors, such as the qualifications and overall functioning of the health system, health policy and the cultural structure of the country, may be associated with health literacy (Ministry of Health of Turkey, 2018).

The Health Literacy concept created by Nutbeam;

Functional: the ability to read, understand, and write health information, use the health system, and understand health risk situations.

Interactive: Participate in health events, understand health messages, and be able to use health information in changing situations.

Critical: the ability to develop personal and social potential related to health, the ability to see and understand the social, political, and economic dimensions of health is considered in three types (Nutbeam, 2009).

Health literacy encompasses skills such as the ability to understand the information contained in medicine description cards, information about appointments, doctors' explanations; the ability to contact the appropriate health unit in case of illness, the ability to take the necessary precautions, being aware of the possible health risks in the current environment, to understand the treatment process in its full sense (Sezer and Kadioğlu, 2014). In the practice of protecting and improving people's health in the modern healthcare system; they are expected to learn about the health services offered, be able to make autonomous decisions on issues related to their health, and know their rights (Yılmaz and Tiryaki, 2016). Health literacy can affect health outcomes, and a large number of negative health-related outcomes have been found to be caused by insufficient levels of health literacy (Arianhesal et al., 2019).

Looking at the health literacy rate in Turkey, the first comprehensive study was conducted in 2014 found that 64.6% of the Turkish population, i.e., 35 million adults, are at a "deficient or problematic" level of health literacy (Taş & Akış, 2016). A study conducted by the Ministry of Health, published in 2018, found that looking at the health literacy levels identified on the TSOY32 scale, 30.9% were critical, 38.0% were problematic, 23.4% were adequate, and 7.7% were at a perfect level (General Directorate of Health Development of the Ministry of Health of Turkey, 2018).

If you look at the state of health literacy in the world; a health literacy study conducted in eight European Union member countries (Greece, Austria, Ireland, Spain, the Netherlands, Germany, Bulgaria, Poland) showed that the average health literacy rates compared to the estimates obtained in the countries are the highest in the Netherlands and the lowest in Bulgaria. Compared to the general sample, there were higher averages for Ireland, Germany, and Poland, but the average for the Netherlands was found to be significantly higher ($P < 0.01$) than in the other countries surveyed. It has been found that some countries not only have lower health literacy on average, but also have greater inequalities in the distribution of health literacy across their populations (Sorensen et al., 2015). Another study conducted in America found that only 22% of adults have a basic level of literacy. In addition, it was found that 16% of the people covered in the study had a health literacy level below a sufficient level, most of whom could not read and understand prescriptions, medicine description cards, and a thermometer (National Center for Education Statistics, 2006 October).

The Importance Of Health Literacy Among Older People And The Role Of The Nurse

Aging is all irreversible changes in biological, chemical, physical and psychological fields that occur in all structural systems of the body (Altındış, 2013). Aging, which is defined as the end of a person's life, is defined as the period during which physical psychological changes occur under the influence of the gene structure, as well as with the influence of the environment, and illness and death are more common (Çunkuş et al., 2019). As people get older, the likelihood of multiple diseases increases. The presence of multiple diseases is one of the most common problems with high mortality, decreased functionality and increased disability. Repeated use of medicine in the presence of multiple medical conditions can cause medicine interactions (Schäfer et al 2010, Marengoni et al 2011). However, the presence of multiple diseases leads to increased use of the health care system and services and to higher costs (Bähler et al 2015).

The global population aged 65 and over is projected to increase from 550 million to 973 million between 2000 and 2030. It is estimated that the ratio of the population aged 65 and over to the total world population will increase from 6.9% to 12.0% (WHO, 2015). According to the Turkish Statistical Institute (TÜİK), the ratio of the elderly population of Turkey to the total population of the country has increased 2.3 times compared to 1935 and reached 9.1% in 2019. Population growth estimates suggest that the proportion of the elderly population will be 10.2% in 2023, 12.9% in 2030, 16.3% in 2040, 22.6% in 2060 and 25.6% in 2080 (Turkish Statistical Institute, 2019).

With the increase in the proportion of the elderly population in the total population, it is important for the elderly to be able to read, understand, use and evaluate basic health information, that is, their health literacy is sufficient (Özdemir et al., 2015). The rapid increase in the number of older people in the general population further increases the importance of health literacy for older people and their communities. Health literacy rates among older people have been reported to be lower than among other age groups, especially due to reasons such as increased chronic diseases, decreased mental and functional skills, and decreased economic and social support (Nutbeam 2000; WHO 2014). The study found that people aged 65 and over are at greatest risk in terms of health literacy (Kunter et al., 2006). Health literacy declines with age, and it has been argued that health literacy declines as people age (Rikard et al., 2016; Mottus et al., 2014; Zamora & Clingerman, 2011). According to a study by Barker et al. In the United States, it was found that functional health literacy scores decreased by one point for each increasing age (Barker et al., 2000).

There is a relationship between health literacy and protection from disease, disease prevention and the frequency of exposure to certain risk factors. It is important to improve people's health literacy in order to be successful in preventing chronic diseases (noncontagious diseases) such as diabetes and hypertension (Bilir, 2014). On the other hand, it is worth noting that chronic diseases increase with age, and many chronic diseases occur together. It has been argued that people over the age of 60 have low levels of health literacy and that older people have difficulty completing health-related forms in hospitals and understanding and answering questions correctly (US Department of Health and Human Services, 2014). For these reasons, older people can know and recognize the symptoms of acute and chronic diseases; it will be easier for them to be health literate when choosing the right health facility and getting the health services they need. Thus, it is possible for the elderly to understand the treatment methods and to use the drugs at the right time and correctly by being health literate. (Renehan et al., 2012).

It should be noted that the lower the health level of the elderly, the lower their quality of life. Regarding the relationship between health literacy and the dimensions of quality of life, there should be adults with poor health literacy in life quality improvement programs (Panahi et al., 2018). Therefore, inadequate health literacy of the elderly population can pose challenges for health system managers and healthcare providers. It is emphasized that more attention should be paid to this issue at national and local levels in health planning and health improvement programs. Approaches such as facilitating access to information and using understandable and simple educational content can be applied to improve the level of health literacy of all layers of society (Aryankhesal et al., 2019).

According to a study conducted by Hazer and his colleagues, it was found that there is a moderate, positive and significant association between health literacy of the elderly and active aging. According to this information, it is stated that elderly individuals with high health literacy are more competent about active

aging than individuals with low health literacy (Hazer et al., 2019). Although health literacy does not seem to directly affect the health status of elderly individuals, it does affect the participation of older people, who are a fragile and vulnerable age group in public life and their safety in society (Nutbeam, 2009). Functional health literacy is required to control non-contagious diseases, involve the patient in medical treatment or to manage the patient's disease individually (Jeppesen et al., 2009; Cavanaugh 2011; Xu et al., 2014).

Looking at some studies conducted in our country, it turned out that people who are in the advanced age group have significantly lower levels of health literacy compared to younger age groups (Temel & Çimen, 2017). A study conducted by Kutner and colleagues found that only 3% of older adults have sufficient health literacy (Kutner et al., 2006). Another study conducted in the UK found that 30% of older people have an insufficient level of health literacy (Von Wagner et al., 2007). Research by Matthews and colleagues has reported that poor health literacy in older adults is a major barrier to participation in health care activities (Matthews et al., 2012).

On the other hand, most of the knowledge and education in the health system is presented in writing. In addition, due to the chronic illness of the elderly and therefore the need to train and test self-care skills, health literacy of the elderly is of great importance. These issues are a big problem for the country's health administrators; Therefore, close attention should be paid to the health literacy of the elderly. Because inadequate health literacy can have a significant impact on quality of life (Aryankhesal et al., 2019).

Nurses communicate with sick or healthy people individually; performs such roles as educator, guardian, counselor for patient and healthy person care, as well as in the provision of health services, such as shaping a person's awareness of their health, contacting a medical institution if necessary, and using medication correctly. Health literacy, which is also linked to a society's literacy status, increases with greater responsibility and awareness of their health. To heighten this responsibility and awareness, nurses also need to be educated about health literacy. When nurses are aware of health literacy, they will play an active role in protecting and maintaining people's health (Kutner et al., 2006). Health literacy plays an important role in the treatment of disease (Yilmazel & Çetinkaya, 2017). One of the goals of a nurse is to protect and improve human health at every stage of its life cycle. The goal of health services for the elderly is to ensure active aging and improve the quality of life (Lee et al., 2006). Nurses help older people to improve their self-efficacy, improve their bio-psychosocial state (Movad, 2004). Nurses are responsible for enhancing and developing life satisfaction, quality of life, and support mechanisms in older adults (Demir, 2002). Health literacy is also important for nurses, who take responsibility for issues such as access to health services, protecting and maintaining health, providing effective care and improving quality of care, monitoring and evaluation, and patient education (Geoman et al., 2016). Nurses, who individually interact with illiterate communities in the health care system, play a critical role in improving health services and health literacy (Scott, 2016).

While the proportion of the elderly population is growing rapidly with increasing life expectancy at birth, there is also an increase in chronic diseases in direct proportion to changes in eating habits, lack of physical movement, tobacco use, and increased stress levels. In order to implement effective programs to control chronic diseases, it is first necessary to determine the level of health literacy and the level of awareness in society (Tanrısu Över, 2014). A personalized approach demonstrating acceptance with targeted and personalized open communication, several learning strategies tailored for older adults should be used by nurses to promote health literacy in older adults (Speros, 2009). Health literacy can also be improved by increasing self-efficacy through nursing care (Štemberger & Babnik, 2013). Nurses are those who can contribute to an increase in all areas of health literacy activity. This is because they are the nurses who spend the most time with the elderly person in the process of treating diseases and preventing diseases, and they can inspire older people to change their behavior and lifestyle (Kolar et al., 2017).

As with any moment in our lives, health literacy is essential for dealing with crises and maintaining effective communication in emergencies such as epidemics and disasters. Given the health problems and mortality rates caused by the COVID-19 epidemic around the world, inadequate health literacy increases the negative impact of epidemic diseases. In societies where the consequences of low health literacy are not fully known, health literacy is seen as an important public health issue (Zarocostas, 2020; Sorensan et al., 2015).

Improving health literacy has never been more important in preparing people for emerging situations such as epidemics. First of all, health literacy must be seen in the context of social responsibility and solidarity. This is necessary for people who need both information and medical services (Paakkari & Okan, 2020).

E-Health Literacy And The Role Of The Nurse In The Elderly

Modern technology systems are designed mainly for young people who know how to use computers. Older people, however, most of them remained outside of these technological systems. As a result of this exclusion, older people are left in a psychologically difficult position, feeling helpless and inadequate in the face of emerging technologies (Kalinkara., 2016). Despite today's positive contribution of technology, the capabilities and limitations of older people (such as vision, hearing, perception, motor skills, memory, information processing, understanding) are not very taken into account in the design of products. Topics such as the extent to which older people use new technologies, the adoption of new technologies (attitudes), the impact of technological design on older people's productivity (tool design), and optimizing adult education in this regard (age education research) are some of the important issues that need to be explored (Kalinkara & Sarı, 2018).

What is the perspective seen in the digital transformation of nursing through the lens of technology use? Digitization is a problem for society, as well as for nursing. Increasing the use of technology in certain parts of the service process requires further theoretical and methodological development (Hauptelshofer, 2020). The technology brings nurses closer to the patient, helps them to perceive the patient holistically. Nurses maintain the individual integrity of patients, and can also function as a bridge to the technological world (Locsin & Purnell, 2015).

In terms of digitalization and technological advancement, care structures and the roles of nurses are changing in many areas. For example, when using wearable technologies and data analysis, many different technological methods are used (Risling, 2017). Nurses are role models for supporting and enhancing the (electronic) health literacy of healthy or sick people (Mather & Cummings 2017; Kolpatzik et al., 2018). The literature shows that in order to fulfill this new role, the level of e-health literacy of nurses also needs to be strengthened (Tubaishat & Habiballah 2016; Sharma, 2019). However, the need for e-health literacy training for older people is growing (Norman & Skinner, 2006). There is a need to promote access to the world wide Web and to strengthen and promote e-health literacy through special interventions for older people (Watkins & Xie, 2014). It is noted that nurses play a central role in supporting e-health literacy. The prerequisite for this is that nurses have a strong knowledge of e-health. If this is the case, nurses can act by using their educational roles to educate patients about the use of technology and talk about the benefits of technology (Mather and Cummings, 2017). There is a link between good e-health literacy and good patient self-management. Therefore, there is a need to improve e-health literacy and empower patients with chronic diseases in their management and daily life. In addition, effective use of technology in health care requires well-functioning and organized training programs (Mather & Cummings, 2015).

REFERENCES

- Aryankhesal, A., Niknam, N., Hasani, M., Mengelizadeh, N., Aghaei, N., Ghaedchukamei, Z., Ranaei, A., Kalteh Ehsan, A., Naghdi, B. (2019). Determining the relationship between health literacy level and quality of life among the elderly living in nursing homes. *Journal of Education and Health Promotion*, 8. 2019 Kasım 29'da çevrimiçi yayımlandı. Doi: 10.4103 / jehp.jehp_310_19
- Altındış, M. (2013). Yaşlılarda Güncel Sağlık Sorunları ve Bakımı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri:2-8.
- Avcı, E., & Özer, S. (2020). Dünyada ve Türkiye'de Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve Etkileyen Faktörler. *Turkey Health Literacy Journal*, 1(1), 5-13.
- Babnik, K., Bratuž, A., & Štemberger Kolnik, T. (2013). Zdravstvena Pismenost: Stanje Koncepta In Nadaljnji Razvoj Z Vključevanjem Zdravstvene Nege. *Obzornik Zdravstvene Nege*, 47(1), 62-73.
- Baker, D.W., Gazmararian, J.A., Sudano, J., Patterson, M. (2000). The Association Between Age And Health Literacy Among Elderly Persons. *The Journals of Gerontology: Social Sciences*, 55 (6), 368-37.

- Bilir, N. (2014). Sağlık Okuryazarlığı. *Turk J Public Health*, 12(1), 61-68.
- Cavanaugh, KL. (2011). Health literacy in diabetes care: explanation, evidence and equipment. *Diabetes Management*, 1(2): 191-19. Doi: 10.2217/dmt.11.5
- Çunkuş, N., Taşdemir Yiğitoğlu, G., & Akbaş, E. (2019). Yaşlılık ve Dışlanma. *Geriatrik Bilimler Dergisi / Journal of Geriatric Science*, 2 (2): 58-67.
- Demir, F. (2002). Yaşlılık ve geriatri hemşireliği. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 4(1), 48-51.
- Goeman, D., Conway, S., Norman, R., et al. (2016). Optimising Health Literacy and Access of Service Provision to Community Dwelling Older People with Diabetes Receiving Home Nursing Support. *J Diabetes Res. August*, 3; Article ID 2483263, 12 pages.
- Hazer, O., & Ateşoğlu, L. (2019). Yaşlılarda sağlık okur- yazarlığının başarılı yaşlanma üzerine etkisi: Ankara ili örneği. Akdemir N, editör. *Geriatri ve Gerontolojiye Disiplinlerarası Yaklaşım*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 48-56.
- Jeppesen, KM., Coyle, JD., & Miser, WF. (2009). Screening questions to predict limited health literacy: a cross-sectional study of patients with diabetes mellitus. *Annals of family medicine*, 7(1): 24-31.
- Kutner, M., Greenberg, E., Jin, Y., Paulsen, J. (2006). The health literacy of America's adults: Results from the 2003 national assessment of adult literacy (NCES 2006-483). Retrieved July 5, 2014, from <http://nces.ed.gov/pubsearch/pubsinfo.asp?pubid=2006483>.
- Kalınkara, V., Başbüyük, G.Ö., & Ay F. (2016). Yaşlıların geronteknolojik ürünleri kabule yönelik tutumları. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 9(2), 1-19.
- Kalınkara, V., & Sarı, İ. (2018). Yaşlıların Bilgi Teknolojileri Kullanımı Ve Yaşam Doyumu Potansiyel Ve Engeller, Ergonomik Yaklaşım, *Journal of Engineering Sciences and Design*, 6, 1-13.
- Lee, WT., Ko, S., & Lee KJ. (2006). Health promotion behaviors and quality of life among community-dwelling elderly in Korea: A Cross-Sectional Survey. *International Journal of Nursing Studies*, 43, 293-30.
- Locsin, RC., & Purnell M. (2015). Advancing the theory of technological competency as caring in nursing: the universal technological domain. *Int J Human Caring*, 19(2), 50-54.
- Mather, C., & Cummings, E. (2015). Empowering learners: using a triad model to promote eHealth literacy and transform learning at point of care. *Knowl Manag E-learn*, 7(4), 629-64.
- Mather, C., & Cummings, E. (2017). Modelling digital knowledge transfer: nurse supervisors transforming learning at point of care to advance nursing practice. *Informatics*, 4(12), 12.
- Matthews, LA., Shine, AL., Currie, L., Chan, CV., & Kaufman, DR. (2012). A nurse's eye-view on health literacy in older adults. *NI* 2012:204.
- Movad, L. (2004). Correlates of quality of life in older adult veterans. *Western Journal of Nursing Research*, 26(3). 293-30.
- Mottus, R., Johnson, W., Murray, C., Wolf, M.S., Starr, J.M., Deary, I.J. (2014). Towards understanding the links between health literacy and physical health. *Health Psychology*, 33(2), 164-17.
- Mohseni, M., Khanjani, N., Iranpour, A., Tabe, R., & Borhaninejad, VR. (2015). The relationship between health literacy and health status among elderly people in Kerman, Iran. *Iran J Ageing*, 10, 146-55.
- National Center for Education Statistics. (2006). The health literacy of America's adults: Results from the 2003 national assessment of adult literacy. Retrieved September 6, 2006, from <http://nces.ed.gov/pubsearch/pubsinfo.asp?pubid=2006483>
- Nutbeam, D. (2000). Health literacy as a public health goal: A challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promotion International*, 15, 259-26.

Nutbeam, D. (2009). Defining and measuring health literacy: what can we learn from literacy studies?. *Int J Public Health*, 54, 303-30.

Norman, CD., & Skinner HA. (2006). eHealth literacy: essential skills for consumer health in a networked world. *Journal of medical Internet research*, 8(2):e9.

Özdemir, B., Yıldırım, F., & Hablemitoğlu, Ş. (2015). Aktif Yaşlanma İçin Sağlık Okuryazarlığı. *Sağlık Okuryazarlığı*, 3, 75-90.

Öztaş, Ö., & Aslan Korkmaz, G. (2019). Yaşlı Bireylerin İlaç Uyumsuzluğu İle İlişkili İlaç Kullanım Davranışları ve Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ile İlişkisi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 6 (3) , 132-140 . DOI: 10.31125/hunhemsire.630763

Paakkari, L., & Okan, O. (2020). COVID-19: health literacy is an underestimated problem. *The Lancet Public Health*. 5(5):e249-e50.

Reisi, M., Mostafavi, F., Hasanzadeh, A., & Sharifirad, G. (2011). The relationship between health literacy, health status and healthy behaviors among elderly in Isfahan, Iran. *J Health Syst Res*, 7, 469-79.

Raji, Y. R., Abiona, T., & Gureje, O. (2017). Awareness of hypertension and its impact on blood pressure control among elderly nigerians: report from the Ibadan study of aging. *The Pan African Medical Journal*, 27(190), 1-14.

Renahan, E., Dow, B., Lin, X., Blackberry, I., Haapala, I., Gaffy, E., et al. (2012). Healthy ageing literature review. Australia: Victorian Department of Health.

Rikard, RV., Thompson, MS., McKinney, J., & Beauchamp, A. (2016). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağlık okuryazarlığı eşitsizliklerinin incelenmesi: Yetişkin Okuryazarlığı Ulusal Değerlendirmesine (NAAL) üçüncü bir bakış. *BMC halk sağlığı*, 16 (1), 975. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3621-9>

Safeer, R., & Keenan, J. (2005). Health literacy: The gap between physicians and patients. *American Family Physician*, 72(3), 463-468.

Scott, SA. (2016). Health Literacy Education in Baccalaureate Nursing Programs in the United States. *Nurs Educ Perspect*, 37(3),153-8.

Sezer, A., & Kadioğlu, H. (2014). Yetişkin sağlık okuryazarlığı ölçeği'nin geliştirilmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 165-170.

Sezgin, D. (2013). Sağlık Okuryazarlığını Anlamak. *Galatasaray Üniversitesi İletişim Dergisi*, 73-92. <http://iletisimdergisi.gsu.edu.tr/download/article-file/82916>

Sharma, S., Oli, N., & Thapa, B. (2019). Electronic health-literacy skills among nursing students. *Adv Med Educ Pract*, 10, 527-53.

Sorensen, K., Pelikan, Mj., Röthlin F, Ganahl K, Slonska S, Doyle G et al. (2015). Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health*, 25(6), 1053-8.

Sørensen, K., Van den Broucke, S., Fullam, J., Doyle, G., Pelikan, J., Slonsk, Z., et al. (2012). Health Literacy and Public Health: A Systematic Review and Integration of Definitions and Models. *BMC Public Health*, 12(80), 1- 13. 8.

Speros, C. I., (Sept. 30, 2009) "More than Words: Promoting Health Literacy in Older Adults" *OJIN: The Online Journal of Issues in Nursing* Vol. 14, No. 3, Manuscript 5. DOI:10.3912/OJIN.Vol14No03Man05

Taş AT, Akış N. 2016. Sağlık okuryazarlığı. *STED*, 25, 119-24.

Tarısu Över, M. (2014). Türkiye sağlık okuryazarlığı araştırması. <http://www.sagliksen.org.tr/MediaContent/vYcK-1419245270-mA r.pdf>

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2018). Ankara İli Sincan İlçesi Birinci Basamak Sağlık Personelinde Sağlık Okuryazarlığı İle İlgili Eğitim Programı Geliştirilmesi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1085. Ankara.

TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Geliştirilmesi Genel Müdürlüğü. (2018). Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörlerin Araştırması. Yayın No 1103.

Temel, B., & Çimen, A. (2017). Kronik Hastalığı Olan Yaşlı Bireylerde Sağlık Okuryazarlığı, Sağlık Algısı Ve İlişkili Faktörler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 33(3),105- 25.

Turkish Statistical Institute. (2014). Main statistics. Retrieved July 5, 2014, from <http://www.turkstat.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>.

Tubaishat, A., & Habiballah, L. (2016). eHealth literacy among undergraduate nursing students. *Nurse Educ Today*, 42, 47–52.

Uğurlu, Z., & Akgün, H. (2019). Sağlık kurumlarına başvuran hastaların sağlık okuryazarlığının ve kullanılan eğitim materyallerinin sağlık okuryazarlığına uygunluğunun değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12 (1) , 96-106 . DOI: 10.26559/mersinsbd.449973

United Nations. (2013). World population ageing 2013. Retrieved July 5, 2014, From <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>.

Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı, 2014. U.S. Department of Health and Human Services. (2007). Health, United States, 2007 with chartbook on trends in the health of Americans. Retrieved May 14, 2014, from <http://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus07.pdf>.

Von Wagner, C., Knight, K., Steptoe, A., & Wardle, J. (2007). Functional health literacy and health-promoting behaviour in a national sample of British adults. *J Epidemiol Community Health*, 61, 1086-90.

Watkins, I., & Xie, B. (2014). eHealth literacy interventions for older adults: a systematic review of the literature. *J Med Internet Res* 2014; 16(11): e225.

World Health Organization. (2014). Health literacy: The solid facts. Retrieved July 8, 2014, from http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/190655/e96854.pdf.

WHO. (2015). World Health Organization, World Report on Ageing and Health, 01Şubat 2016, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf.

Xu, WH., Rothman, RL., Li, R., et al. (2014). Improved self-management skills in Chinese diabetes patients through a comprehensive health literacy strategy: study protocol of a cluster randomized controlled trial. *Trials*, 15, 498-50.

Yılmazel, G., & Çetinkaya, F. (2016). Sağlık okuryazarlığının toplum sağlığı açısından önemi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 69-74.

Zarocostas, J. (2020). How to fight an infodemic. *Lancet*, 395: 676

Zarei, F., Mohammadi, M., Gatabi, KA., & Ghanbari Moghaddam, A. (2017). General health and its related factors among elderly in Sabzevar. *Journal Of Gerontology*, 2, 26-33.

Zamora, H., & Clingerman, E. (2011). Health literacy among older adults: A systematic review. *Journal of Gerontological Nursing*, 37, 41-51.

Presentation ID/Sunum No= 280

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Investigation of Some *Prunus* Species Leaf Extracts for Cosmetic Potential: Mushroom Tyrosinase Inhibition

Zühal Bayrakçeken Güven¹, A. Ahmet Basaran²

¹Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Erzincan, Turkey email: zhlbayrakceken@gmail.com

²Baskent University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Ankara, Turkey

Abstract

The tyrosinase enzyme is responsible for pigmentation in animals and has the most important role in the regulation of melanogenesis in mammals. The most common target in melanogenesis inhibition is direct inhibition of tyrosinase activity and the most commonly used agents against hyperpigmentation causing esthetic problems are tyrosinase enzyme inhibitors. In this study, mushroom tyrosinase enzyme inhibition in different concentrations of methanol extracts obtained from *Prunus armeniaca* L., *Prunus cerasus* L. and *Prunus domestica* L. leaves and ethyl acetate and aqueous fractions of these extracts were investigated. The results were first examined before chlorophyll was removed from the extracts, then measurements were made after chlorophyll was removed with petroleum ether. The chlorophyll methanol extracts of all three plants showed no enzyme inhibition, but the activity increased significantly after the chlorophyll was removed. In the study which kojic acid (93.7%) was used as the standard compound, the lowest activity was found in aqueous extracts for all three species. At a concentration of 400 µg / ml, *P. cerasus* and *P. domestica* ethyl acetate fractions showed 71.5% and 55.8% inhibition, *P. armeniaca* methanol extract 60.2%, respectively. Our results show that chlorophyll has a negative effect on enzyme inhibition and especially *P. cerasus* can be evaluated as a natural agent with cosmetic potential.

Keywords: *Prunus* sp., leaf extract, tyrosinase inhibition, *in vitro*

1. Introduction

The genus *Prunus* belongs to the Rosaceae family and includes important species that provide large amounts of raw materials to the food and pharmaceutical industry.

Melanin is one of the most widely spreaded pigments which is found in bacteria, fungi, plants and animals. It is a heterogeneous polyphenol-like biopolymers with a complex structure and varying colors from yellow to black¹. Melanin is the primary determinant of skin, hair and eye color, and performs important roles in human skin homeostasis, such as protecting from harmful ultraviolet radiation and scavenging toxic drugs and chemicals². However, accumulation of abnormal melanin in specific parts of the skin as hyperpigmented spots causes esthetic problems. Used for this purpose the use of the compounds in skin whitening products as well as improving skin appearance It is also used in corrective and anti-aging

products. Therefore skin whitening products are gaining clinical and cosmetic importance. However, many antityrosinase agents used in cosmetic products have been found to have undesirable toxic side effects^{3,4}. Therefore, it is aimed to obtain new candidate products to replace toxic compounds by examining natural herbal extracts and compounds.

2. Material and methods

2.1. Plant material

P. armeniaca, *P. cerasus* and *P. domestica* leaves were collected from the Ankara Hacettepe University Beytepe and Sıhhiye campus in April, 2020.

2.2. Preparation of various extracts and fractions

P. armeniaca, *P. cerasus* and *P. domestica* leaves were extracted with methanol three times at 40 °C. The extracts were combined and evaporated under vacuum to obtain crude extracts. Some of these extracts were separated, and the remaining dry residue was further suspended in water and extracted with petroleum ether (PE) to remove chlorophylls and lipophilic compounds. Then aqueous fraction was extracted with ethyl acetate (EtOAc). Each extract was collected separately and concentrated by a rotary evaporator to remove the solvent to yield EtOAc fraction and a remainder of H₂O fraction. Then they were kept at 4 °C.

2.3. Mushroom tyrosinase activity assay

The tyrosinase inhibition assay was determined modifying the method by Kim et al⁵. The basis of the method in which L-tyrosine is used as a substrate is based on the spectrophotometric measurement of the absorbance of dopacrome formed as a result of the reaction of the substrate with the enzyme at a wavelength of 475 nm. Firstly, 130 µl of mushroom tyrosinase enzyme prepared in 0.05 mM phosphate buffer (pH 6.8) was added to 96-well microplates. Then, 20 µl of sample solutions of different concentrations (50, 100, 200, 400 µg / ml) prepared in buffer was added and finally 50 µl of 1.5 mM L-tyrosine was added to the wells and The mixture was recorded at UV-Vis 475 nm for 20 min.

Determination of tyrosinase enzyme inhibition; The tyrosinase enzyme was calculated by comparing the absorbance of the phosphate buffer and the blank solution containing L-tyrosine and the absorbance of the samples. Kojic acid was applied as a standard compound (positive control) under the same conditions and at the same concentrations as the samples.

Percent scavenging of tyrosinase enzyme inhibition using the following equation:

$$\text{Tyrosinase enzyme inhibition (\%)} = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100$$

A₀: Absorbance of the control

A₁: Absorbance of the sample

3. Results

The methanolic extracts obtained from the leaves of all three species were first measured at 50, 100, 200, 400 $\mu\text{g} / \text{ml}$ concentrations without chlorophyll removal, then fractionation was performed by removing chlorophyll. Together with kojic acid used as standard compound, all extracts and fractions were measured at the same concentrations under the same conditions (Fig. 3.1, Fig. 3.2, Fig. 3.3).

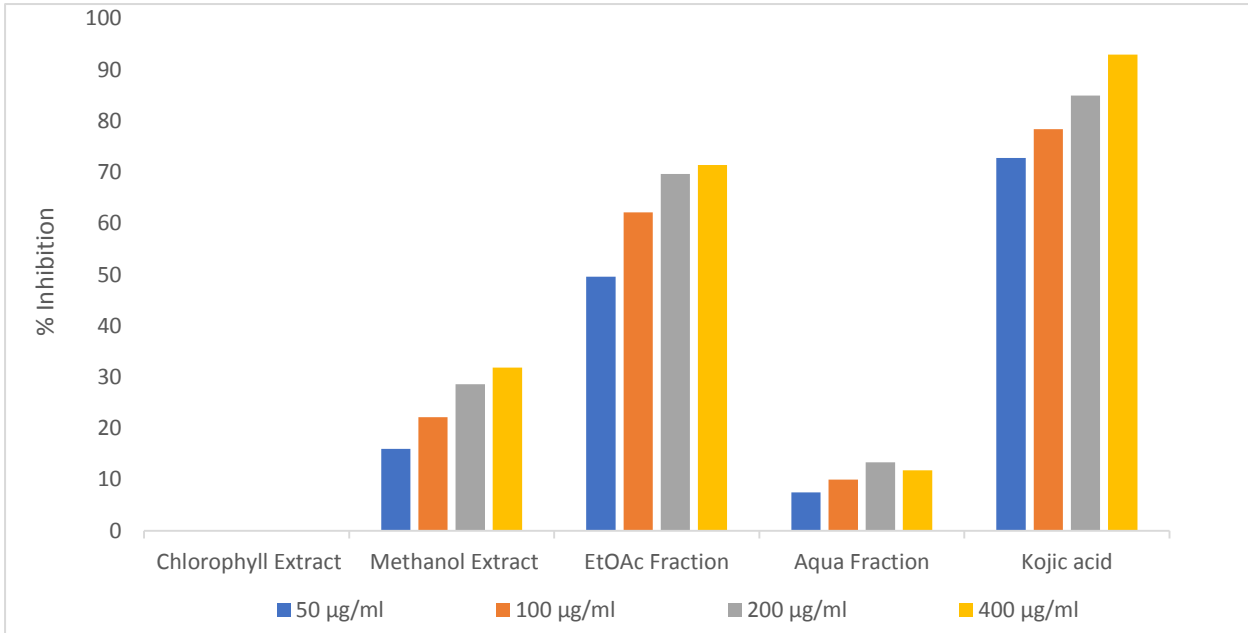


Figure 3.1. Tyrosinase enzyme inhibition of *P. armeniaca* leaf extracts and fractions

P. armeniaca methanol extract showed the highest enzyme inhibition with 60.2% at a concentration of 400 $\mu\text{g} / \text{ml}$. There was no significant increase in effect depending on the concentration in the aqueous fraction with the lowest effect (Fig. 3.1).

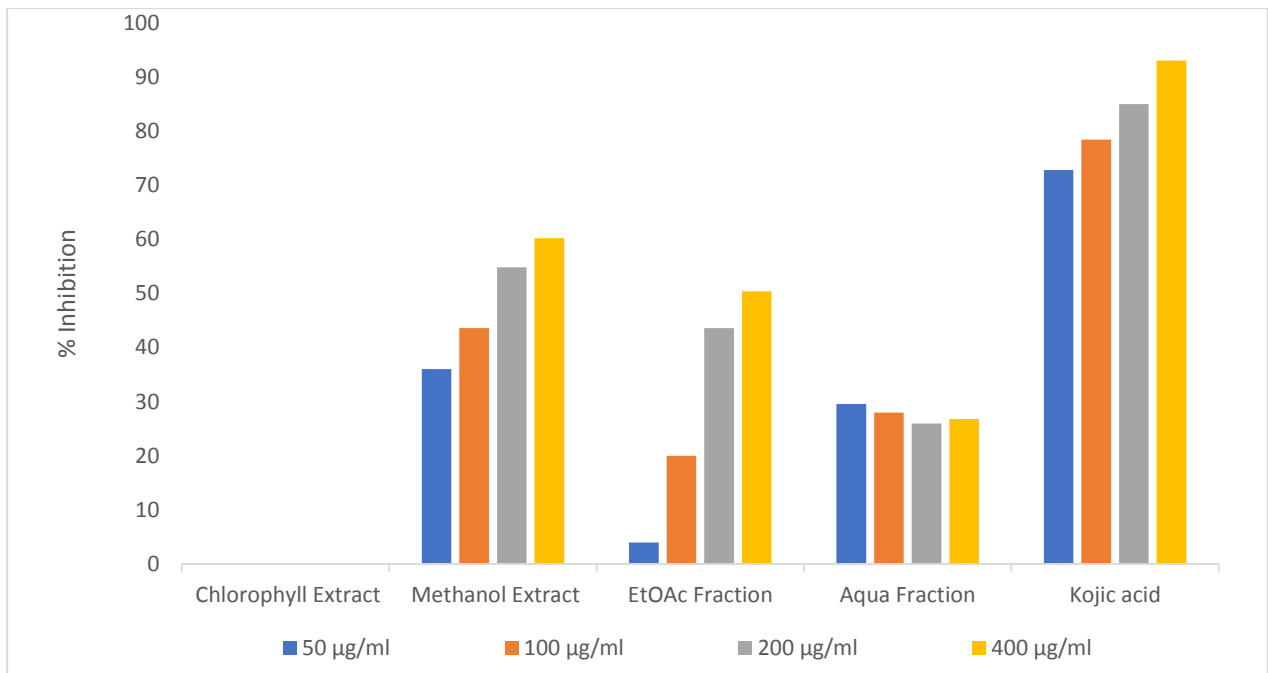


Figure 3.2. Tyrosinase enzyme inhibition of *P. cerasus* leaf extracts and fractions

P. cerasus chlorophyll leaf extract showed no inhibition as the others. It was observed that the effect increased depending on the concentration in the methanol extract. The ethylacetate fraction showed the highest enzyme inhibition at a concentration of 400 µg / ml, 71.5%. The inhibition was found to be very low in the aqueous fraction (Fig 3.2).

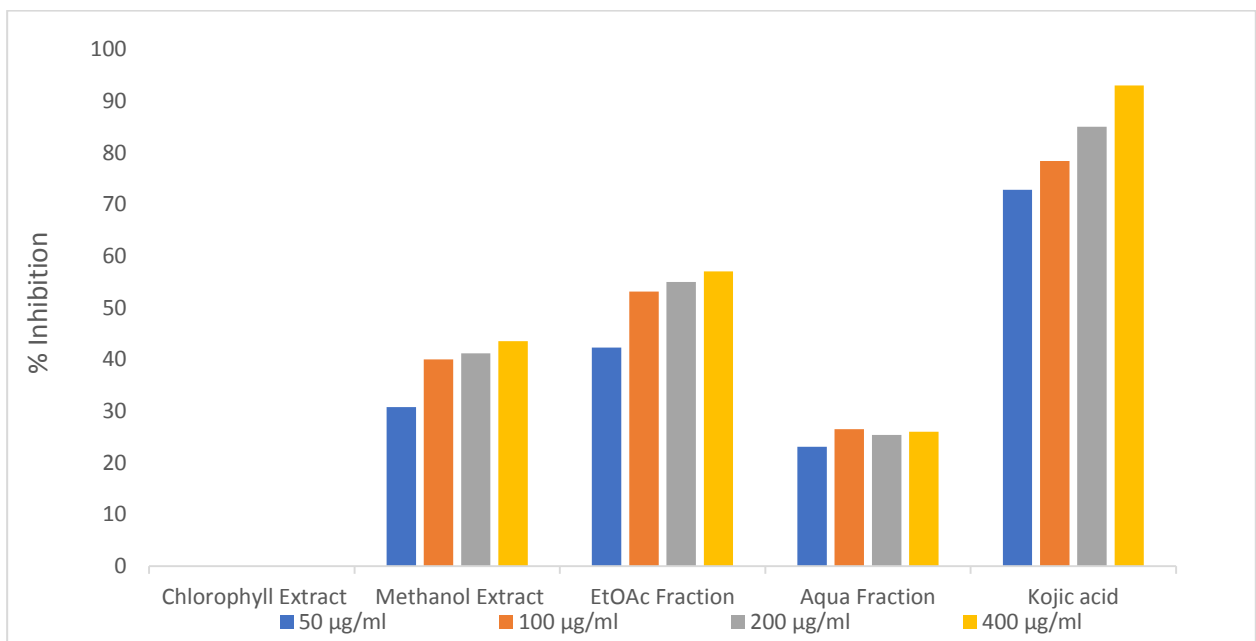


Figure 3.3. Tyrosinase enzyme inhibition of *P. domestica* leaf extracts and fractions

P. domestica methanol extract showed 30.8%, 40%, 41.2%, 43.5% inhibition at 50, 100, 200 and 400 µg / ml concentrations, respectively. The aqueous fraction showed an average of 25% inhibition regardless of concentration. The highest enzyme inhibition was found to be increased in the ethylacetate fraction and depending on the concentration (Fig 3.3).

4. Discussion

Tyrosinase enzyme contains double-core copper groups in its structure. Copper atoms in the active site of the enzyme interact with molecular oxygen surrounded by six histidines^{6, 7}. Therefore, copper causes an increase in enzyme activity.

Copper is necessary for chlorophyll formation. Contributes to carbohydrate and protein synthesis in photosynthesis. Approximately 70% of the copper in the plant is in chlorophyll⁸. It was found that inhibition was not observed in extracts in which chlorophyll was not removed, but the effect was significantly increased in extracts without chlorophyll. This situation can be explained by the removal of the copper element attached to chlorophyll. When chlorophyll was removed from the extracts with petroleum ether, the copper that actually activated the enzyme was also removed. Thus, enzyme inhibition was seen.

The *Prunus* genus has many species with cosmetic potential. In our study, tyrosinase enzyme inhibition of *P. armeniaca*, *P. cerasus*, *P. domestica* leaf extracts and fractions investigated. The results showed that especially *P. cerasus* leaf extracts could be a potential natural alternative for the cosmetic industry, supported by further studies.

References

1. Prota G. Progress in the chemistry of melanins and related metabolites. *Med Res Rev.* 1988;8(4):525-56. doi:10.1002/med.2610080405
2. Lee C-H, Wu S-B, Hong C-H, Yu H-S, Wei Y-H. Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis and its effects on skin residential cells: the implication in UV-based phototherapy. *Int J Mol Sci.* 2013;14:6414-6435. doi:10.3390/ijms14036414
3. Fujimoto N, Onodera H, Mitsumori K, Tamura T, Maruyama S, Ito A. Changes in thyroid function during development of thyroid hyperplasia induced by kojic acid in F344 rats. *Carcinogenesis.* 1999;20(8):1567-1571. doi:10.1093/carcin/20.8.1567
4. Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V. Skin whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017;32(1):403-425. doi:10.1080/14756366.2016.1256882
5. Kim JH, Yoon J-Y, Yang SY, et al. Tyrosinase inhibitory components from *Aloe vera* and their antiviral activity. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017;32(1):78-83. doi:10.1080/14756366.2016.1235568
6. Burton SG. Biocatalysis with polyphenol oxidase: a review. *Catal Today.* 1994;22(3):459-87. doi:10.1016/0920-5861(94)80118-5
7. Zaidi KU, Ali AS, Ali SA, Naaz I. Microbial tyrosinases: promising enzymes for pharmaceutical, food bioprocessing, and environmental industry. *Biochemistry research international.* 2014;2014
8. Aydın A. Turunçgillerde Bitki Besleme. 2019. <http://turktob.org.tr/>

Presentation ID/Sunum No= 331

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nanoçiçek Sentezi ve Aktiviteleri Üzerine pH'nın Etkisi: Safran, Safranal ve Krosin

Ayşe Baldemir Kılıç¹, Nilay Ildız², Sadi Yusufbeyoğlu³, İsmail Öçsoy⁴

¹Department of Pharmaceutical Botany, University of HealthSciences, Faculty of Gulhane Pharmacy, Etlik, Ankara, TURKEY

²Department of Pharmaceutical Microbiology, Erciyes University, Faculty of Pharmacy, Melikgazi, Kayseri, TURKEY

³Department of Pharmacognosy, University of Health Sciences, Faculty of Gulhane Pharmacy, Etlik, Ankara, TURKEY

⁴Department of Analytical Chemistry, Erciyes University, Faculty of Pharmacy, Melikgazi, Kayseri, TURKEY

Özet

Nanoteknoloji birçok alanda büyük gelişme göstermektedir. Nanopartiküllerin benzersiz şekilleri, özellikleri ve uygulama alanları itibariyle katalizör, tıbbi görüntüleme, ilaç taşıyıcı sistemler ve özellikle de biyoteknoloji alanında sıkça kullanılmaktadır. Son zamanlarda ise metal iyonları ve organik/biyo moleküllerin etkileşimi sonucu oluşan hibrit fonksiyonel moleküller oluştukları bileşenlerine oranla gösterdikleri yüksek aktiviteden dolayı büyük ilgi çekmiştir. Organik moleküllerin ve inorganik kısım olarak metal iyonlarının kullanılmasıyla çiçek benzeri nanohibrit yapıların sentezlenmesi gerçekleştirilmiş ve çeşitli aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmada Safran (*Crocus sativus* L.) ekstresi ve içerdiği ana bileşenlerden olan krosin ve safranalden ilk kez metal iyonu (Cu^{+2}) içeren çiçek şekilli nano yapılar (Nanoçiçek(ler), Nfs) sentezlenmiş ve pH değişiminin sentez üzerine etkisi araştırılmıştır. Nanoçiçeklerin yapıları Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometrisi (FT-IR) ve Enerji Dağıtıcı X-ışını (EDX) spektroskopisi gibi çeşitli tekniklerle incelenmiştir. Safran ekstresi, krosin, safranal ve bunların nano yapılarının (Nfs) antimikrobiyal, antioksidan ve katalitik aktiviteleri (peroksidaz benzeri) karşılaştırılarak çalışılmıştır. Safran ekstresi, krosin, safranal ve bunların Nfs'lerinin *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) *Candida albicans*'a (ATCC 90028) karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Safran Nfs, pH 5'te safran ekstresine göre daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir (p 0,001). Nf'ler H_2O_2 varlığında peroksidaz benzeri aktiviteleri ile fenton reaktifi gibi davrandıklarından dolayı yüksek katalitik aktivite oluşmaktadır. Katalitik aktivitedeki bu artışın antimikrobiyal etkiyi de artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca safran Nfs'nin DPPH radikaline karşı olan süpürücü etkisi artmış ve standart antioksidan olan gallik asite eşdeğer sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçlarımız bitki ekstresi bazlı Nfs teknolojisinin umut verici olduğunu ve çeşitli bilimsel ve teknik alanlarda potansiyel uygulamalar bulabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Crocus sativus*, Safran, Antimikrobiyal, Katalitik, Antioksidan, Nanoçiçek, pH

Effect of pH on Nanoflower Synthesis and Activities: Saffron, Safranal and Crocin

Abstract

Nanotechnology is evolving by making great advances in various fields. Due to the unique shapes, properties and application areas of nanoparticles, they are frequently used in the field of catalyst, medical imaging, drug delivery systems and especially in biotechnology. Recently, hybrid functional molecules formed as a result of the interaction of metal ions and organic / bio molecules have attracted great attention due to their very high advantages over their components. By using organic molecules and metal ions as inorganic parts, flower-like nano-hybrid structure synthesis has been carried out and various activities have been investigated. In this study, the effect of pH change on nano synthesis was investigated by synthesizing flower-like hybrid structures (Nanoflower(s), Nfs) containing metal ion (Cu^{+2}) for the first time from *Crocus sativus* L. (Saffron) extract, its main components, crocin and safranal. The structures of the Nfs were examined with several technique ssuch as Scanning Electron Microscopy (SEM), Fourier transform infrared spectrometry (FT-IR) and Energy-Dispersive X-ray (EDX) spectroscopy. Antimicrobial, antioxidant and catalytic activities (similar to peroxidase) of Saffron extract, crosin, safranal with their Nfs have been comparatively studied. Also, total phenol content of saffron extract was calculated as gallic acid equivalents (GAE) using by Folincioalceu method. The antimicrobial effect of saffron extract, safranal, crocin and their Nfs were studied against *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) *Candida albicans* (ATCC 90028). Saffron Nfs was detected more antimicrobial activity from saffron extract at pH 5 (p 0,001). It is thought that antimicrobial activity is increased result of ocured the high catalytic activity because of Nfs act as Fenton reagent with their peroxidase-like activities in the presence of H_2O_2 . In addition, the scavenging effect of saffron Nfs against DPPH radical was increased and equivalent results were obtained in gallic acid, which is the standard antioxidant. Our results have shown that plant extract-based Nfs technology is promising and can find potential applications in a variety of scientific and technical fields.

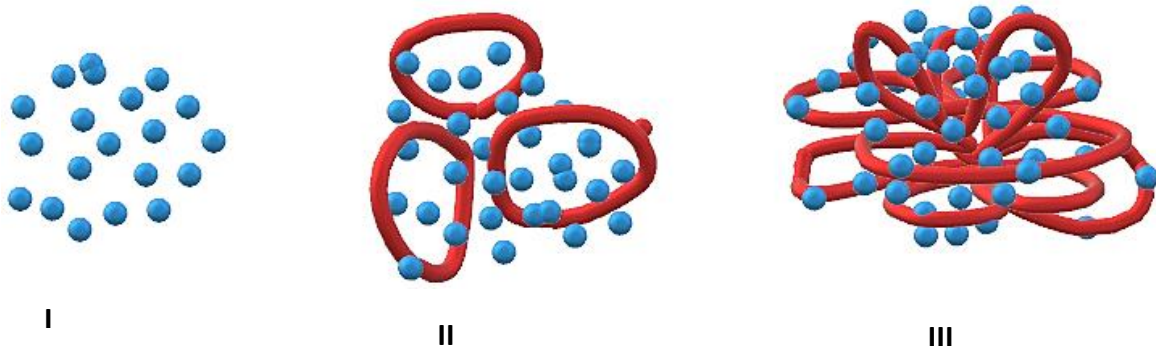
Keywords: *Crocus sativus*, Saffron, Antimicrobial, Catalytic, Antioxidant, Nanoflower, pH

1. Giriş

Modern tıpta hızla gelişen tanı ve tedavi uygulamaları ile birlikte enfeksiyon hastalıkları günümüzde büyük morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Olası bir enfeksiyon gelişimine ya da bakteriyel dirence karşı alternatif çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır (WebsterandSeil, 2012; Ocoy et al. 2017). Bu kapsamda bitkisel ekstrelelere ve bitkisel tabanlı nanoteknolojik çalışmalara ağırlık verilmiştir (Ahmed et al.,2016; Sharma et al., 2018). Nanoteknoloji çeşitli alanlarda büyük gelişmeler sağlayarak ilerlemektedir. Özellikle de nanopartiküllerin benzersiz şekilleri, özellikleri ve uygulama alanları itibariyle katalizör, tıbbi görüntüleme, ilaç taşıyıcı sistemleri ve özellikle de biyoteknoloji alanında sıkça kullanılmaktadır. Son on yılda, tıp ve endüstride farklı uygulamalara sahip bitkilerin kullanımı dünyada giderek daha fazla büyümektedir. Örneğin nanopartiküllerin sentezinde birçok çevre dostu yöntem kullanılmıştır(Ahmed et al.,2016; Balayssac et al. 2012). Son zamanlarda ise metal iyonları ve organik/biyo moleküllerin etkileşimi sonucu oluşan hibrit fonksiyonel moleküller kendini oluşturan bileşenlerine göre gösterdikleri çok yüksek avantajlardan dolayı büyük ilgi çekmiştir. Organik moleküllerin ve inorganik kısım olarak metal iyonlarını kullanılmasıyla çiçek benzeri nanohibrit yapı (NFs) sentezlenmesi gerçekleştirilmiş ve çeşitli aktiviteleri incelenmiştir. Bu yeni nesil çiçek benzeri nanohibrit yapı sistemi bir organik ve bir inorganik bileşenlerden oluşmuştur. Organik-inorganik çiçek benzeri nanohibrit yapılar ilk kez Dr. Zare ve arkadaşları tarafından protein ve enzim moleküllerinin fosfat tamponu içerisinde bakır (II) (Cu^{+2}) iyonları koordinasyonu ile elde edilmiştir(Ge et al. 2012).Bu çalışmalara ek olarak sadece protein ve enzim molekülleri değil, amin ($-\text{NH}_2$), polihidroksil veya karboksil grubu ($-\text{COOH}$) gibi fonksiyonel grubu taşıyan aminoasit, peptid ve bitki standart molekülleri ile de organik/inorganik nanohibrit yapı sentezlenmesi başarılı bir şekilde gösterilmiştir (Baldemir et al. 2017; Baldemir et al. 2018).

Çalışma materyalimiz olan *Crocus sativus* Linn İridaceae familyasına ait “safran” olarak bilinen bir çiçekli bitkidir. Safran antik çağlardan itibaren birçok hastalığın tedavisinde kullanılan, tıbbi ve ticari değeri yüksek olan bir bitki türüdür. Yaygın olarak çeşitli yiyeceklerde tatlandırıcı baharat olarak ve kozmetik ürünlerinde renklendirici olarak kullanımı vardır. Bu bitkinin drog olarak sadece stigmalarını kullanılması ve yetiştirilmesi zor bir bitki türü olduğu için dünyanın en pahalı baharatları arasında yer almaktadır. Safran 150'den fazla uçucu, uçucu olmayan ve aromatik bileşenler içerir. Bunlar lipofilik ve hidrofilik karbonhidratlar, proteinler, amino asitler, mineraller, musilaj, vitaminler (özellikle riboflavin ve tiamin), monoterenler, aldehitler, antosiyaninler, flavonoidler ve nişasta olarak sıralanır (Abdullaev, 2002; Bhargava, 2011). Safran ekstresinde kuru ağırlığın yaklaşık olarak %20'si karbonhidratlardan oluşur ve bu karbonhidratlar indirgeyici özelliğe sahiptir. Tüm bu bileşikler arasında safranın terapötik önemini ortaya koyan biyoaktif bileşenler de yer alır. Bunlar; krosin, safranal ve pikrokrosindir. Krosin yoğun renkten, safranal kokudan, pikrokrosin ise acı tattan sorumludur (Ebrahim-Habibi et al. 2010; Ghorbani et al. 2017). Safran içerdiği aktif bileşenlerden dolayı birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bunlardan bazıları, Antinositif Etki (HosseinzadehandKhosravan, 2002); Antidepresif Etki (Noorbala et al. 2005); Antiartritik Etki (Ding et al. 2013); Afrodisyak Etki (HosseinzadehandKhosravan, 2002); Antikonvulsif Etki (HosseinzadehandSadeghnia, 2007); Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerine Etki (Ebrahim -Habibi et al. 2010); Hipolipidemik Etki (He et al. 2007); Antioksidan Etki (Ghadroost et al. 2001); Kanser Kemopreventif, Antitümör, Antikanserojenik ve Antigenotoksik Etki (Abdullaev, 2002)'dir.

Bu çalışmada kimyasal içerik ve biyolojik aktivite bakımından şimdiye kadar üzerinde birçok bilimsel çalışma yapılmış olan Safran ekstresi ve içerdiği ana bileşenlerinden olan krosin ve safranalden ilk kez metaliyonu (Cu^{+2}) içeren çiçek şekilli hibrit yapılar (NFs) sentezlenerek sentez üzerine pH değişiminin etkisi incelenmiştir. Antibakteriyal, antifungal, antioksidan ve katalitik aktiviteleri (peroksidaz benzeri) incelenmiştir. Sentezlenen nanoyapılar safranekstresi ve standartlar ile karşılaştırılarak aktivite artışı gösterilmiştir. NFs yapısı üç aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşama çekirdeklenme aşamasıdır. Öncelikle birincil bakır fosfat kristalleri oluşur (Fig-1.a) Bu aşamada Cu^{+2} iyonları ile safran ekstresi ve bileşenlerinin yapısında bulunan karboksil veya hidroksil grubu ile koordine kovalent bağ oluştururlar. Oluşan bu kompleks birincil kristallerin çekirdeklenmesi için alan sağlar (Şekil 1-I). İkinci aşama yapraklanma aşamasıdır. İkinci aşamada ise safran ekstresi ve bileşenleriyle birincil bakır fosfat kristalleri iri agregatlar meydana getirir. Bakır fosfat kristallerinin büyümesinin kinetik olarak kontrolü, agregatların yüzeyindeki bakır bağlayıcı bölgelerden kaynaklanır ki bu da ayrı ayrı yaprakların oluşmasına olanak sağlar. Ve birincil kristaller büyümeye başladıkça safran ekstresive bileşenleri yapı içerisine enkapsüle olmaya başlar (Şekil 1-II). Üçüncü aşama büyümenin tamamlandığı aşamadır. Son aşamada ise oluşan yapı çiçek benzeri bir görüntü alır (Şekil 1-III). Oluşan bu yapı tek dağılımlı, gözenekli ve yüksek yüzey/hacim oranına sahip olan NFs yapılarıdır (Fig-1b).



Şekil 2.Çiçek Benzeri HibritNano Yapı Oluşum Mekanizması

2. Metaryal ve Metod

2.1 Safran ekstresinin hazırlanması

Safran stigmaları Karabük-Safranbolu'dan bir üreticiden satın alınmıştır. 1 g safran stigması 100 mL %70 etanol ile bir gün boyunca oda sıcaklığında 1 gün boyunca manyetik karıştırıcı üzerinde 100 rpm dönme hızında maserasyona bırakılmıştır (Ghardoost et al. 2011; Lee et al. 2015). Maserasyon sonrası Whatmanno 1 filtre kâğıdı ile süzölmüştür. Evaporatör ile ortamdan çözücü uzaklaştırılmıştır. Daha sonra sterildistile su ile çözümlenerek -80 derecede dondurulduktan sonra liyofilize edilerek kurutulmuştur.

2.2 SE-Cu⁺² organik-inorganik hibritnano yapıların sentezi

İlk olarak 120 mM Cu (SO₄) stok çözeltisi saf su içerisinde hazırlanır. 0.02 mg/ml bitki ekstresi veya flavanoidleri içeren fosfat tamponuna (PBS) (10 mM, pH: 7.4) belli hacimde CuSO₄ çözeltisi eklenir ve karışım hızla 30 saniye civarında karıştırılır (son karışım içindeki Cu²⁺ konsantrasyonu 0.8 mM olmalıdır). Daha sonra karışıma müdahale etmeksizin 72 saat inkübasyon bırakılır. Daha sonra, karışım santrifüj edilerek reaksiyon durdurulur ve elde edilen mavi renkli ya da renkli çökelek NFs kurutulularak karakterize edilir (Ge et al. 2012; Baldemir et al. 2017). Bu yöntemle 5; 7.4; 9 olarak 3 farklı pH aralığında Cu(SO₄) kullanılarak sentezler yapılmıştır.

2.3 SE-Cu⁺² organik-inorganik hibritnano yapıların karakterizasyonu

NFs yapıların morfolojisi taramalı elektron mikroskopu (SEM, ZEIS LEVO LS10) ile karakterize edilecektir. NFs'nin X-ışını kırınım (XRD) ile kristal yapıları ve Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FTIR, Perkin Elmer 400 FT-IR Spectrometer Spotlight 400 Imaging System) ile kimyasal yapıları açığa çıkarılmıştır. FTIR spektroskopisi ile bileşenlerin yapısal grupları hakkında bilgi edinerek NFs'lerin potansiyel etkileşimleri karakterize edilmiştir.

2.4 SE-Cu⁺² organik-inorganik hibritnano yapıların katalitik aktivitesi

Hibritnano yapı aktivite ölçümü, Somtürk ve ark. (2015) yöntemi modifiye edilerek uygulanmıştır. Yöntem H₂O₂ tarafından guaiakol substratın yükseltgenmesi ile oluşan bileşiğin (3,3'-dimetoksi-4,4'-bifenokinon) meydana getirdiği absorbans artışının 470 nm de takip edilmesi esasına dayanmaktadır. Reaksiyon enzim çözeltisinin ortama eklenmesiyle başlar ve 3 dakika süreyle her 1 dakikada bir olmak üzere oda sıcaklığında 470 nm'de absorbans artışı spektrofotometre ile 1 cm ışık yoluna sahip küvet kullanılarak izlenmiştir (Somtürk et al. 2015).

2.5 SE-Cu⁺² organik-inorganik hibritnano yapıların antioksidan aktivitesinin belirlenmesi

Çalışmamızda NFs'lerin antioksidan aktivitesini saptamak ve NFs'leri oluşturan bileşenlerine göre karşılaştırma yapmak için DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) yöntemi uygulanmıştır (Brand-Williams et al. 1995). Bu yöntemde; belirli oranda safran ekstreleri ve çiçek benzeri hibritnano yapılar DPPH çözeltisi içerisine eklenir ve karanlıkta 2 saat boyunca inkübe edildi. Daha sonra DPPH çözeltisindeki renk değişimi ve 595 nm'de absorbans ölçümleri değerlendirildi. Deneyler üç tekrarlı olarak yapıldı ve ortalama değerler verildi.

2.6 Antimikrobiyal aktivite

Antimikrobiyal aktivite sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines (CLSI ;2080-CLSI 2012) kriterlerine göre çalışıldı. Suşlar -80°C' den alınarak tekrar canlandırılmak üzere bakteri suşları Luria-Bertani (LB) kültür ortamı içinde, fungus ise yeast extract sıvı

besiyerine 37°C de bir gece çalkalayıcı inkübatörde inkübe edildi. Yaklaşık 2-3 koloni steril serum fizyolojik içerisinde homojeize edildi ve densitometre ile 0.5 McFarland olarak ayarlandı.

Tüm numunelerden 500-1000ve 2000 µg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Her bir kuyucuğa numuneler ve eşit oranda besiyeri eklendi. Mikroplaytler ELISA okuyucuya yerleştirildi. Bakteriler 24 saat boyunca funguslar 48 boyunca 590 nm’de değerlendirildi. İnkübe edilen playtlerde üremeyi inhibe eden en düşük numune konsantrasyonu MİK olarak belirtildi. Aynı zamanda inhibisyon yüzdesi hesaplandı.

3. Bulgular

Safran stigmalarının %70 etanol ekstresi, krosin ve safranalden NFs yapıları farklı pH ortamı sağlayan (5; 7.4; 9) PBS tamponu içerisinde başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Fig-1).NFs yapısının peroksit benzeri reaksiyon mekanizmasını ve antimikrobiyal etkisi ve bu etkinin altında yatan mekanizma açığa çıkarıldı. Farklı konsantrasyon ve pHnanoçiçek oluşum üzerine etkisi gösterildi. Oluşan NFs yapının artan antioksidan aktivitesini safran ekstresinin antioksidan aktivitesiyle karşılaştırarak gösterildi.

3.1 Nanoçiçek sentezi ve Karakterizasyonu

NFs sentezi Cu^{+} iyonları kullanılarak pH 5;7.4 ve 9 PBS ortamında 0,02 mg/mL olacak şekilde safran ekstresi, krosin ve safranal kullanarak sentezlenmiştir (Fig-1, Fig.-2)

3.1.1 HibritNano Yapıların Karakterizasyonu

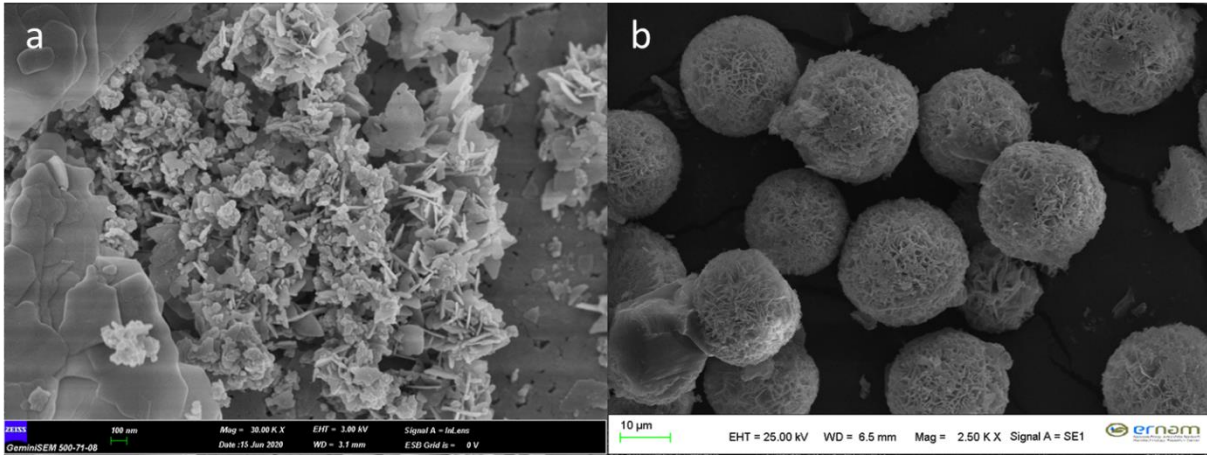


Figure-1. (a) Bakır Fosfat Kristallerinin ve (b) Safran NF’lerin SEM görüntüleri

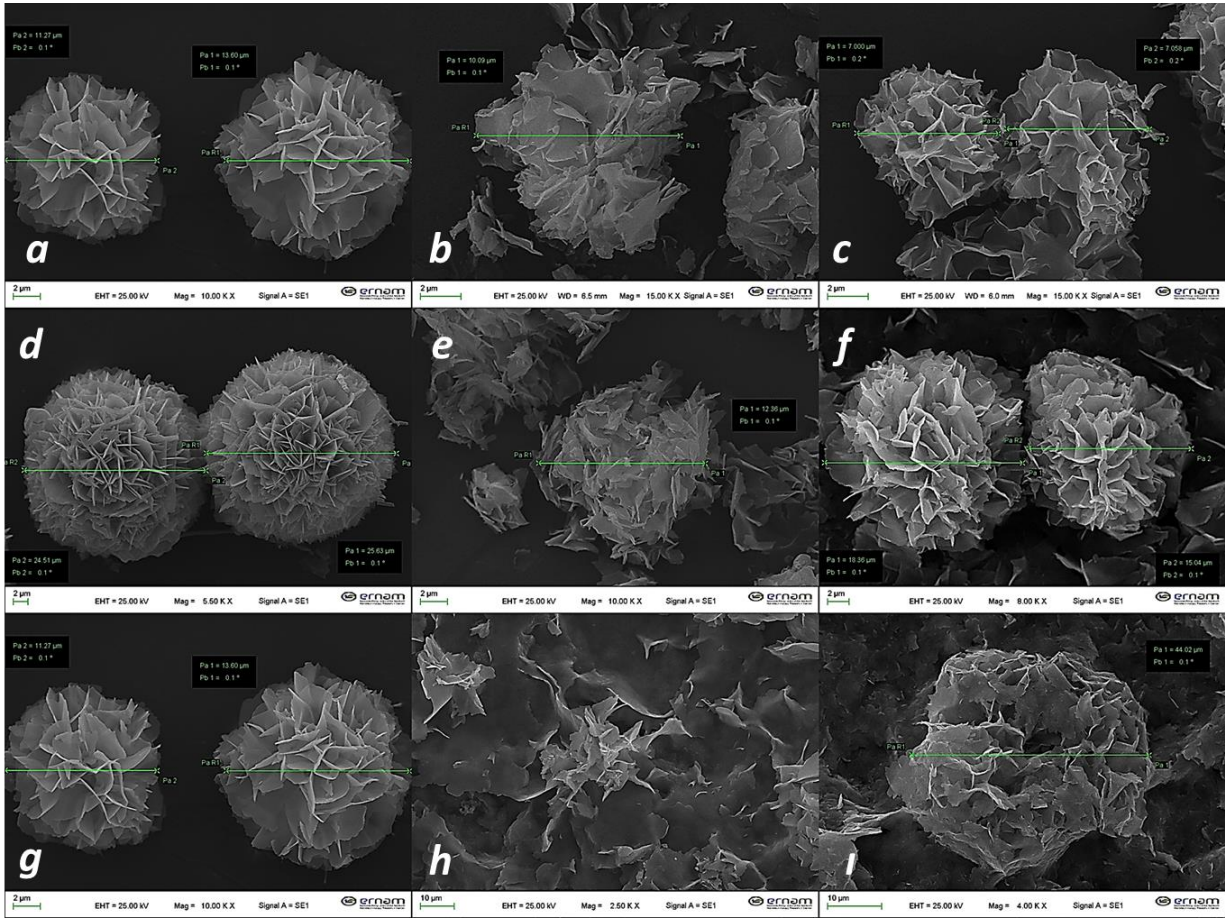


Figure-2 (a) pH:5 PBS, 0.02 mg/mL Safran ekstresi, 0.08mM Cu(SO₄)₂; (b)pH:7.4 PBS, 0.02 mg/mL Safran ekstresi, 0.08mM Cu(SO₄)₂; (c) pH:9 PBS, 0.02 mg/mL Safran ekstresi, 0.08mM Cu(SO₄)₂; (d) pH:5 PBS, 0,02 mg/mLKrosin, 0.08mM Cu(SO₄)₂; (e)pH:7.4 PBS, 0,02 mg/mLKrosin, 0.08mM Cu(SO₄)₂; (f)pH: 9 PBS, 0,02 mg/mLKrosin, 0.08mM Cu(SO₄)₂; (g)pH: 5, 0,02 mg/mLsafranal, 0.08mM Cu (SO₄)₂ ; (h) pH: 7.4 , 0,02 mg/mLsafranal, 0.08mM Cu (SO₄)₂ ; (i) pH: 9, 0,02 mg/mLsafranal, 0.08mM Cu (SO₄)₂

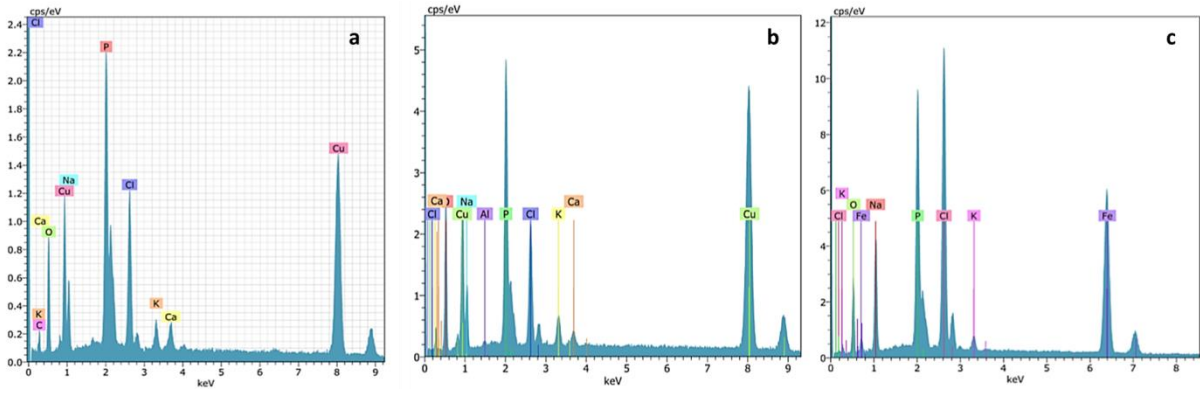


Figure-3. pH5’de sentezlenen NFs’lerin EDX analizi (a)Safran NFs,(b)KrosinNFs, (c) SafranalNFs

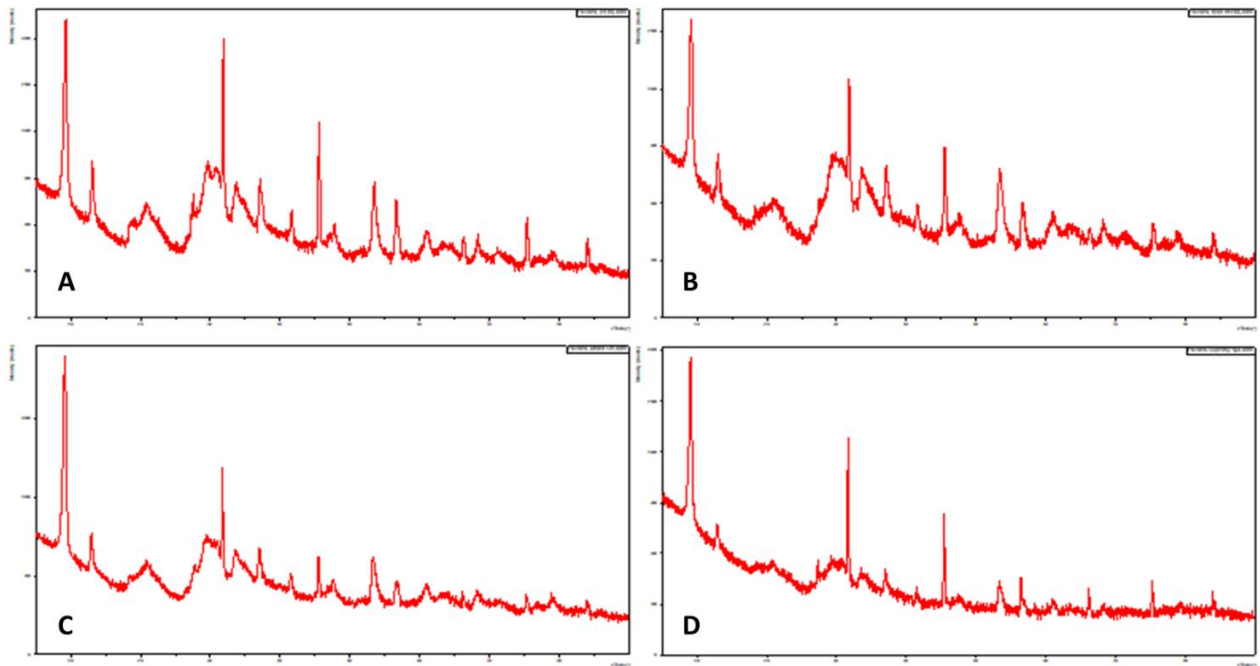


Figure-4. NFs’lerinXRD analizi; (A) Safran NFs, (B) KrosinNFs, (C) SafranalNFs, (D) Cu(PO)₄ kristalleri

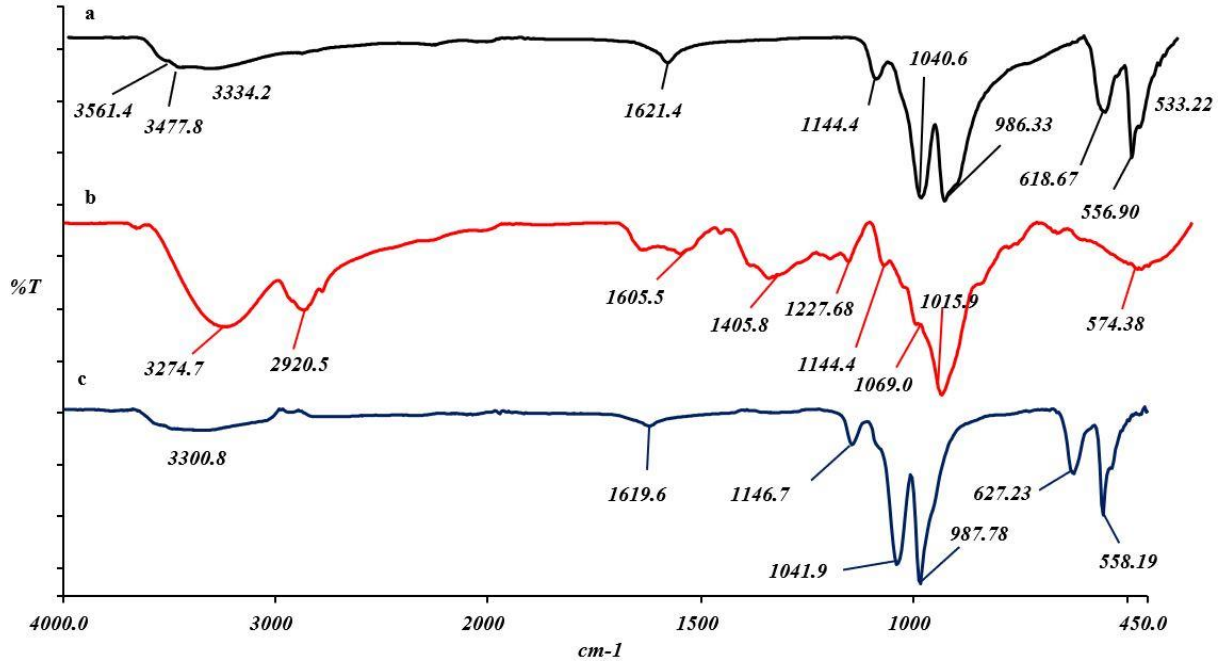


Figure-5.FT-IR analizi Sonuçları; (a) $Cu(PO)_4$ kristalleri, (b) Safran Ekstresi, (c) Safran NFs

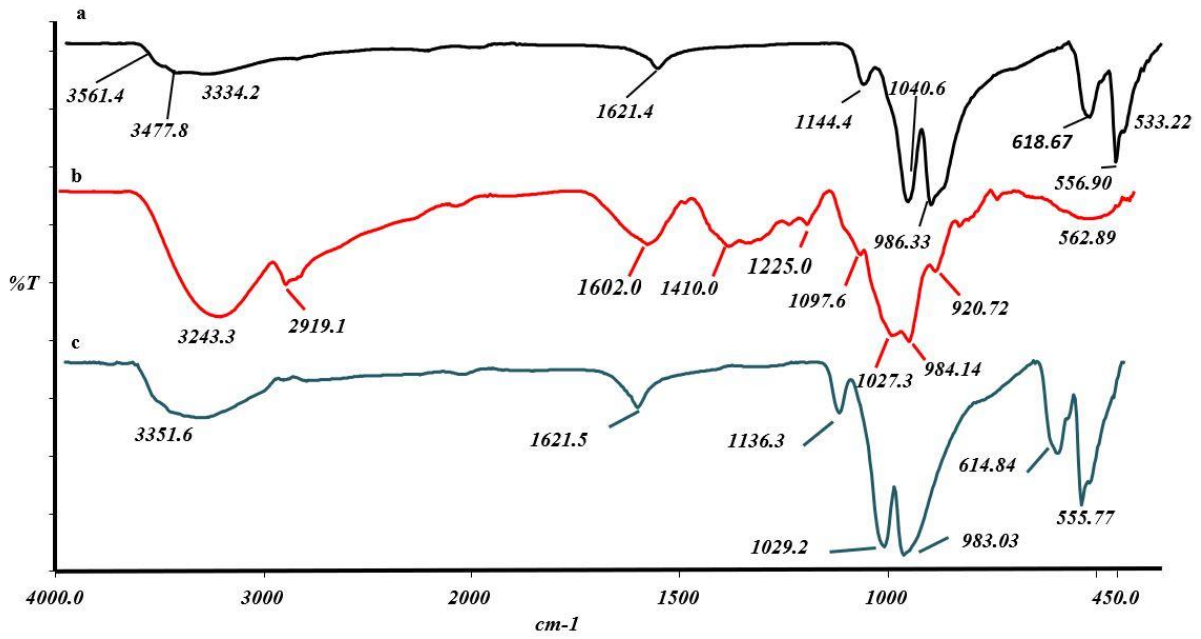


Figure-6. FT-IR analiz sonuçları; (a) $Cu(PO)_4$ Kristalleri, (b) Krosin, (c) KrosinNFs

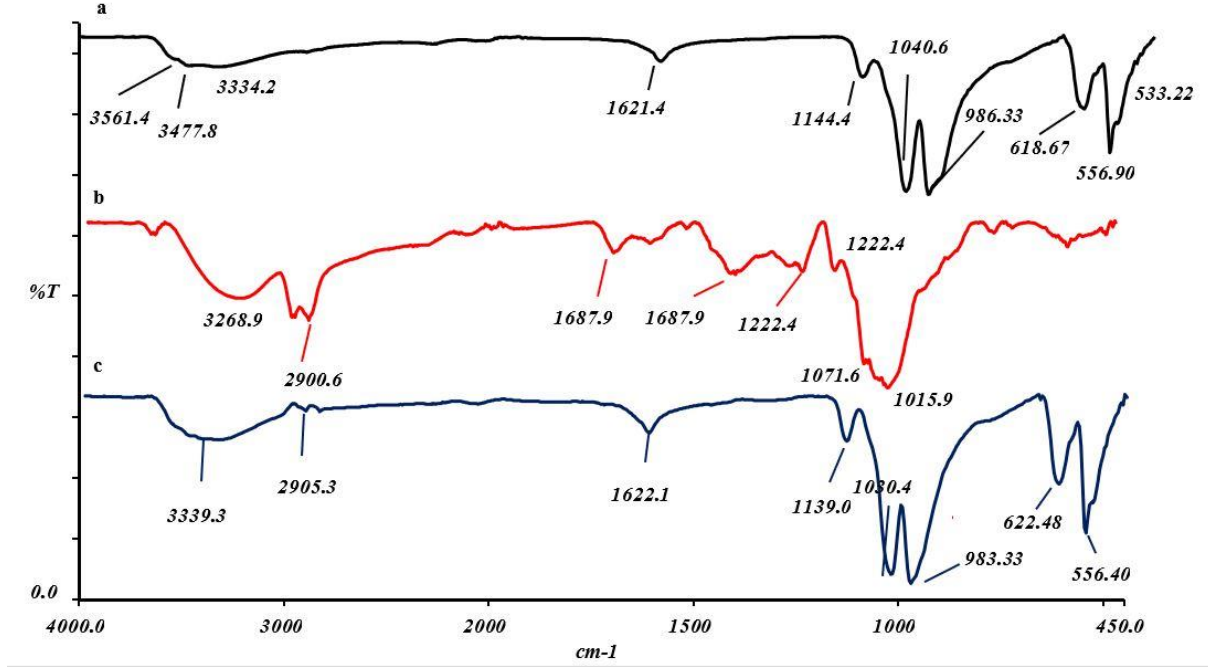


Figure-7. FT-IR analizi Sonuçları; (a) Cu(PO)₄ kristalleri, (b) Safranal, (c) SafranalNFs

3.2. Hibrit Nano Yapıların Fenton Benzeri Katalitik Aktivitesi

Safran, krosin ve safranaldeNFs’lerde orta derecede peroksidaz benzeri bir katalitik aktivite artışı gözlenmemiştir. Bu çalışmada farklı pH’larda (pH 5; 7 ve 9) safran, safranal ve krosin Nfs’lerin katalitik aktiviteleri araştırılmıştır.

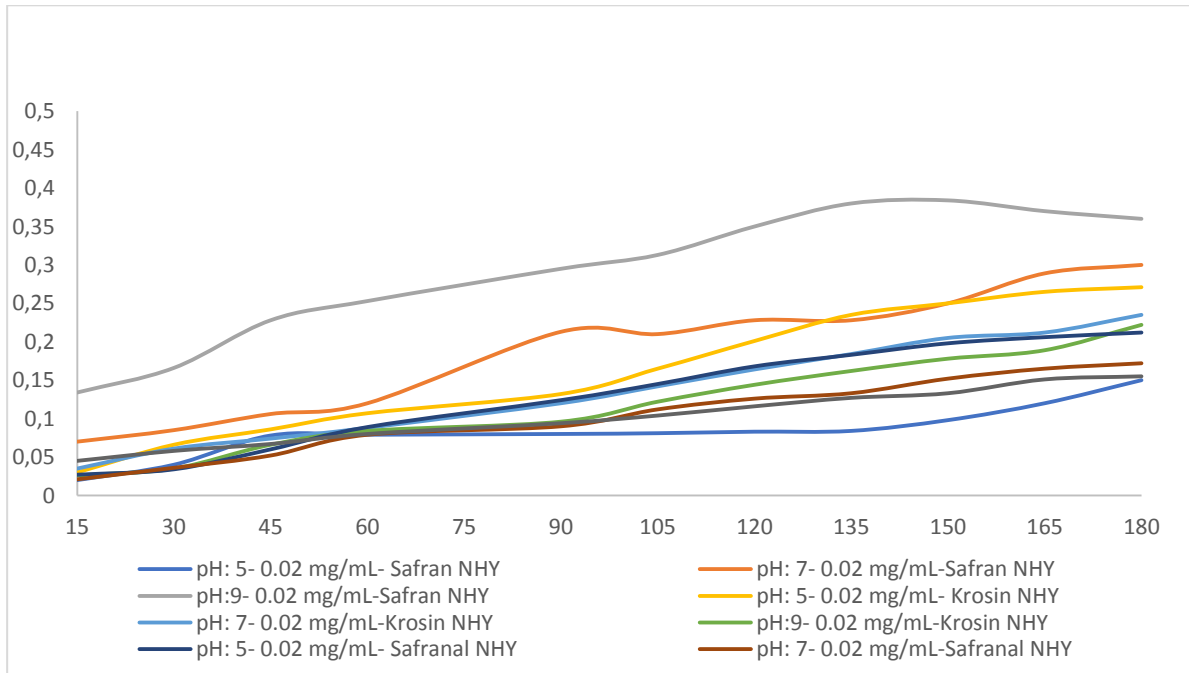


Figure-8. Farklı pH’larda (5,7 ve 9) 0,002 mg/mL Safran NFs’lerin Katalitik Aktivitesi

3.3 Hibrit Nano Yapıların Toplam Fenol İçeriğinin Saptanması ve Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi

Tablo 1.Safran Ekstresi ve Safran NFsDPPH Radikalinin Süpürücü Etkisi

Maddeler	ug/mL	% İnhibisyon
Gallik Asit	1000	%96,6 ± 0,78
Safran Ekstresi (%70 Etanol)	1000	%34,69 ± 1,32
Safran NHY pH:9	1000	%80 ± 1,2
Safran NHY pH:7,4	1000	%77,04 ± 1,17
Safran NHY pH:5	1000	%55,04±1,32

3.4 Hibrit Nano Yapıların Antimikrobiyal Aktiviteleri

Safran, krosin, safrana INFs,krosinNFs ve safran NFsolmak üzere 6 adet numunenin *Escherichiacoli*ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923ve *Candidaalbicans* ATCC 10231 üzerindeki minimum inhibitör konsantrasyonları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı ve yüzde inhibisyon değerleri hesaplandı ayrıca spektrofotometrik olarak ölçülerek logaritmik büyüme eğrilerinde gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda kullanılan yapıların birbiri ile olan ilişkisini ve etkinliğini gösterebilmek amacıyla Student's t-test uygulanmıştır.

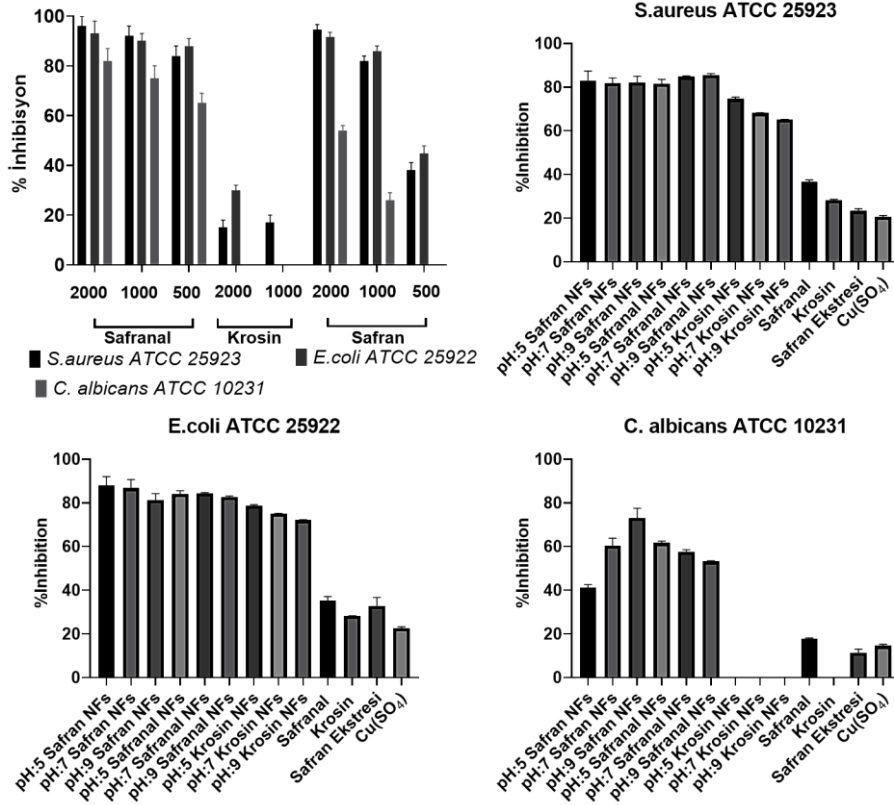


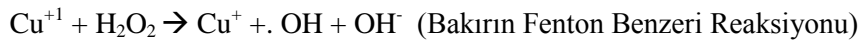
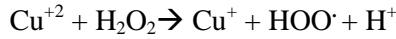
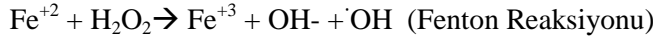
Figure-9. Elde edilen NFs'lerin ve bileşenlerinin antimikrobiyal etkilerinin karşılaştırmalı incelenmesi

4. Sonuç

NFs sentezinin temel mekanizması Cu^+ iyonları organik moleküllerdeki amin yapısıyla kondanse olarak gerçekleşmektedir. Yapılan bu çalışma da ise hidroksil iyonları ve karboksil iyonları ile Cu^{+2} kondanse olarak NFs sentezi gerçekleşmiştir (Fig-1, Fig-2) NFs'lerin içerdiği $(\text{PO})_4^{-3}$ gruplarının gözlemlenmesi için $\text{Cu}(\text{PO})_4$ yapısının FTIR analizi yapılmıştır. Primer fosfat kristallerinin titreşim bantlarındaki eğilme 1040 cm^{-1} bükülme $556,9 \text{ cm}^{-1}$ olarak gözlenmiştir (Fig5-b, Fig-6b ve Fig-7b). Safran, safranlal ve krosin NFs'lerin içerdiği $(\text{PO})_4^{-3}$ gruplarının titreşim bantlarındaki eğilme-bükülme sırasıyla $1040-556,9 \text{ cm}^{-1}$, $1029-555$ ve $1030-556$ olarak gözlenmiştir. Bu durum NF yapısına $(\text{PO})_4^{-3}$ gruplarının entegre olduğunu göstermektedir. Safranin FTIR spektrumunda (Fig-5) majör bileşen olan krosinin polien zincirine ait $1605,5$ ve 1144 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}-\text{C}$ gerilme titreşimleri görüldü (Fig-5b) (Burgio ve Clark 2001). Bu gerilme titreşimleri safran NFs'de kaymıştır (Fig-5c). 1069 cm^{-1} 'de bulunan bant, $\text{C}-\text{C}$ bükülmesiyle CH_3 grubunun tekrarlı yapılarını göstermektedir ve bu bant Safran NFs'de kaybolmuştur (Fig-5c). Safran numuneleri için $\text{C}-\text{H}$ bükülmesine karşılık gelen bir başka bant $1227,68 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlendi ve Safran örneklerinde, $3274,7 \text{ cm}^{-1}$ 'de bulunan bant, $-\text{OH}$ gruplarının gerilme titreşimine aittir (Fig-5b). $2920,5$ ve 2850 cm^{-1} 'deki bantlar, metilen asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri gözlemlendi ve bu bantlar Safran NFs'de $3300,8$ olarak değişmiştir (Fig-5c) Krosinin FTIR spektrumları (Fig-6b), karbonil grubuna ($\text{C}=\text{O}$) karşılık gelen 1602 cm^{-1} 'de absorpsiyon bantlarına sahipti ve asit veya ester gruplarının gerilme titreşimi 1225 cm^{-1} 'de ortaya çıktı. Krosine bağlı OH , C , O ve şeker gruplarına 3243 ve 1027 cm^{-1} 'de iki güçlü pik gözlemlendi. 1027 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$ germe) civarında bantların varlığı sakarit yapısıyla ilişkilidir. NFs oluşumundan sonra (Fig-6c) bu bantların değiştiği gözlemlenmiştir. Safranlal FTIR spektrumunda (Fig-7), aldehit ($\text{C}=\text{O}$) grubu $1687,11 \text{ cm}^{-1}$ pikinde gözlemlendi. Safranlal NF oluşumundan sonra bu pik kaybolarak 1622 'de yeni bir pik meydana gelmiştir. Tüm bu veriler göz önüne alındığında NF oluşumunda hidroksil, karbonil ve aldehit gruplarından faydalandığı düşünülmektedir.

Sentezlenen NFs'lerin yapısındaki bakır fosfat kristallerinin varlığını göstermek amacıyla XRD analizi yapılmıştır (Fig-4) ve standart $\text{Cu}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (jcpds kart no 00-022-0548) ile benzer bir desen elde edildi. Elde edilen fosfat kristallerinin XDR spektrumu NF yapılarının spektrumu içerisinde de gözlenmiştir (Fig-4d).

Katalitik aktivite Nfs'lerin yapısındaki bakır sülfattan kaynaklı bakırın hidrojen peroksit (H_2O_2) ile birleşince oluşturduğu peroksidaz benzeri aktiviteden kaynaklanmaktadır. Nfs'ler oluşan mekanizma ile H_2O_2 varlığında peroksidaz benzeri aktiviteleri ile Fenton reaktifi gibi davrandıkları için bu şekilde yüksek katalitik aktiviteden dolayı antimikrobiyal aktivitenin yükseldiği düşünülmektedir.



Safran ekstresi içeriğindeki negatif yüklü gruplardan dolayı NFs'ler ile kıyaslandığında çok daha düşük oranda katalitik aktivite göstermiştir. Negatif yüklü gruplar, Fenton benzeri reaksiyona bağlı olarak NFs'lerde Cu^{+1} iyonları üreterek substratı okside edebilir.

Gallik asit standardını kullanan DPPH süpürme etkisi, safran ekstresi ile karşılaştırıldığında safran özünden daha yüksek aktivite gösterdi. Safran ekstresi ve NFs yapılarının ortalamaları arasındaki fark, tek yönlü Anova testi kullanılarak hesaplandı ($p < 0,001$).

Antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde *Staphylococcus aureus*'a karşı safran NFs'lerin pH ayarımında fark olmadığı gösterilmiştir. Safran ekstresi ve Safran NFs karşılaştırıldığında pH 5'te yüksek antimikrobiyal aktivite tespit edildi. pH 5'te safran NFs safranal NFs ve krosinden NFs'den daha yüksek aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte pH 5 safran NFs safranal NFs'ler ve krosin NFs'ler arasında anlamlı bir fark görülmedi. Standart maddelerden safranal NF krosin NF'ye göre daha yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdi. *Escherichia coli*'ye karşı safranal safran ekstresine göre daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olsa da safran NFs safranal NFs'ye göre daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Candida albicans'a karşı Safran NFs en yüksek antifungal aktivite gösterdi. Krosin antifungal aktivite göstermediği gibi Krosin NFs'lerde bütün pH aralıklarında herhangi bir antifungal aktivite göstermemiştir.

5. Kaynaklar

Abdullaev FI. Cancer Chemopreventive and Tumoricidal Properties of Saffron (*Crocus sativus* L.). *Exp Biol Med*. 2002;227(1):20-25. doi:10.1177/153537020222700104

Ahmed S, Ahmad M, Swami BL, Ikram S. A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: A green expertise. *J Adv Res*. 2016;7(1):17-28. doi:10.1016/j.jare.2015.02.007

Balayssac S, Trefi S, Gilard V, Malet-Martino M, Martino R, Delsuc M-A. 2D and 3D DOSY 1H NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: Application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction. *J Pharm Biomed Anal*. 2009;50(4):602-612. doi:10.1016/j.jpba.2008.10.034

Baldemir A, Karaman Ü, Yusufbeyoğlu S, et al. *Laurocerasus officinalis* Roemer (Taflan) MeyveEkstrelelerinden Nanoçiçek Sentezi ile Akantamoebisidal Aktivitenin Arttırılmasında Yeni Bir Strateji. *Mikrobiyol Bul.* 2018;52(1):56-71. doi:10.5578/mb.66400

Baldemir A, Köse NB, Ildız N, et al. Synthesis and characterization of green tea (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) extract and its major components-based nanoflowers: a new strategy to enhance antimicrobial activity. *RSC Adv.* 2017;7(70):44303-44308. doi:10.1039/c7ra07618e

Bhargava, V. Medicinal uses and pharmacological properties of *Crocus sativus* Linn (Saffron). *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011; 3, 22-26.

Brand-Williams W, Cuvelier M, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food Sci Technol.* 1995;28(1):25-30. doi:10.1016/s0023-6438(95)80008-5

Ding Q, Zhong H, Qi Y, et al. Anti-arthritis effects of crocin in interleukin-1 β -treated articular chondrocytes and cartilage in a rabbit osteoarthritic model. *Inflamm Res.* 2012;62(1):17-25. doi:10.1007/s00011-012-0546-3

Ebrahim-Habibi M-B, Amininasab M, Ebrahim-Habibi A, Sabbaghian M, Nemat-Gorgani M. Fibrillation of α -lactalbumin: Effect of crocin and safranal, two natural small molecules from *Crocus sativus*. *Biopolymers.* 2010;93(10):854-865. doi:10.1002/bip.21477

Ge J, Lei J, Zare RN. Protein-inorganic hybrid nanoflowers. *Nat Nanotechnol.* 2012;7(7):428-432. doi:10.1038/nnano.2012.80

Ghadroost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011;667(1-3):222-229. doi:10.1016/j.ejphar.2011.05.012

Ghorbani R, Koocheki A. Sustainable Cultivation of Saffron in Iran. *Sustain Agric Rev.* 2017:169-203. doi:10.1007/978-3-319-58679-3_6

He S-Y, Qian Z-Y, Wen N, Tang F-T, Xu G-L, Zhou C-H. Influence of Crocetin on experimental atherosclerosis in hyperlipidemic-diet quails. *Eur J Pharmacol.* 2007;554(2-3):191-195. doi:10.1016/j.ejphar.2006.09.071

Hosseinzadeh H, Sadeghnia H. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: Involvement of GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine.* 2007;14(4):256-262. doi:10.1016/j.phymed.2006.03.007

Hosseinzadeh H, Talebzadeh F. Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia.* 2005;76(7-8):722-724. doi:10.1016/j.fitote.2005.07.008

Lee FY, Htar TT, Akowuah GA. ATR-FTIR and Spectrometric Methods for the Assay of Crocin in Commercial Saffron Spices (*Crocus sativus* L.). *Int J Food Prop.* 2014;18(8):1773-1783. doi:10.1080/10942912.2014.923911

Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol.* 2005;97(2):281-284. doi:10.1016/j.jep.2004.11.004

Ocsoy I, Yusufbeyoglu S, Yılmaz V, McIamre ES, Ildız N, Ülgen A. DNA aptamer functionalized gold nanostructures for molecular recognition and photothermal inactivation of methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;159:16-22. doi:10.1016/j.colsurfb.2017.07.056

Premkumar, K., Abraham, S. K., Santhiya, S. T., Ramesh, A. Inhibitory effects of aqueous crude extract of Saffron (*Crocus sativus* L.) on chemical-induced genotoxicity in mice. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003; 12(4).

Saffron (*Crocus Sativus* L.) In Italy. *Saffron.* 1999:61-68. doi:10.1201/9780203303665-11

Sharma G, Nam J-S, Sharma AR, Lee S-S. Antimicrobial Potential of Silver Nanoparticles Synthesized Using Medicinal Herb *Coptidis rhizome*. *Molecules.* 2018;23(9):2269. doi:10.3390/molecules23092269

Somturk B, Hancer M, Ocsoy I, Özdemir N. Synthesis of copper ion incorporated horseradish peroxidase-based hybrid nanoflowers for enhanced catalytic activity and stability. *Dalton Trans.* 2015;44(31):13845-13852. doi:10.1039/c5dt01250c

Webster TJ, Seil I. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. *Int J Nanomedicine.* 2012;2767. doi:10.2147/ijn.s24805

Presentation ID/Sunum No= 463

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kırktekesakalı (*Scorzonera pygmaea* Sibth.&Sm.) Bitkisinin In-Vitro Anti-Alzheimer Aktivitesi

Hasan ŞAHİN¹, Mehmet BOĞA², Aynur SARI³

¹ Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi AD, ORCID: 0000-0002-8325-8116, eczsahin@gmail.com

² Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya AD, ORCID: 0000-0003-4163-9962

³ İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi AD, ORCID: 0000-0001-8116-7053

Özet

Scorzonera L. cinsinin 50'den fazla türü Türkiye'de doğal olarak yetişmektedir. Asteraceae familyasına ait bu cinsin üyeleri dünyanın birçok bölgesinde hem gıda hem de halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada Türkiye'nin endemik bitkilerinden olan *Scorzonera pygmaea* Sibth.&Sm. türünün anti-Alzheimer aktivitesi konu edilmiştir. Bitkinin kök (SPR) ve toprak üstü (SPH) kısımlarından elde edilen etanol ekstresi artan polariteye dayalı olarak sırasıyla petrol eteri (PE), kloroform (CH), etil asetat (EA) ve n-butanol (BU) ile tüketilmiştir. Elde edilen bu ekstrelerin in-vitro asetilkolin esteraz (AChE) ve butirilkolin esteraz (BChE) enzimlerini inhibisyonları Ellman yöntemi ile araştırılmıştır. Her iki enzim için pozitif standart olarak galantamin (G) kullanılmıştır. Hem AChE hem de BChE inhibisyonunda en potent ekstre sırasıyla % 59,72 (G: % 88,21) ve % 64,10 (G: % 81,80) inhibisyon ile SPR-CH olarak bulunmuştur. Ayrıca CH ekstreleri BChE'a karşı az da olsa daha spesifik iken kalan tüm ekstrelerin daha çok AChE'a karşı daha aktif olduğu gözlenmiştir. Bunlar içinde özellikle PE ekstrelerinin bu iki enzime karşı olan afinitelerindeki fark kayda değerdir. Ayrıca bitkiden yaklaşık 5 yıl önce elde edilmiş olan aynı ekstrelerin 4-8 °C'deki stabilitelelerini test etmek için yeni hazırlanan ekstrelerle beraber eski ekstrelerin de AChE inhibisyonları ölçülmüştür. Yeni ekstrelerin aksine bunların hiçbirinin aktivite göstermediği belirlenmiştir. Bu bağlamda bitkinin kurutulmuş halde, oda sıcaklığında, nem, ısı ve ışıktan korunarak saklanması AChE inhibisyonu açısından daha uygun olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak bitki orta derecede AChE, BChE inhibitör aktivitesine sahiptir ve bu etkilerden sorumlu bileşiklerin tespit edilmesi için CH ekstreleri üzerinde ileri fitokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Scorzonera*, AChE, BChE, anti-Alzheimer

IN-VITRO ANTI-ALZHEIMER ACTIVITY OF KIRKTEKESAKALI (*Scorzonera pygmaea* Sibth.&Sm.)

ABSTRACT

More than 50 species of the genus *Scorzonera* L. grow naturally in Turkey. Members of this genus, belonging to the Asteraceae family, are used both as food and folk medicine in many regions of the world. In this study, anti-Alzheimer activity of *Scorzonera pygmaea* Sibth. & Sm., one of Turkey's endemic plant, has been subjected. Ethanol extract from root (SPR) and above ground-herba (SPH) parts of the plant were extracted with petroleum ether (PE), chloroform (CH), ethyl acetate (EA) and n-butanol (BU), respectively, based on increased polarity. In-vitro inhibition of acetylcholine esterase (AChE) and butyrylcholine esterase (BChE) enzymes of these extracts were investigated by Ellman method. Galantamine (G) was used as positive standard for both enzymes. The most potent extract in both AChE and BChE inhibition was SPR-CH with 59.72% (G: 88.21%) and 64.10% (G: 81.80%) inhibition, respectively. In addition, while the CH extracts were slightly more specific to BChE, it was observed that all the remaining extracts were more active against AChE. Among these, the differences in the affinities of the PE extracts to these two enzymes are particularly noteworthy. In addition, to test the stability of the same extracts stored at 4-8 °C, which were obtained from the plant about 5 years ago, AChE inhibition of the old extracts was measured together with the fresh prepared extracts. Unlike the fresh extracts, none of these were found to show activity. In this context, these results show that keeping the air-dried plant at room temperature by protecting from moisture, heat and light, is more suitable in terms of AChE inhibition. As a result, the plant has moderate AChE, BChE inhibitory activity and further phytochemical studies on CH extracts are needed to identify the compounds responsible for these effects.

Keywords: *Scorzonera*, AChE, BChE, anti-Alzheimer

INTRODUCTION

According to World Health Organization (WHO) approximately 50 million people worldwide have dementia, and it is predicted that this number will exceed 80 million by 2030. Although there are many types of dementia, the most common form is Alzheimer's disease (AD) and the prevalence of this disease is increasing significantly¹. AD is a neurodegenerative disorder and its etiology is associated with abnormal accumulation of some peptides such as β -amyloid plaques in nervous system². Patients with AD are mostly characterised by loss of memory and impairment in the ability of daily physical, social activities such as speaking, learning etc³. None of the hypotheses proposed for the AD's treatment provide complete eradication, as the true cause and pathophysiology of this disease are still not fully understood. However, most of the current available therapeutics are based on the fact that the patients with AD have abnormal levels of cholinesterase (ChE) enzymes and this fact forms the "cholinergic hypothesis of AD". Cholinergic markers of the patients with AD support both this hypothesis and the development of ChE inhibitors which let choline to be available in the synapses for a longer time⁴. However, there are some reports to suggest that the role of ChE in AD not to be only about regulating levels of these enzymes in synaptic cleft⁵. Despite of its limitations such as providing only symptomatic treatment and being dependent on available receptors, ChE inhibitory activity is still a current subject in the studies about AD treatment / care.

It is inevitable to search for new active substances to be used in the treatment of diseases whose number and variety are increasing day by day. The majority of these researches consist of studies on natural origin materials and their synthetic / semi-synthetic derivatives. Therefore, it is of great interest to investigate the effects of plants against diseases, which are considered to be the largest of natural resources.

One of every ten flowering plants found on earth belongs to the Asteraceae family. The Asteraceae family is the most diverse family around the world, except Antarctica, with approximately 1,600-1,700 genera, 24,000-30,000 species, and nearly all kinds of habitats from plains to high mountains⁶. The genus

Scorzonera L. belonging to family Asteraceae, tribe Cichorieae, consist about 160 species from worldwide⁷. Most of the *Scorzonera* species are consumed as a vegetable and used as traditional medicine. There are more than 50 species growing in Turkey. These species are used against hypertension, rheumatism, kidney diseases, gout, diabetes, asthma, wounds, throat infection, stomach disorders, pain, infertility in Turkish folk medicine⁸⁻¹⁰. *Scorzonera pygmaea* Sibth. & Sm. is a perennial herb with pale yellow flowers and is endemic to Turkey^{11,12}. Secondary metabolites including dihydroisocoumarins, isocoumarins, bibenzyls, phenolic acids and anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial activities of the plant were previously reported^{13,14}. This study aims to investigate the anti-Alzheimer potential of the plant via acetylcholine esterase (AChE) and butyrylcholine esterase (BChE) inhibitory activity.

MATERIAL AND METHODS

Herbal Material

Flowering *Scorzonera pygmaea* Sibth.&Sm. were collected in July 2015 from Arayit Mountain (Eskişehir) at an altitude of 1830 m where its natural habitat. ESK 18397 is its voucher specimen code which was given by Osmangazi University Herbarium. The roots (radix) and above ground parts (herba) were separately airdried in the shadow. All material were stored by protecting light, moisture and heat at room temperature after grounded.

Extraction and Sample Preparation

40 g of the roots (SPR) were macerated with approximately 300 mL of ethanol for 24 hours. This step was repeated for 5 days. The ethanol extract was concentrated by using a rotary evaporator under reduced pressure at 45 °C. This extract was dissolved with a mixture of water : methanol (1:3 – 160 mL) and transferred to a 500 mL separating funnel. This hydro alcoholic mixture was extracted by adding and shaking 40 mL of petroleum ether (PE) for 3 times. PE soluble parts were collected and concentrated by using a rotary to provide PE extract. Then this process was repeated for chloroform (CH), ethyl acetate (EA) and n-butanol (BU) respectively. Eventually SPR-PE, SPR-CH, SPR-EA and SPR-BU extracts were prepared. All above mentioned steps were repeated for the above ground-herba (SPH) parts of the plant. Similarly, SPH-PE, SPH-CH, SPH-EA and SPH-BU extracts were obtained.

All extracts were evaporated to the dryness and stored at 4-8 °C until bioactivity studies. 4000 ppm (4 mg/mL) solutions in ethanol were prepared for each extract to test the anti-Alzheimer activity. After dilution with the solutions used in the activity methods, final concentrations of the extracts and standard were 200 µg/mL.

All solvents were analytical grade (Merck).

Anticholinesterase activity

A colorimetric and very common method reported by Ellman et al. was employed with minor changes to determine the inhibition of acetylcholine esterase (AChE) and butyrylcholine esterase (BChE) enzymes¹⁵. A phosphate buffer (pH: 8) was prepared with Na₂HPO₄ (disodium hydrogen phosphate), and NaH₂PO₄ (sodium dihydrogen phosphate) (Riedel-de Haën). Enzymes acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase and their substrates acetylthiocholine iodide, butyrylthiocholine iodide were purchased from Sigma, Sigma, Applichem and Fluka respectively. 150 µL of phosphate buffer was transferred to all wells with 10 µL of 4000 ppm sample (extracts) solutions and 20 µL of enzyme solution (BChE or AChE). Plate was shaken and incubated at 25 °C for 15 minutes using a plate reader (BioTek Power Wave XS). After that 10 µL of 5,5-dithiobis (2-nitro benzoic acid) (DTNB) was added which is going to react with the final product (thiocholine) of the hydrolysis of the substrates by the enzymes. This reaction (after adding 10 µL of the either acetylthiocholine iodide or butyrylthiocholine iodide) results with yellow coloured 5-thio-2-nitrobenzoate whose absorbance was measured at 412 nm after 10 minutes. Three parallel reactions were carried out where galantamine (G) and ethanol were used as positive control and blank respectively. Results (% inhibition) were calculated according to following equation and given as mean ± standard deviation.

$$\text{Inhibition \%} = \frac{A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{blank}}} \times 100$$

RESULTS AND DISCUSSION

Amounts of PE, CH, EA, BU extracts obtained from the crude EtOH extracts of roots and above ground parts of *Scorzonera pygmaea* were given in Table 1.

Table 1: Extraction yields

	SPR (Roots)	SPH (Above ground)
EtOH	4.5 g	4.6 g
PE	487 mg	788 mg
CH	523 mg	477 mg
EA	297 mg	302 mg
BU	800 mg	828 mg

Results of anti-AChE and anti-BChE activities of the extracts were given in Table 2. Chloroform extract of the roots was the most potent extract against both AChE and BChE. However inhibitory activity of the chloroform extract of the above ground parts was not radically different from this extract for both enzymes. Compared to positive standard galantamine which is a dual, natural inhibitor of both enzymes, chloroform extracts have moderate anti-AChE and anti-BChE inhibitory potential. Secondary metabolites of this plant in terms of phenolic compounds were reported previously^{13,14}. However, these studies focused on the EA extracts as the amount of total phenolics and the antioxidant capacity of the EA extracts were higher than the other extracts. This study showed that the chloroform extracts of the plant should be investigated to evaluate the plant about AChE, BChE inhibitory activities. Studies on anti-Alzheimer activity of the genus *Scorzonera* are limited. One of the most comprehensive study subjected 27 taxa of the genus *Scorzonera* but reported no significant AChE / BChE inhibitory activity¹⁶. However, studies conducted on *S. hieracifolia*, *S. tomentosa*, *S. hispanica* and *S. papposa* are more promising and with the results of the current study encouraging to do more research on the subject¹⁷⁻²⁰.

Table 2: Results of in-vitro anti-Alzheimer activity of *Scorzonera pygmaea**

Samples	AChE	BChE
SPR-PE	30.36±0.52	NA
SPR-CH	59.72±1.35	64.10±1.22
SPR-EA	42.39±1.12	15.27±0.45
SPR-BU	32.66±0.57	21.34±0.31
SPH-PE	46.94±0.91	12.27±0.76
SPH-CH	50.47±0.54	60.49±0.73
SPH-EA	48.30±0.45	42.63±0.62
SPH-BU	33.97±0.50	22.44±0.83
Galantamine^a	88.21±0.49	81.80±0.51

*All enzyme inhibition values were given as inhibition % at 200 µg/mL

^a Standard compound for AChE and BChE

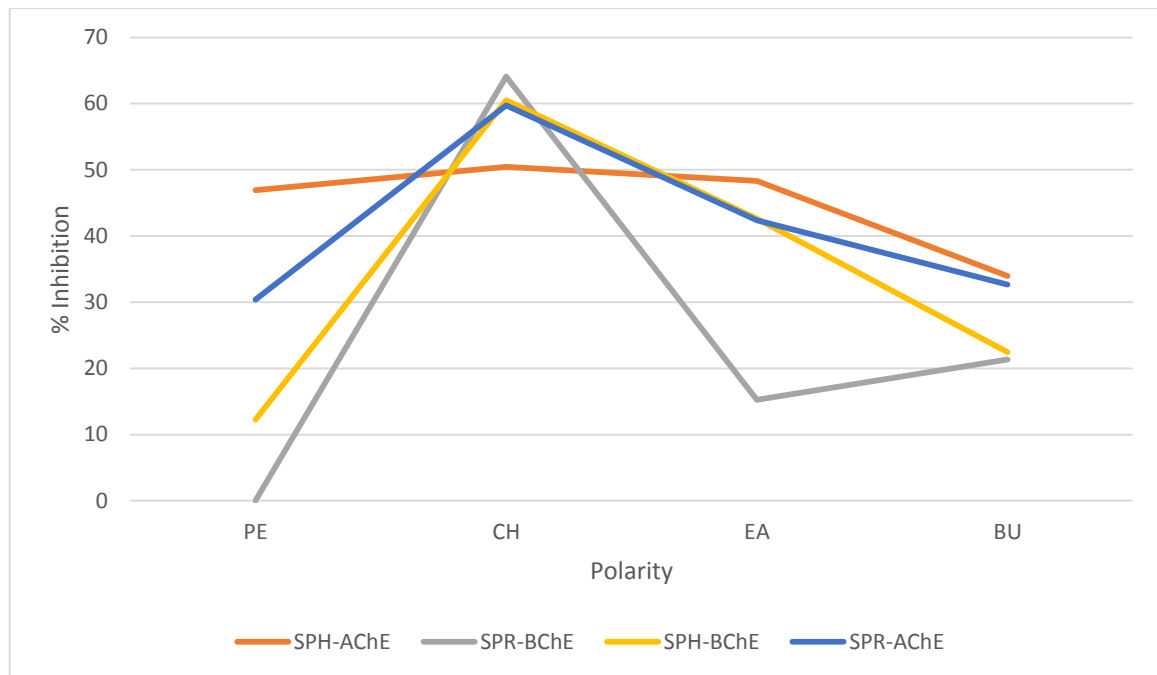
NA: Not Active

SPR: *S. pygmaea* root, SPH: *S. pygmaea* above ground parts-herba, PE: Petroleum ether, CH: Chloroform, EA: ethyl acetate, BU: butanol

Another considerable result of this study is the different selectivity of the extracts against the enzymes. PE, EA and BU extracts but particularly PE extracts were selective to AChE while CH extracts slightly preferred BChE. Both enzymes present in the brain, but AChE predominates (% 80) in healthy brain. Thus, BChE is considered to have minor function in ACh levels. However, when it comes to brain with AD, while AChE levels are unchanged or declined, BChE levels significantly rise. This fact makes researchers think that selective BChE inhibitors may provide benefits in AD treatment^{5,21-23}. In this regard, *S. pygmaea* extracts might be evaluated as a potential source for AChE selective, BChE selective and dual inhibitors.

Since extraction of the plant was made by partitioning, the changes in the inhibitory activities of the extracts by polarity were also examined (Figure 1). All extracts showed an increase in inhibitory potential (more or less) for both enzymes when shifting the polarity from petroleum ether to chloroform whereas a decrease was determined with changing the solvent to ethyl acetate from chloroform. This decrease continued with shifting the solvents to n-butanol (except SPREA in BChE inhibition). These results indicate that a solvent such as chloroform not nonpolar as much as petroleum ether and not polar as much as ethyl acetate might be appropriate to extract ideal compounds for AChE and BChE inhibitory activities.

Figure 1: The change of the inhibitory activities of the extracts by polarity



Finally, to test the stability of the same extracts stored at 4-8 °C, which were obtained from the plant about 5 years ago by the same method, AChE inhibition of the old extracts was measured together with the fresh prepared extracts. None of these old extracts were found to show any activity. This might be because of somehow deterioration of the compounds over a long period of time. In this context, these results show that keeping the air-dried plant at room temperature by protecting from moisture, heat and light, is more suitable in terms of AChE inhibition.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank to Professor Onur Koyuncu for collecting and identifying the plant material.

DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the authors.

REFERENCES

1. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*. 2021;296:100105.
2. Mucke L. Alzheimer's disease. *Nature*. 2009;461(7266):895-897.
3. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *European Journal of Neurology*. 2007;14(1):e1-e26.
4. Francis PT, Ramírez MJ, Lai MK. Neurochemical basis for symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2010;59(4):221-229.
5. Greig NH, Lahiri DK, Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. *Int Psychogeriatr*. 2002;14 Suppl 1:77-91.
6. Funk VA, Bayer RJ, Keeley S, et al. Everywhere but Antarctica Using a supertree to understand the diversity and distribution of the Compositae. *Biol Skr*. 2005;55:343-374.
7. Coşkunçelebi K, Makbul S, Gültepe M, Okur S, Güzel ME. A conspectus of *Scorzonera* s.l. in Turkey. *Turkish Journal of Botany*. 2015;39:76-87.

8. Baytop T. *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün (Therapy with medicinal plants in Turkey)*. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp; 1999.
9. Ezer N, Arısan ÖM. Folk Medicines in Merzifon (Amasya, Turkey). *Turkish Journal of Botany*. 2006;30:223-230.
10. Yeşil Y, Akalın E. Folk medicinal plants in Kürecik area (Akçadağ/Malatya Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;6(3):207-220.
11. Chamberlain DF. Scorzonera L. In: Davis PH, ed. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol V. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1975:632-657.
12. Koyuncu O, Yaylacı ÖK, Kuş G. Taxonomical Studies on Endemic *Scorzonera pygmaea* var. *pygmaea* and var. *nutans* Stat. Nov. (Asteraceae) From Turkey. *Pakistan Journal of Botany*. 2014;46(2):555-563.
13. Şahin H, Sari A, Özsoy N, Özbek Çelik B. Phenolic compounds and bioactivity of *Scorzonera pygmaea* Sibth. & Sm. aerial parts: In vitro antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activities. *İstanbul Journal of Pharmacy*. 2020;50(3).
14. Şahin H, Sarı A, Özsoy N, Özbek Çelik B, Koyuncu O. Two new phenolic compounds and some biological activities of *Scorzonera pygmaea* Sibth. & Sm. subaerial parts. *Natural Product Research*. 2020;34(5):621-628.
15. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*. 1961;7(2):88-95.
16. Şenol FS, Acıkara OB, Çitoglu GS, Orhan IE, Dall'Acqua S, Özgökçe F. Prospective neurobiological effects of the aerial and root extracts and some pure compounds of randomly selected *Scorzonera* species. *Pharm Biol*. 2014;52(7):873-882.
17. Mohammed Saleem A-S, Rana Majed J, Salam Yousef AZ, Iman Basem Q. In-vitro screening of acetylcholinesterase inhibitory activity of extracts from Palestinian indigenous flora in relation to the treatment of Alzheimer's disease. *Functional Foods in Health and Disease*. 2014;4(9):381-400.
18. Ak G, Dall'Acqua S, Sut S, et al. Chemical characterization and bio-pharmaceutical abilities of five different solvent extracts from aerial parts and roots of *Scorzonera hispanica* L. *South African Journal of Botany*. 2020;133:212-221.
19. Dall'Acqua S, Ak G, Sut S, et al. Comprehensive bioactivity and chemical characterization of the endemic plant *Scorzonera hieraciifolia* Hayek extracts: A promising source of bioactive compounds. *Food Research International*. 2020;137:109371.
20. Dall'Acqua S, Ak G, Sut S, et al. Phenolics from *Scorzonera tomentosa* L.: Exploring the potential use in industrial applications via an integrated approach. *Industrial Crops and Products*. 2020;154:112751.
21. Giacobini E. Selective inhibitors of butyrylcholinesterase: a valid alternative for therapy of Alzheimer's disease? *Drugs Aging*. 2001;18(12):891-898.
22. Greig NH, Utsuki T, Yu Q, et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(3):159-165.
23. Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(1):101-124.

Presentation ID/Sunum No= 67

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Amatör ve Profesyonel Futbolcuların Beslenme , Ergojenik Yardımcı, Vitamin, Enerji ve Sporcu İçeceği Kullanma Alışkanlıkları

İ.Banu AYÇA^{1*} , M.Yusuf KAHRAMAN² , Denizhan IŞIKSAL³

¹Marmara Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul

² Haliç Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Rekreasyon Bölümü, İstanbul

³ 2.Kademe Futbol Antrenörü, İstanbul

*İletişim yazarı : bayca@marmara.edu.tr

Özet

Amatör ve profesyonel futbolcuların beslenme, ergojenik yardımcı, vitamin, sporcu ve enerji içeceği kullanma alışkanlıklarını araştırmak amacıyla anket çalışması yapıldı. Sonuçlar SPSS programında yüzde(%) ve frekans(f) olarak değerlendirildi. Çalışmaya Türkiye Futbol Federasyonu bünyesindeki Liglerdeki takımlarda aktif olarak oynayan 54 profesyonel ve 42 amatör futbolcu katılmıştır. Profesyonel futbolcuların yaş aralığı 19-34 yıl, amatör futbolcularınki 18-35 yıldır. Profesyonel futbolcuların hepsinin, amatör futbolcuların %14.29'unun (f:6) oynadığı takımların diyetisyeni vardır. Sezon içi dönemde profesyonellerin %94.44'ü(f:51) ve amatörlerin %58.54'ü (f:24) kahvaltı öğününü atladığını belirtmiştir. Sezon içinde profesyonellerin %94.44'ü(f:51) 2 ana +1 ara öğün, amatörlerin %38.89'u(f:7) 3 ana öğün tükettiğini, sezon dışında profesyonellerin %66.67'si(f:36) 3 ana + 1 ara öğün tükettiğini, amatörlerin %40.48'i (f:17) öğünlere dikkat etmediğini belirtmiştir. Profesyonellerin hepsi, amatörlerin %14.29'u (f:6) kulüpleri tarafından maç yemeği verildiğini, maç yemeği verilmeyen amatörlerin %25'i (f:9/36) maç öncesi karbonhidrat ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir. Antrenman öncesi profesyonellerin hepsi, amatörlerin %45.24'ü (f:19) karbonhidrat ağırlıklı, antrenman sonrası profesyonellerin hepsi, amatörlerin %57.14'ü (f: 24) protein ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir. Profesyonellerin hepsi, amatörlerin %61.90'ı (f:26) antrenmandan 1-2 saat önce son öğünü tükettiğini belirtmiştir. Maçta devre arasında profesyonellerin %94.44'ü(f:51) ve amatörlerin %64.29'u (f:27) 0.5-1 L arası sıvı tükettiğini, maçtan sonra profesyonellerin hepsi 1-1.5 L arası, amatörlerin %61.90'ı (f:26) 0-0.5 L arası sıvı tükettiğini belirtmiştir. Beslenme ile ilgili bilgileri farklı kaynaklardan öğrendikleri görülmüştür. Profesyonellerin %88.89'u(f:48) takım doktorundan ve %83.33'ü(f:45) diyetisyenden, amatörler % 54.76'lık oranla antrenörden(f:23) ve spor dergilerinden(f:23) öğrendiğini belirtmiştir. Sezon içinde profesyonellerin tümü, amatörlerin %16.67'si (f:7) bir veya birden fazla ergojenik yardımcı ürün kullandığını belirtmiştir. Profesyonellerin en fazla kullandıkları ürünler ; kreatin [%94.44(f:51)] ,BCAA [%83.33(f:45)], glutamin [%72.22(f:39)], amino asit/ protein tozu [%72.22(f:39)] iken, amatörlerin %42.86'si(f:3) amino asit/ protein tozu, %28.57'si(f:2) kreatin, %28.57'si (f:2) balık yağı kullanmaktadır.

Sezon içinde profesyonellerin %94.44'ü (f:51) ve amatörlerin %45.24'ü (f:19) enerji içeceği, profesyonellerin %38.89'u (f:21) ve amatörlerin %35.71'i (f:15)sporcu içeceği, profesyonellerin %61.11'i(f:33) ve amatörlerin %42.86'sı (f:18) vitamin kullandığını belirtmiştir. Sonuç olarak; amatörlerin çoğunlukla beslenme konusundaki bilgileri kendi olanakları ile öğrendikleri ve beslenmelerini düzenledikleri gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Futbol, Beslenme, Ergojenik Yardım, Enerji içeceği, Sporcu içeceği, Vitamin

Nutrition, Ergogenic Aid, Vitamin, Energy and Sports Drink Usage Habits of Amateur and Professional Football Players

Abstract

A questionnaire study was conducted to investigate the nutritional, ergogenic aid, vitamin, sports and energy drink usage habits of amateur and professional football players. The results were evaluated as percentage (%) and frequency (f) in the SPSS program. Participants were 54 professional and 42 amateur football players who actively play in teams in the Leagues within the Turkish Football Federation. The age range of professional football players is 19-34 years, and that of amateur football players is 18-35 years. All professional football players, 14.29% (f6) of amateur football players have dietitians. During the season period, 94.44% of professionals (f: 51) and 58.54% of amateurs (f: 24) stated that they skip the breakfast meal. During the season, 94.44% (f: 51) of professionals consume 2 main meals +1 snacks meals , 38.89% (f: 7) of amateurs consume 3 main meals, out of season 66.67% of professionals (f: 36) consume 3 main + 1 snacks meals, 40.48% (f: 17) of the amateurs stated that they do not pay attention to the meals. All professionals, 14.29% (f: 6) of the amateurs stated that the match dinner was given by their clubs, and 25% (f: 9/36) of the amateurs who were not given a match meal had a carbohydrate-heavy diet before the match. Before training all professionals, 45.24% (f: 19) of amateurs stated that they were carbohydrate-heavy nutrition, after training all professionals and 57.14% (f: 24) of amateurs stated that they ate protein-heavy nutrition. All professionals, 61.90% (f: 26) of amateurs stated that they consume their last meal 1-2 hours before training. 94.44% of professionals (f: 51) and 64.29% of amateurs (f: 27) consumed 0.5-1 L of liquid during the half-time in the match, all professionals consumed between 1-1.5 L of liquid after the match, 61.90% of amateurs (f: 26) stated that they consumed 0-0.5 L of fluid. It was seen that they learned the nutritional information from different sources. 88.89% of the professionals (f: 48) stated that they learned from the team doctor, 83.33% (f: 45) from the dietician, 54.76% of the amateurs from the trainer (f: 23) and sports magazines (f: 23).All professionals and 16.67% (f: 7) of amateurs stated that they used one or more ergogenic aid products during the season. The most used products by professionals; While creatine [94.44% (f: 51)], BCAA [83.33% (f: 45)], glutamine [72.22% (f: 39)], amino acid / protein powder [72.22% (f: 39)], amateurs 42.86% (f: 3) uses amino acid / protein powder, 28.57% (f: 2) creatine, 28.57% (f: 2) uses fish oil. During the season, 94.44% of professionals (f: 51) and 45.24% of amateurs (f: 19) energy drink, 38.89% of professionals (f: 21) and 35.71% of amateurs (f: 15) sports drink, 61.11% of professionals (f: 33) and 42.86% of amateurs (f: 18) stated that they used vitamins. As a result; It has been observed that amateurs mostly learn about nutrition by their own means and regulate their nutrition.

Keywords: Football, Nutrition, Ergogenic Aid, Energy drink, Sports drink, Vitamin

Giriş ve Amaç

Futbol; fiziksel performans ağırlıklı oynanan , müsabaka sırasında genellikle koşma, depar atma, zıplama, şut çekme, pas verme gibi bacak gücüne dayalı aktiviteler yapılan bir spor dalıdır. Futbol performansı; teknik, biyomekanik ,taktik, zihinsel ve fizyolojik özellikler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Doksan dakikalık bir oyun sırasında elit seviyedeki oyuncular, anaerobik eşiğe yakın bir ortalama yoğunlukta yaklaşık 10 km

koşarlar.Bu dayanıklılık şartlarında savunma baskısına karşı topun kontrolünü sağlamak için zıplama, şut atma,dönme,koşma,hız değiştirme ve kuvvetli kasılmaları devam ettirmeyi içeren çok sayıda patlayıcı aktivite gereklidir¹. Bu özelliklere sahip bir spor branşının elemanları olan futbolcuların beslenme durumları, antrenman öncesi ve sonrası beslenme alışkanlıkları,sıvı tüketimleri, vitamin,ergojenik yardımcı ürün, sporcu ve enerji içeceği kullanma alışkanlıklarını incelemek amacıyla bu çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntem

Futbol federasyonuna bağlı liglerde aktif olarak oynayan amatör ve profesyonel futbolculara günlük beslenme durumları ,antrenman öncesi ve sonrası beslenme durumları, sıvı tüketim durumları, ergojenik yardımcı ürün, sporcu ve enerji içeceği ,vitamin kullanma alışkanlıklarına yönelik 50 soruluk anket uygulandı. Anketler araştırmacılar tarafından sporculara antrenörlerinin gözetiminde dağıtıldı ve toplandı. Elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programında yüzde (%) ve frekans (f) olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya Türkiye Futbol Federasyonu bünyesindeki Liglerdeki takımlarda aktif olarak oynayan 54 profesyonel ve 42 amatör futbolcu katılmıştır. Profesyonel futbolcuların yaş aralığı 19-34 yıl (27.28 ± 3.82), BMI değerleri 24.03 ± 0.49 kg /m² dir. Amatör futbolcuların yaş aralığı 18-35 yıl (25.00 ± 5.62), BMI değerleri ortalama 24.66 ± 2.43 kg /m² dir. Eğitim durumlarına bakıldığında ; profesyonel futbolcuların % 83.33'ü (f:45) lise mezunu, %16.67'si (f:9) üniversite mezunu, amatör futbolcuların %2.38'i (f:1) orta öğretim mezunu,%30.95'i(f:13) lise mezunu ve %66.67'si (f:28) üniversite mezunudur. Futbol oynama sürelerine (spor yaşlarına) bakıldığında ; profesyonel futbolcuların %5.55'i (f:3) 11-15 yıl arasında, %55.55'i (f:30) 16-20 yıl arasında, %38.89'u (f:21) 21-25 yıl arasında futbol oynamakta, amatör futbolcuların %14.28'i (f:6) 1-5 yıl arasında, %30.95'i (f:13) 6-10 yıl arasında, % 33.33'ü (f:14) 11-15 yıl arasında, % 16.67'si(f:7) 16-20 yıl arasında, % 4.76'sı (f:2) 21-25 yıl arasında futbol oynamaktadır. Oynadıkları mevkilere bakıldığında; profesyonel futbolcuların % 16.67'si (f:9) kaleci, %11.11'i (f:6) defans,%44.44'ü (f:24) orta saha, %27.78'i(f:15) forvet olarak oynamaktadır. Amatör futbolcuların %16.67'si (f:7) kaleci, %26.19'u (f:11) defans,%28.57(f:12) orta saha ve ,%28.57(f:12) forvet olarak oynamaktadır. Sporcu beslenmesi konusunda yeterli bilgiye sahip olma durumları hakkındaki düşüncelerine bakıldığında; profesyonel sporcuların %83.33'ü (f:45) ve amatör sporcuların % 23.81'i (f:10) yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünmekte , profesyonel sporcuların %16.67'si (f:9) ve amatör sporcuların %23.01'i (f:24) yeterli bilgiye sahip olmadığını ve amatör sporcuların %19.05'i (f:8) fikri olmadığını belirtmiştir. Profesyonel sporcuların hepsi (f:54) ve amatör sporcuların %14.29'u (f:6) oynadıkları takımların diyetisyeni olduğunu , amatör sporcuların %85.71'i (f:36) oynadıkları takımların diyetisyeni olmadığını belirtmiştir. Sporcu beslenmesi ile ilgili bilgilerinin kaynaklarına bakıldığında ; beslenme ile ilgili bilgileri farklı kaynaklardan öğrendikleri ve birden fazla kaynaktan faydalandıkları görülmüştür. Profesyonellerin %88.89'u(f:48) takım doktorundan ve %83.33'ü(f:45) diyetisyenden, amatörler % 54.76'lık oranla antrenörden(f:23) ve spor dergilerinden(f:23) öğrendiğini belirtmiştir(Tablo 1).

Tablo 1. Beslenme ile ilgili bilgi kaynakları

Bilgi Kaynağı	Profesyonel (n:54) % (f)*	Amatör (n:42) % (f)*
Takım doktoru	88.89 (48)	4.76 (2)
Diyetisyen	83.33 (45)	21.43(9)
Antrenör	44.44 (24)	54.76 (23)
Spor dergileri	22.22 (12)	54.76 (23)
Aile desteği	----	47.62 (20)
Beslenme ile ilgili seminerler	5.55 (3)	7.14 (3)
Üniversitede beslenme dersinden	----	9.52(4)
*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir		

Sezon içinde günlük beslenme düzeninde öğün atlama durumlarına bakıldığında; profesyonel futbolcuların hepsi (f:54) bazen öğün atladıklarını, amatör futbolcuların % 97.62'si (f:41) bazen öğün atladığını, amatör sporcuların %2.38'i (f:1) öğün atlamadığını belirtmiştir. Öğün atlandığı durumlarda; profesyonel futbolcuların % 94.44 (f:51) kahvaltılı öğününü ve %5.56'sı (f:3) öğle yemeğini atladığını, amatör futbolcuların % 58.54'ü (f:24) kahvaltılı öğününü , %36.58'i (f:15) öğle yemeğini ve %4.88'i (f:2) akşam yemeğini atladığını belirtmiştir.

Tablo 2. Sezon içi dönemde kahvaltılı öğünü atlandığında antrenman sırasında kendilerini nasıl hissettikleri

Belirtiler	Profesyonel futbolcular (n:51/54) % (f)*	Amatör futbolcular (n:24 /42) % (f)*
Yorgunluk	35.29 (18)	57.14 (24)
Halsizlik	23.53 (12)	57.14 (24)
Konsantrasyon bozukluğu	70.59 (36)	9.52 (4)
Baş ağrısı	--	2.38 (1)
Etkilenmiyor	--	14.29 (6)
*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir		

Profesyonel futbolcuların %100'ü (f:54) ve amatörlerin % 33.33'ü(f:14) sezon içi dönemde yeterli / dengeli beslendiğini düşünürken, amatörlerin % 66.67'si (f:28) yeterli / dengeli beslenmediğini düşünmektedir. Profesyonel futbolcuların %72.22'si (f:39) ve amatörlerin % 21.43'ü (f:9) sezon dışı dönemde yeterli / dengeli beslendiğini düşünürken, profesyonel futbolcuların %27.78'i (f:15) ve amatörlerin % 78.57'si (f:33) sezon dışı dönemde yeterli / dengeli beslenmediğini düşünmektedir.

Tablo 3. Sezon içi dönemde beslenme durumları

Tüketilen öğün sayısı	Profesyonel futbolcular(n:54) % (f)	Amatör futbolcular (n:42) % (f)
2 ana öğün	----	16.67 (7)
3 ana öğün	----	40.48 (17)
3 ana öğün + 1 ara öğün	83.33(45)	19.05 (8)
3 ana öğün + 2 ara öğün	16.67 (9)	2.38 (1)
3 ana öğün + 3 ara öğün	----	2.38 (1)
Öğünlere dikkat etmeyenler	----	19.05 (8)

Sezon içi dönemde normal günlük beslenmelerine(öğün atlamadıkları zamanlarda) bakıldığında; profesyonel futbolcuların %83.33'ünün (f:45) 3 ana öğün + 1 ara öğün tükettikleri, amatör sporcuların % 40.48 'inin (f:17) 3 ana öğün tükettikleri görülmektedir.

Tablo 4. Sezon dışı dönemde beslenme durumları

Tüketilen öğün sayısı	Profesyonel futbolcular(n:54) % (f)	Amatör futbolcular (n:42) % (f)
2 ana öğün	----	19.05 (8)
3 ana öğün	5.55 (3)	23.81 (10)
3 ana öğün + 1 ara öğün	66.67 (36)	9.52 (4)
3 ana öğün + 2 ara öğün	5.55 (3)	7.14 (3)
Öğünlere dikkat etmeyenler	22.22 (12)	40.48 (17)

Sezon dışı dönemde normal günlük beslenmelerine bakıldığında; profesyonel futbolcuların %66.67'sinin (f:36) 3 ana öğün + 1 ara öğün tükettikleri, amatör sporcuların % 40.48 'inin(f:17) öğünlere dikkat etmedikleri görülmektedir.

Sezon içi dönemde “akşam yemeğinden gece yatana kadar geçen sürede ara öğün tüketir misiniz” sorusuna profesyonel futbolcuların %5.55'i (f:3) evet, %94.44'ü(f:51) hayır cevabını, amatörlerin %42.86'sı(f:18) evet, % 57.14'ü(f:24) hayır cevabı vermiştir.

Sezon dışı dönemde “akşam yemeğinden gece yatana kadar geçen sürede ara öğün tüketir misiniz” sorusuna profesyonel futbolcuların % 44.44'ü (f:24) evet, % 55.56'sı(f:30) hayır cevabını, amatörlerin % 57.14'ü (f:24) evet, % 42.86'sı (f:18) hayır cevabı vermiştir.

Futbolcuların antrenman öncesi ve sonrası beslenme durumlarına bakıldığında; antrenman öncesi profesyonellerin hepsi(%100), amatörlerin %45.24'ü (f:19) karbonhidrat ağırlıklı, antrenman sonrası profesyonellerin hepsi(%100), amatörlerin %57.14'ü (f: 24) protein ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir (Tablo5).

Tablo 5. Futbolcuların antrenman önce ve sonrası beslenme durumları

Beslenme türü	Antrenman öncesi		Antrenman sonrası	
	Profesyonel (n:54) % (f)	Amatör (n:42) %(f)	Profesyonel (n:54) % (f)	Amatör (n:42) % (f)
Karbonhidrat ağırlıklı	100 (54)	45.24 (24)	--	7.14(3)
Protein ağırlıklı	--	21.43 (9)	100 (54)	57.14(24)
Sebze-meyve ağırlıklı	--	9.52 (4)	--	9.52(4)
Fast-food türü	--	9.52 (4)	--	26.19(11)
Dikkat etmeyenler	--	14.29 (6)	--	--

Antrenman öncesi son öğünü tüketme durumlarına bakıldığında; profesyonellerin hepsi(%100), antrenmandan 1-2 saat önce son öğünü tükettiğini belirtmiştir. Amatörlerin %61.90'ı (f:26) son öğünü antrenmandan 1-2 saat önce, %26.20'si (f:11) 2-3 saat önce, % 11.90'ı (f:5) 3-4 saat önce tükettiğini belirtmiştir. Müsabaka öncesi maç yemeği verilme durumuna bakıldığında; profesyonel sporcuların hepsi(%100), amatör sporcuların %14.29'u (f:6) kulüpleri tarafından maç yemeği verildiğini, amatör sporcuların %85.71'i (f:36) ise maç yemeği verilmediğini belirtmiştir. Maç yemeği verilmeyen amatör futbolcuların %52.78'i (f:19) karbonhidrat ağırlıklı, %25'i (f:9) protein ağırlıklı , %11.11'i (f:4) sebze-meyve ağırlıklı , %11.11'i (f:4) fast-food ağırlıklı olarak müsabaka öncesi beslendiğini belirtmiştir.

Tablo 6. Futbolcuların sezon içi ve dışı dönemde beslenme alışkanlıkları

Beslenme Alışkanlıkları	Gün ve Öğün sayısı	Profesyonel (n:54) % (f)	Amatör (n:42) % (f)
Sezon içinde haftada tüketilen kırmızı et / balık/tavuk miktarları	Her gün mutlaka 1-2 öğün	33.33 (18)	14.29 (6)
	Haftada 1-3gün 1-2 öğün	-----	33.33(14)
	Haftada 4-6gün 1-2 öğün	66.67 (36)	52.38(22)
Sezon dışında haftada tüketilen kırmızı et / balık/tavuk miktarları	Her gün mutlaka 1-2 öğün	33.33 (18)	11.90 (5)
	Haftada 1-3gün 1-2 öğün	-----	38.10(16)
	Haftada 4-6gün 1-2 öğün	66.67 (36)	50.00(21)
Sezon içinde	Her gün mutlaka 1-2 öğün	38.89(21)	26.19(11)

haftada tüketilen karbonhidrat miktarları	Haftada 1-3gün 1-2 öğün	-----	33.33(14)
	Haftada 4-6gün 1-2 öğün	61.11(33)	40.48(17)
Sezon dışında haftada tüketilen karbonhidrat miktarları	Her gün mutlaka 1-2 öğün	33.33 (18)	16.67(7)
	Haftada 1-3gün 1-2 öğün	-----	30.95(13)
	Haftada 4-6gün 1-2 öğün	66.67 (36)	50.00(21)
	Sezon dışında dikkat etmiyor	-----	2.38(1)
Sezon içinde tatlı yeme tercihleri * (*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir)	Sütlü tatlı	50.00 (27)	35.71(15)
	Şuruplu tatlı	27.78 (15)	33.33(14)
	Çikolata	50.00 (27)	19.05(8)
	Pasta	5.55(3)	16.67(7)
	Dondurma	22.22(12)	16.67(7)
	Meyve salatası	16.67(9)	4.76(2)
	Ayırım yapmıyor	59.26 (32)	26.19 (11)
Sezon dışında tatlı yeme tercihleri * (*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir)	Sütlü tatlı	33.33(18)	33.33(14)
	Şuruplu tatlı	33.33(18)	30.95(13)
	Çikolata	27.78(15)	19.05(8)
	Pasta	5.55(3)	26.19 (11)
	Dondurma	11.11(6)	9.52(4)
	Meyve salatası	----	4.76(2)
	Ayırım yapmıyor	61.11(33)	28.57(12)

Maçta devre arasında ve maçtan sonra sıvı tüketimi durumlarına bakıldığında; maçta devre arasında profesyonellerin %94.44'ü(f:51) ve amatörlerin %64.29'u (f:27) 0.5-1 L arası sıvı tükettiğini, maçtan sonra profesyonellerin hepsi (%100) 1-1.5 L arası, amatörlerin %61.90'ı (f:26) 0-0.5 L arası sıvı tükettiğini belirtmiştir (Tablo 7).

Maçta devre arasında sıvı alımı önemli mi sorusuna profesyonel sporcuların hepsi(%100) ve amatör sporcuların %97.62'si(f:41) evet cevabı verirken sadece amatör sporculardan biri (%2.38) hayır cevabı vermiştir. Maçtan sonra sıvı alımı önemli mi sorusuna yine profesyonel sporcuların hepsi(%100) ve amatör sporcuların %97.62'si(f:41) evet cevabı verirken sadece amatör sporculardan biri (%2.38) hayır cevabı vermiştir.

Tablo 7. Futbolcuların sıvı tüketimleri

Sıvı tüketimi	Maçta devre arasında		Maçtan sonra	
	Profesyonel (n:54) % (f)	Amatör (n:42) % (f)	Profesyonel (n:54) % (f)	Amatör (n:42) % (f)
0 – 0.5 L arası	5.56 (3)	30.95 (13)	----	2.38 (1)
0.5 – 1 L arası	94.44 (51)	64.29 (27)	----	61.90 (26)
1 – 1.5 L arası	----	4.76 (2)	100 (54)	33.33 (14)
1.5 –2 L arası	----	----	----	2.38 (1)

Futbolcuların alkol kullanma alışkanlıklarına bakıldığında; profesyonel futbolcuların %38.89'u (f:21) alkol kullandığını, % 61.11'i (f:33) kullanmadığını belirtirken, amatör futbolcuların %42.86'sı (f:18) alkol kullandığını, %57.14'ü (f:24) kullanmadığını belirtmiştir.

Tablo 8. Alkol kullanan sporcuların sezon içi dönemde alkol kullanma durumları

Sezon içi dönemde alkol kullanım sıklığı	Profesyonel (f:21 /54) % (f)	Amatör (n: 18 /42) % (f)
Her gün	----	11.11 (2)
Haftada 1-2 gün	28.57 (6)	38.89 (7)
Haftada 3-4 gün	----	11.11 (2)
Maçtan sonra galibiyet durumunda kutlama amaçlı	71.43 (15)	27.78 (5)
Maçtan sonra yenilgi durumunda rahatlama amaçlı	-----	11.11(2)

Sezon içi ve sezon dışı dönemde ergojenik yardımcı ürün kullanma durumlarına bakıldığında; sezon içinde profesyonellerin tümü (%100), amatörlerin %16.67'si (f:7) bir veya birden fazla ergojenik yardımcı ürün kullandığını, amatörlerin % 83.33'ü(f:35) sezon içi ve sezon dışı dönemde ergojenik yardımcı ürün kullanmadığını belirtmiştir.

Sezon içi dönemde ergojenik yardımcı ürün kullanan 7 amatör futbolcunun sadece 2'si (%28.57) sezon dışı dönemde de ürün kullanmaya devam ettiğini belirtirken, 5 amatör futbolcu (%71.43) ve profesyonel futbolcuların tamamı sezon dışı dönemde ürün kullanmadığını belirtmiştir.

Profesyonellerin en fazla kullandıkları ürünler ; kreatin [%94.44(f:51)] ,BCAA [%83.33(f:45)], glutamin [%72.22(f:39)], amino asit/ protein tozu [%72.22(f:39)] iken, amatörlerin %42.86'sı(f:3) amino asit/ protein tozu, %28.57'si(f:2) kreatin, %28.57'si (f:2) balık yağı kullanmaktadır.

Tablo 9. Futbolcuların kullandıkları ergojenik yardımcı ürünler

Kullanılan ürün	Profesyonel (n:54/54) % (f)*	Amatör (n:7/42) % (f)*
Kreatin	94.44 (51)	28.57 (2)
BCAA	83.33 (45)	--
Glutamin	72.22 (39)	14.29 (1)
Amino asit / protein tozları	72.22 (39)	42.86 (3)
L-Karnitin	55.55 (30)	--
Balık yağı	27.78 (15)	28.57 (2)
Likopen	16.67 (9)	14.29 (1)
Koenzim-Q10	11.11 (6)	--
Glukozamin	5.55 (3)	--
Kefir	--	14.29 (1)

Tablo 10. Futbolcuların ergojenik yardımcı ürün kullanım sıklığı

Kullanım sıklığı	Profesyonel (n:54/54) % (f)	Amatör (n:7/42) % (f)
Hergün	--	14.28(1)
Haftada 2-3 kez	--	28.57(2)
Haftada 3-4 kez	16.67 (9)	42.86 (3)
Kamp döneminde	77.78 (42)	--
Kür şeklinde	5.55 (3)	14.28(1)

Tablo 11. Futbolcuların ergojenik yardımcı ürün kullanma amaçları

Kullanım amaçları	Profesyonel (n:54/ 54) % (f)*	Amatör (n:7/42) % (f)*
Yağ yakımını arttırmak	11.11 (6)	28.57 (2)
Kas kuvvetini arttırmak	100.00 (54)	57.14 (4)
Kendini daha iyi / zinde hissetmek	--	28.57 (2)
*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir		

Tablo 12. Futbolcuların ergojenik yardımcı ürün kullanımına yön verenler

Ergojenik yardımcı ürün kullanımına karar verme durumları	Profesyonel (n:54/ 54) % (f)*	Amatör (n:7/42) % (f)
Kulüp doktoru / özel doktor önerisi	83.33 (45)	14.28(1)
Diyetisyen önerisi	61.11(33)	42.86(3)
Antrenör önerisi	55.55 (3)	----
Takım arkadaşı önerisi	---	14.28(1)
Kendi araştırarak	---	28.57(2)

Profesyonel futbolcuların ergojenik yardımcı ürün kullanma kararı alırken birden fazla kişinin önerisini dikkate aldıkları görülürken, amatör futbolcuların bir kişinin önerisi ile veya kendileri araştırarak karar verdikleri görülmektedir(Tablo 12).

Futbolcuların sporcu ve enerji içeceği kullanma durumlarına bakıldığında; sezon içinde profesyonellerin %94.44'ü (f:51) ve amatörlerin %45.24'ü (f:19) enerji içeceği, profesyonellerin %38.89'u (f:21) ve amatörlerin %35.71'i (f:15)sporcu içeceği kullandığını belirtmiştir. Sezon içinde sporcu içeceği kullanan profesyonel futbolcuların %66.67'si (f: 14/21) ve amatör futbolcuların % 46.67'si (f:7 /15) sezon dışında da kullandığını belirtmiştir.

Tablo 13. Futbolcuların sporcu içeceği seçim kriterleri

Sporcu içeceği özellikleri	Profesyonel (n: 21/54) % (f)*	Amatör (n:15/42) % (f)*
İçeriğine göre	85.71 (18)	73.33 (11)
Kalorisine göre	85.71 (18)	26.67(4)
Yoğunluğuna göre	42.86 (9)	33.33 (5)
Tadına göre	28.57 (6)	46.67 (7)
Sertlik derecesine göre	--	13.33 (2)
Rengine göre	--	6.67 (1)
Markasına göre	--	26.67 (4)
* Birden fazla seçenek işaretlenmiştir		

Tablo 14. Futbolcuların vitaminlerin etkileri hakkındaki düşünceleri

Vitaminlerin olası etkileri	Profesyonel (n:54) % (f)*	Amatör (n:42) % (f)*
Enerji verir	--	23.81 (10)
Bağıışıklık sistemini güçlendirir	77.78 (42)	47.62 (20)
Sürat artışı yapar	72.22 (39)	2.38 (1)
Sinir sistemini kuvvetlendirir	66.67 (36)	30.95 (13)
Dayanıklılığı artırır	16.67 (9)	45.24 (19)
Kuvvet artışı yapar	11.11 (6)	11.90 (5)
Metabolizmayı hızlandırır	11.11 (6)	2.38 (1)
Metabolizmayı düzenler	--	9.52 (4)
Konsantrasyon artışı yapar	--	4.76 (2)
*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir		

Profesyonel futbolcuların %61.11'i(f:33) ve amatörlerin %42.86'sı (f:18) vitamin kullandığını belirtmiştir.

Tablo 15. Vitamin kullanan futbolcuların vitamin kullanma sıklığı

Vitamin kullanma sıklığı	Profesyonel futbolcu (n:33 /54) % (f)	Amatör futbolcu (n:18/42) % (f)
Her gün düzenli olarak bir tane	--	22.22 (4)
Haftada birkaç gün	36.36 (12)	16.67(3)
Kamp dönemi	45.45 (15)	44.44 (8)
Maç günü	--	5.55 (1)
Kür şeklinde	18.18 (6)	33.33 (6)

Tartışma ve Sonuç

Beslenme profesyonel futbolda temel toparlanma stratejileri arasında yer alır².

Çalışmamıza katılan futbolcuların eğitim düzeylerine bakıldığında; profesyonel futbolcuların % 83.33'ü lise mezunu, %16.67'si üniversite mezunu, amatör futbolcuların %2.38'i orta öğretim mezunu,%30.95'i lise mezunu ve %66.67'si üniversite mezunudur. Doksan futbolcu ile yapılan çalışmada (45 amatör ve 45 profesyonel) amatörlerin %95.6'sının lise ve dengi okul,%4.4'ünün lisans mezunu, profesyonellerin %77.8'inin lise ve dengi okul mezunu,%22.2'sinin lisans mezunu olduğu belirtilmiştir³.Futbolcularla yapılan başka bir çalışmada; futbolcuların %10.5'inin ortaokul mezunu,%84.2'snin lise mezunu, %5.3'ünün lisans mezunu olduğu belirtilmiştir⁴.Yaşları 18-38 yıl arasında değişen 102 profesyonel ve 206 amatör toplam 308 futbolcu ile yapılan çalışmada; futbolcuların %1.0'inin ortaokul mezunu,%75.6'sının lise mezunu, %23.4'ünün üniversite mezunu olduğu belirtilmiştir⁵.Bu çalışmalara göre futbolcuların çoğunluğunun eğitim seviyesi lise mezunu düzeyindedir. Yine bu çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamıza katılan futbolcuların eğitim düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamıza katılan profesyonel futbolcuların BMI değerleri $24.03 \pm 0.49 \text{ kg /m}^2$, amatör futbolcuların BMI değerleri $24.66 \pm 2.43 \text{ kg /m}^2$ dir. 2015-16 futbol sezonunda 2.Lig(n:20) ,3.Lig (n:20) ve Bölgesel Amatör Lig(BAL)de (n:20) oynayan toplam 60 futbolcu ile yapılan çalışmada; futbolcuların BMI değerleri 2.Lig futbolcularında 23.95 ± 1.17 , 3.Lig

futbolcularında 23.41 ± 1.33 , BAL futbolcularında 23.91 ± 1.25 kg /m² olduğu belirtilmiştir⁶. Futbolcularla yapılan bir çalışmada; yaşları 17-19 yıl arasında olan 45 amatör futbolcunun BMI değerleri 22.52 ± 0.91 , yaşları 20-32 yıl arasında olan 45 profesyonel futbolcunun BMI değerleri 23.37 ± 0.91 kg /m² bulunmuştur³. Futbolcularla yapılan bir diğer çalışmada; yaşları 14- 39 yaş aralığında(24.7 ± 5.5 yıl)olan 191 erkek futbolcunun BMI değerleri 23.7 ± 2.0 kg /m² bulunmuştur⁷.Yaşları 18-38 arasında değişen 308 futbolcu ile yapılan çalışmada; futbolcuların BMI değerleri 22.6 ± 1.3 kg /m² bulunmuştur⁵.Çalışmamıza katılan futbolcuların BMI değerleri futbolcularla yapılan diğer çalışmalardaki BMI değerleri ile benzerlik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen sınıflamaya göre ; çalışmamıza katılan sporcuların BMI değerleri normal sınıflamasına girmektedir⁸. Oynadıkları takımlarda diyetisyen varlığına bakıldığında; profesyonel sporcuların hepsi (%100) ve amatör sporcuların %14.29'u oynadıkları takımların diyetisyeni olduğunu belirtmiştir. Futbolcularla yapılan bir çalışmada; profesyonel sporcuların %73.3'ünün ve amatör sporcuların % 35.6'sının oynadıkları takımların diyetisyeni olduğu belirtilmiştir³.Çalışmamıza katılan futbolcuların sporcu beslenmesi ile ilgili bilgileri farklı kaynaklardan öğrendikleri ve birden fazla kaynaktan faydalandıkları görülmüştür. Profesyonellerin % 88.89'u takım doktorundan ve %83.33'ü diyetisyenden, amatörler %54.76'lık oranla antrenörden ve spor dergilerinden öğrendiğini belirtmiştir. Futbolcularla yapılan bir çalışmada sporcu beslenmesi konusundaki bilgileri nereden aldıkları sorulduğunda %67.8'i koç / antrenör,%55.5'i doktor,%54.5'i internet sitesinden, %36.7'si takım arkadaşından, %8.8'i diyetisyen şeklinde cevaplamıştır⁵.Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da birden fazla kaynaktan bilgi aldıkları görülmektedir. Sezon içinde günlük beslenme düzeninde öğün atlama durumlarına bakıldığında; profesyonel sporcuların hepsi (%100) ve amatör futbolcuların % 97.62'si bazen öğün atladığını, amatör sporcuların %2.38'i öğün atlamadığını belirtmiştir. Öğün atlandığı durumlarda profesyonel futbolcuların % 94.44'ü kahvaltı öğününü ve %5.56'sı öğle yemeğini atladığını belirtmiştir. Amatör futbolcuların % 58.54'ü kahvaltı öğününü , %36.58'i öğle yemeğini ve %4.88'i akşam yemeğini atladığını belirtmiştir. Ayça ve Tolalı'nın çalışmasında,2.Lig ve Bölgesel amatör lig (BAL) futbolcularının %45'inin, 3.Lig oyuncularının %40'ının günlük beslenmelerinde öğün atladıkları belirtilmiştir⁶. Futbolcularla yapılan bir çalışmada; profesyonel sporcuların % 44.4'ünün ve amatör sporcuların % 46.7'sinin günlük beslenme düzenlerinde öğün atladıkları belirtilmiştir³. 19 profesyonel futbolcu ile yapılan çalışmada, %5.3'ünün öğün atladığı ve en sık atlanan öğünün (%100) akşam öğünü olduğu belirtilmiştir⁴. Kahvaltı günün en önemli öğünlerinden biridir. Özellikle sabah yapılacak olan antrenmanlardan veya müsabakalardan önce kahvaltı tüketimi önem kazanmaktadır⁹.Futbolcuların antrenman önce ve sonrası beslenme durumlarına bakıldığında; antrenman öncesi profesyonellerin hepsi, amatörlerin %45.24'ü karbonhidrat ağırlıklı, antrenman sonrası profesyonellerin hepsi, amatörlerin %57.14'ü protein ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir. 2.Lig(n:20) ,3.Lig (n:20) ve Bölgesel Amatör Lig(BAL)de (n:20) oynayan toplam 60 futbolcu ile yapılan çalışmada; maç öncesi2.Lig futbolcularının %50'si, 3.Ligdekilerin %40'ı, BAL futbolcularının %45'i karbonhidrat ağırlıklı beslendiğini, 2.Lig futbolcularının %35'inin, 3.Ligdekilerin % 25'i , BAL futbolcularının %15'i protein ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir⁶.Profesyonel sporcuların hepsi, amatör sporcuların %14.29'u kulüpleri tarafından müsabaka öncesi maç yemeği verildiğini, amatör sporcuların %85.71'i maç yemeği verilmediğini belirtmiştir. Maç yemeği verilmeyen amatör futbolcuların ; %52.78'i karbonhidrat ağırlıklı, %25'i protein ağırlıklı , %11.11'i sebze-meyve ağırlıklı ,%11.11'i fast-food ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir. Maç yemeği genellikle karbonhidrat ağırlıklı bir menüden oluşur[Makarna veya pırlav +et (kırmızı et veya tavuk) +püre+hoşaf dan oluşan menü]. Maç yemeği verilmeyen amatör futbolcuların %52.78'inin karbonhidrat ağırlıklı beslenerek doğru bir seçim yaptıkları görülmüştür. Antrenman öncesi son öğünü tüketme durumlarına bakıldığında; profesyonellerin hepsi, antrenmandan 1-2 saat önce son öğünü tükettiğini belirtmiştir. Amatörlerin %61.90'ı son öğünü antrenmandan 1-2 saat önce, %26.20'si 2-3 saat önce, % 11.90'ı 3-4 saat önce tükettiğini belirtmiştir. Futbolcularla yapılan bir çalışmada; profesyonel futbolcuların tamamının müsabakadan 3-4 saat önce, amatör futbolcuların ise % 95'inin 2-3 saat önce beslenme alışkanlığına sahip oldukları bildirilmektedir¹⁰. 60 futbolcu ile yapılan çalışmada “son öğünü maçtan kaç saat önce yersiniz” sorusunu; 2.Lig futbolcularının % 45'i 2-3 saat, %20'si 3-4 saat, 3.Ligdekilerin %50'si 2-3 saat, %45'i 3-4 saat, BAL futbolcularının %40'ı 2-3 saat,%30'u 3-4 saat olarak cevaplamıştır⁶.360 futbolcu (240 profesyonel ve 120 amatör) ile yapılan çalışmada “en son yemekle müsabaka arasında kaç saat olmalıdır “ sorusuna profesyonel futbolcuların tamamı 3-4 saat, amatör futbolcuların %92.5'i 3-4 saat, %7.5'i 1-2 saat cevabı vermişler, yazarlar profesyonel futbolcuların tamamı doğru, amatör futbolcuların %92.5'i doğru sadece

%7.5'i yanlış cevap verdi diye belirtmişlerdir¹¹.Maçta devre arasında ve maçtan sonra sıvı tüketimlerine bakıldığında; maçta devre arasında profesyonellerin %94.44'ü ve amatörlerin %64.29'u 0.5-1 L arası sıvı tükettiğini, maçtan sonra profesyonellerin hepsi 1-1.5 L arası, amatörlerin %61.90'ı 0-0.5 L arası sıvı tükettiğini belirtmiştir. 45 amatör ve 45 profesyonel futbolcu ile yapılan çalışmada; müsabaka öncesi amatör futbolcuların %17.8'i 0.5 L ve daha az sıvı, %71.1'i 1- 2 L arası sıvı, profesyonel futbolcuların %2.2'si 0.5 L ve daha az sıvı, % 73.3'ü - 2 L arası sıvı tükettiklerini belirtmişlerdir. Müsabaka sonrası amatör futbolcuların % 8.9'u 0.5 L ve daha az sıvı, %51.1'i 1- 2 L arası sıvı, profesyonel futbolcuların %2.2'si 0.5 L ve daha az sıvı, % 48.9'u 1 - 2 L arası sıvı tükettikleri belirtilmiştir³.360 (240 profesyonel ve 120 amatör) futbolcu ile yapılan çalışmada; müsabaka öncesinde profesyonellerin %21.7'sinin 0.5 L ve daha az sıvı, %38.8'inin 0.5 -1 L arası sıvı, amatörlerin %51.7'sinin 0.5 L ve daha az sıvı, %30.8'inin 0.5 -1 L arası sıvı tükettikleri bildirilmiştir¹¹. 60 futbolcu ile yapılan çalışmada maçta devre arasında;2.Lig futbolcularının % 60'ının,3.Lig futbolcularının %55'inin, BAL futbolcularının %45'inin 0.5 Litreden az sıvı tükettiği bildirilmiştir⁶. Futbolcuların alkol kullanma alışkanlıklarına bakıldığında; profesyonel futbolcuların %38.89'u ve amatör futbolcuların % 42.86'sı alkol kullandığını belirtmiştir. Sezon içi dönemde; alkol kullanan profesyonel futbolcuların %28.57'si haftada 1-2 gün,%71.43'ü maçtan sonra galibiyet durumunda kutlama amaçlı kullandığını belirtirken, alkol kullanan amatör futbolcuların %38.89'u haftada 1-2 gün,%27.78'i maçtan sonra galibiyet durumunda kutlama amaçlı,%11.11'i maçtan sonra yenilgi durumunda rahatlama amaçlı kullandığını belirtmiştir. Futbolcularla yapılan bir çalışmada amatör futbolcuların %6.7'si ve profesyonel futbolcuların %28.9'u alkol kullandığını, alkol kullanan amatörlerin hepsi ayda bir kez, profesyonellerin %76.9'u ayda bir, %23.1'i haftada birkaç kez kullandığını belirtmiştir³.Futbolcularla yapılan başka bir çalışmada %51.8'inin alkol tükettiği bildirilmiştir⁷. Sporculara 3 ana öğün ve 1 ile 3 arasında ara öğün önerilmektedir. Antrenman/müsabakadan 3-4 saat önce yiyecek ve sıvı tüketilmesi, beslenme ile ilgili önemli hazırlık aşamasıdır. Öğün tüketim zamanı, müsabakanın özelliği ve kişisel toleransa göre değişir. Genel öneriler; 1-4 saat öncesinde öğün veya atıştırma ürünlerinin tüketilmesine yöneliktir. Kasların glikojen depolarının 24 saat içinde yeniden doldurulması gerekir. Bunun için antrenman ve müsabaka sonrası tüketilecek karbonhidrat türü ve miktarı ile diğer besin öğelerinin tüketilmesi konusunda birçok strateji vardır. Eğer egzersizler arasında 8 saatten daha az bir süre varsa, özel uygulamalar yapılmalıdır. Saat başı 1-1.5 g/kg karbonhidrat tüketilmesi önerilir. Bu miktar 24 saatte 6-10 g/kg' a eşittir. Egzersiz sonrası dönemde (özellikle 30 dakika içinde) yüksek miktarlarda karbonhidrat alınması (8-10 g/kg/gün) kas glikojen depolarının yenilenmesini artırır. Karbonhidrata 3'e 1 oranda protein eklemek, glikojen depolanmasını büyük ölçüde artırır¹². Egzersizden 2-3 saat önce 400 – 600 mL sıvı tüketimi önerilirken, egzersiz başlangıcında ve sonrasında 15 – 20 dakika aralarla, 150 – 350 mL sıvı tüketilerek, vücuttaki sıvı dengesi korunmaktadır¹³. Spor içecekleri, artan sıvı gereksinimi karşılamak için önerilir, çünkü tatlara beğenilir, elektrolit içerirler ve krampları önlemeye yardımcıdır¹². Sezon içi ve sezon dışı dönemde ergojenik yardımcı kullanma durumlarına bakıldığında; sezon içinde profesyonellerin tümü, amatörlerin %16.7'si bir veya birden fazla ergojenik yardımcı ürün kullandığını belirtmiştir.Sezon içi dönemde ergojenik yardımcı ürün kullanan 7 amatör futbolcunun sadece 2'si (%28.57) sezon dışı dönemde de ürün kullanmaya devam ettiğini belirtmiştir. Profesyonellerin en fazla kullandıkları ürünler ; kreatin [%94.44(f:51)],BCAA [%83.33(f:45)], glutamin [%72.22(f:39)], amino asit/ protein tozu [%72.22(f:39)] iken, amatörlerin %42.86'sı(f:3) amino asit/ protein tozu, %28.57'si(f:2) kreatin, %28.57'si (f:2) balık yağı kullanmaktadır. 2.Lig(n:20) ,3.Lig (n:20) ve Bölgesel Amatör Lig(BAL)de (n:20) oynayan toplam 60 futbolcu ile yapılan çalışmada;2.Lig futbolcularının % 95'inin, 3.Lig futbolcularının %65'inin , BAL futbolcularının % 45'inin sezon içinde besin destek ürünü kullandığı; besin destek ürünü kullananların %65.85'inin sezon dışında da kullandığı belirtilmiştir. Kullanılan ürünler ; amino asit protein tozu(%60.98), L- Karnitin (% 17.07), kreatin (%14.63), Ginseng (% 2.44), balık yağı (%2.44) ve Koenzim-Q10 (%2.44) şeklindedir⁶. 19 profesyonel futbolcu ile yapılan çalışmada, %47.4'ünün ergojenik destek ürünü kullandığı; %22.2'sinin protein tozu, %88.9'unun multivitamin-mineral desteği kullandığı belirtilmiştir⁴. 191 erkek futbolcu ile yapılan çalışmada; %62.8'inin birden fazla besin takviyesi kullandığı belirtilmiştir. Kullanılan ürünlerden bazıları; protein takviyesi (%34.2), vitamin takviyesi (% 29.2) vitamin ve mineral takviyesi (%36.7),kreatin (%3.3), L-Karnitin (%1.7) ve kafein (% 29.2), şeklindedir⁷.Yaşları 17 – 30 arasında değişen 123 erkek futbolcu ile yapılan çalışmada; futbolcuların %37'sinin tek veya kombine halde protein tozları, amino asitler, vitamin ve mineral kombinasyonları, polen ve spor içeceklerini kullandıkları belirtilmiştir¹⁴. Akademi liginde oynayan 100 futbolcu ile yapılan çalışmada; %40'ının bir veya birden fazla besin destek ürünü kullandığı;

kullanılanların %77.5'inin omega-3, %30'unun amino asit/protein tozu, %25'inin vitamin kullandığı belirtilmiştir¹⁵. Ampute futbolcularla yapılan çalışmada; futbolcuların %23.33'ü sezon içi dönemde besin destek ürünü kullandığını, kullananların %64.29'u sezon dışında da kullanmaya devam ettiğini belirtirken, besin destek ürünü kullananların %35.71'i amino asit / protein tozu, %28.57'si balık yağı, %14.28'i L-Karnitin kullandığını belirtmiştir¹⁶. Profesyonel olarak futbol oynayan 48 erkek sporcu ile yapılan çalışmada %31.25'inin ergojenik destek ürünü kullandığı, kullandıkları ürünlerin multivitamin, protein tozu, omaga-3, kreatin, glutamin ve amino asit olduğu belirtilmiştir¹⁷. Futbolcularla yapılan başka bir çalışmada; amatör futbolcuların %44.4'ünün ve profesyonel futbolcuların % 77.8'inin düzenli olarak besin destek ürünü kullandığı, kullandıkları ürünlerin magnezyum, multivitamin, protein tozu, balık yağı ve karnitin olduğu belirtilmiştir³. Çalışmamızdaki futbolcuların sporcu ve enerji içeceği kullanma durumlarına bakıldığında; sezon içinde profesyonellerin %94.44'ü ve amatörlerin %45.24'ü enerji içeceği, profesyonellerin %38.89'u ve amatörlerin %35.71'i sporcu içeceği kullandığını belirtmiştir. Sezon içinde sporcu içeceği kullanan profesyonel futbolcuların %66.67'si (f: 14/21) ve amatör futbolcuların % 46.67'si (f:7 /15) sezon dışında da kullandığını belirtmiştir. Futbolcularla yapılan bir çalışmada amatörlerin %35.6'sı ve profesyonellerin %48.9'u nun müsabaka sonrası sporcu içeceği tükettikleri belirtilmiştir³. Çalışmamızda profesyonel futbolcuların %61.11'i ve amatörlerin %42.86'sı vitamin kullandığını belirtmiştir. Profesyonellerin % 77.78'si ve amatörlerin % 47.62'si vitaminlerin bağışıklık sistemini güçlendirdiğini, profesyonellerin %72.22'si sürat artışı yaptığını, amatörlerin % 45.24'si dayanıklılığı arttırdığını ve %23.81'i enerji verdiğini düşünmektedir. Profesyonellerin %45.45'i ve amatörlerin %44.44'i vitaminleri kamp döneminde kullandığını belirtmiştir. Ampute futbolcularla yapılan çalışmada; futbolcuların %26.67'si sezon içi dönemde vitamin kullandığını, kullananların % 50'si sezon dışında da kullanmaya devam ettiğini belirtirken, futbolcuların % 26.67'si vitaminlerin enerji verdiğini, %20'si dayanıklılığı arttırdığını, %15'i kuvveti arttırdığını düşünmektedir¹⁶. Genel olarak sporcular arasında vitaminlerin performanslarını arttıracakları ve enerji verdiklerine dair yaygın bir inanış vardır. Vitaminler; karbonhidrat ve yağlardan enerji oluşumuna yardımcı olurlar, enerjinin ana kaynağı değildirler. Eksikliklerinde sportif performans azalabilir. Besinlerle alınan vitaminlerde yetersizlik söz konusu ise, alınan ek vitamin tabletleri ile azalan performans normal düzeye çıkarılabilir. Hiçbir vitamin preparatının sportif performansı antrenmanlarla kazanılan optimum düzeyin üzerine çıkarmadığı çalışmalarla saptanmıştır. Egzersiz sırasında kasta artan metabolizma vitaminlerin günlük gereksinimini arttırmaktadır. Sonuç olarak; amatör futbolcuların çoğunlukla beslenme konusundaki bilgileri kendi olanakları ile öğrendikleri ve beslenmelerini düzenledikleri gözlemlenmiştir.

Kaynaklar

- 1- Stolen T, Chamari K, Castagna C, Wisloff U. Physiology of soccer. An Update. Sports Med. 2005;35(6): 501-536.
- 2- Medina D, Lizarraga A, Drobnic F. Injury prevention and nutrition in football. Sports Science Exchange. 2014;27(132):1-5.
- 3- Yüksek M. Amatör ve profesyonel milli takım futbolcularında beslenme alışkanlıkları ve bilgi düzeylerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi. İstanbul; Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
- 4- Ayhan A. Profesyonel futbolcuların ve profesyonel voleybolcuların beslenme bilgi düzeyleri, kafein alımları ve vücut kompozisyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
- 5- Zengin E. Trabzon'da lisanslı futbolcuların müsabaka dönemi beslenme bilgi düzeyi ve davranışlarının değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi. İzmir: Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
- 6- Ayça İB, Tolalı AB. Examining nutrition habits of footballers playing in different league. Poster presented at: 4 th International Sport Sciences Congress, November 01– 04, 2016; Belek-Antalya, Turkey.
- 7- Dağcılar K. Kıbrıs Türk Futbol Federasyonu 2015-16 sezonu bünyesinde görev alan süper lig A takım futbolcularının besin tüketimleri, vücut kompozisyonları ve beslenme bilgi düzeylerinin saptanması. Yüksek lisans tezi. Gazimağusa: Doğu Akdeniz Üniversitesi Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü; 2016.
- 8- Bekpınar S. Tıbbi Biyokimya. Ed. F. Gürdöl, 3. Baskı. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri; 2018: 481-490.
- 9- Rosenbloom C . Food and fluid guidelines before, during and after exercise. Nutr Today. 2012; 47 (2), 63-69.

- 10- Öztürk A. Profesyonel ve amatör futbolcuların beslenme alışkanlıkları ve vücut bileşimleri. Yüksek lisans tezi. Sivas:Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü;2006.
- 11- Göral K, Saygın Ö, Karacabey K. Amatör ve profesyonel futbolcuların beslenme bilgi düzeylerinin incelenmesi. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi.2010;7(1) :837-847.
- 12- Ersoy N, Ersoy G . Sağlıkın Korunmasında Fiziksel Aktivite ve Spor Beslenmesi Temel İlkeleri.Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti;2020.
- 13- Ersoy G, Hasbay A. Sporcu Beslenmesi.Ankara: Klasmat Matbaacılık; 2008.
- 14- Ayça B, Çiloğlu F. Futbolcuların performans artırmak amacıyla kullandıkları ilaçlar ve besin tamamlayıcıları. Paper presented at: VI.Ulusal Spor Hekimliği Kongresi, Eylül 19-21, 1997; İzmir, Türkiye.
- 15- Ayça İB, Koç A. Academy league footballer's usage habits of drugs, vitamins and nutritional support products. Poster presented at: International Meeting on Education & Research in Health Sciences (IMER-HS), November 3-5, 2017;İstanbul,Turkey.
- 16- Ayça İB,Türkmen H. Ampute futbolcuların vitamin ve besin destek ürünü kullanma alışkanlıkları. Poster presented at: I.Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi, Kasım 3-5,2016 ;İstanbul, Türkiye .
- 17- Köse B. Farklı liglerdeki futbolcuların vücut kompozisyonu, beslenme ve hidrasyon durumlarının sezon içi dönemde değerlendirilmesi.Doktora tezi. Ankara:Başkent Üniversitesi Sağlık BilimleriEnstitüsü;2017.

Presentation ID/Sunum No= 150

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Voleybol Federasyonuna Bağlı Liglerde Aktif Olarak Oynayan Kadın Voleybolcuların Beslenme, Besin Destek Ürünü, Sporcu İçeceği ve Vitamin Kullanma Alışkanlıkları

İ.Banu AYÇA^{1*}, Zeynep YEŞİLOVA², M.Yusuf KAHRAMAN³

¹Marmara Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Spor Sağlık Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul

²2.Lig Bahçelievler Belediyesi Spor Kulübü Voleybol Oyuncusu, İstanbul

³Haliç Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Rekreasyon Bölümü, İstanbul

*İletişim yazarı : bayca@marmara.edu.tr

Özet

Kadın voleybolcuların beslenme, ergojenik yardımcı, sporcu içeceği ve vitamin kullanma alışkanlıklarına yönelik bir anket çalışması yapıldı. Sonuçlar SPSS programında yüzde(%) ve frekans(f) olarak değerlendirildi. Çalışmaya Voleybol Federasyonu bünyesindeki Liglerdeki takımlarda aktif olarak oynayan yaşları 18- 33 yıl arasında olan, 12'si milli olan (%12.24) 98 sporcu katıldı. Sporcuların % 17.35'i (f:17) 1.Ligde, %64.29'u (f:63) 2.Ligde, %10.20'si (f:10) Bölgesel Ligde,%8.16'sı(f:8) Alt yapıda oynamaktadır. Oynadığı takımlarda diyetisyen olan sporcuların oranı % 22.45 (f:22)dir. Beslenme konusundaki bilgileri; sporcuların %40.81'i(f:40) antrenöründen, %21.43'ü(f:21) ailesinden aldığını belirtmiştir. Sezon içi dönemde sporcuların %60.20'si(f:59)öğün atladığını, bunların %52.54'ü(f:31)öğle yemeğini atladığını,öğün atlamayan sporcuların %38.46'sı (15/39) 3 ana + 2 ara öğün yediğini belirtmiştir. Sezon içinde hergün protein(kırmızı / beyaz et) tüketen sporcuların oranı % 16.33 (f:16), hergün karbonhidrat(pilav,makarna vs) tüketen sporcuların oranı %40.82(f:40) dır. Sezon dışında öğünlere dikkat etmediğini belirtenlerin oranı %35.71(f:35)dir. Sporcuların %65.31'i(f:64) maç öncesi karbonhidrat ağırlıklı, %51.02'si (f:50) maç sonrası protein ağırlıklı, %34.69'u(f:34) iki antrenman arasında karbonhidrat ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir. Sporcuların %64.29'u(f:63) maçtan 2-3 saat önce son öğünü tükettiğini belirtmiştir. Sporcuların %47.96'sı (f:47) maç esnasında 0.5-1 L arası sıvı tükettiğini, %57.14'ü (f:56) maçtan sonra 0.5-1 L arası sıvı tükettiğini belirtmiştir. Sezon içinde sporcuların % 29.59'u (f:29) sporcu içeceği kullandığını, kullananların %51.72'si(f:15) haftada birkaç gün kullandığını, kullananların %31.03'ü (9/29) sadece içeriğine göre seçim yaptığını belirtmiştir. Sezon içinde sporcuların %35.71'i(f:35) besin destek ürünü kullandığını, kullananların %22.86'sı(f:8/35) sezon dışında da kullandığını belirtmiştir. En fazla kullandıkları ürünler: Kefir [%20(f:7)],balık yağı [%20(f:7)],BCAA [%17.14(f:6)] ve glukozamin [%14.29(f:5)]dir. Kullananların % 42.86'sı (f:15) besin destek ürünü kullanma amaçlarını daha iyi hissetmek ve dinamik aktiviteleri kolaylıkla yapmak olarak belirtmişlerdir. Sporcuların %24.48'i(f:24) vitaminlerin bağışıklık sistemini güçlendirdiğini, %21.42'si(f:21) enerji verdiğini düşünmektedir. Sporcuların %47.96'sı (f:47) vitamin kullanmakta, kullananların %46.81'i (f:22/ 47) haftada birkaç gün kullandığını belirtmiştir. Yine kullananların % 23.40'ı(f:11/ 47) multivitamin+mineral kombinasyonları kullanmaktadır. Vitamin kullananların %25.53'ü(f:12) vitamin kullanma amaçlarını hastalıklara karşı direnç kazanmak olduğunu belirtmiştir.

Sonuç olarak sporcuların beslenme ve vitaminler hakkındaki bilgilerinin yeterli olmadığı, besin destek ürünleri konusunda da bazı sporcuların bilgilerinin yeterli olmadığı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Voleybol, Beslenme, Besin destek ürünü, Sporcu içeceği, Vitamin

Nutrition, Nutritional Supplements, Sports Drink and Vitamin Usage Habits of Female Volleyball Players Actively Playing in Leagues Affiliated to the Volleyball Federation

Abstract

A questionnaire study was conducted on the nutrition, ergogenic aid, sports drink and vitamin usage habits of female volleyball players. The results were evaluated as percentage (%) and frequency (f) in the SPSS program. 98 athletes, 12 of whom (12.24%) were nationals, aged between 18 and 33 years, who actively played in teams in the Leagues within the Volleyball Federation participated in the study. 17.35% (f: 17) of the athletes are in the 1st League, 64.29% (f: 63) in the 2nd League, 10.20% (f: 10) in the Regional League, 8.16% (f: 8) in the Youth plays. The ratio of the athletes who are dieticians in the teams they play is 22.45% (f: 22). Their knowledge about nutrition; 40.81% (f: 40) of the athletes stated that they received from their coaches and 21.43% (f: 21) from their families. During the season, 60.20% (f: 59) of the athletes reported skipping meals, 52.54% (f: 31) of them skipped lunch, and 38.46% (15/39) of the athletes who did not skip meals ate 3 main meal + 2 snacks. The rate of athletes consuming protein (red / white meat) every day during the season is 16.33% (f: 16), and the rate of athletes consuming carbohydrates (rice, pasta, etc.) is 40.82% (f: 40). The rate of those who stated that they do not pay attention to meals outside the season is 35.71% (f: 35). 65.31% (f: 64) of the athletes stated that they were carbohydrate-heavy before the match, 51.02% (f: 50) were protein-heavy after the match, and 34.69% (f: 34) had carbohydrate-heavy nutrition between two training sessions. 64.29% of the athletes (f: 63) stated that they consumed their last meal 2-3 hours before the match. 47.96% of the athletes (f: 47) stated that they consumed 0.5-1 L of fluid during the match, 57.14% (f: 56) of them stated that they consumed 0.5-1 L of fluid after the match. During the season, 29.59% (f: 29) of the athletes stated that they used sports drinks, 51.72% (f: 15) of the users used it a few days a week, and 31.03% (9/29) of the users stated that they only choose according to its content. 35.71% (f: 35) of the athletes stated that they used nutritional supplements during the season, and 22.86% (f: 8/35) of the users stated that they also used it outside the season. The most used products are: Kefir [20% (f: 7)], fish oil [20% (f: 7)], BCAA [17.14% (f: 6)] and glucosamine [14.29% (f: 5)]. 42.86% (f: 15) of the users stated that their aim of using nutritional supplements was to feel better and to do dynamic activities easily. 24.48% (f: 24) of the athletes think that vitamins strengthen the immune system, 21.42% (f: 21) of them think that they give energy. 47.96% (f: 47) of the athletes used vitamins, 46.81% (f: 22/47) of the users stated that they used it a few days a week. Again, 23.40% of the users (f: 11/47) use multivitamin + mineral combinations. 25.53% (f: 12) of vitamin users stated that their purpose of using vitamins is to gain resistance against diseases. As a result, we think that the knowledge of athletes about nutrition and vitamins is not sufficient, and some athletes' knowledge about nutritional supplements is not sufficient.

Keywords: Volleyball, Nutrition, Nutritional supplement, Sports drink, Vitamin

Giriş ve Amaç

Voleybol; hücum hareketleri için patlayıcı kuvvet ve güç, savunma hareketleri için sürat ve çeviklik, bu hareketlerin maç boyunca sürdürülebilmesi için de dayanıklılık gerektiren yüksek performans sporu olarak tanımlanabilir. Smaç, blok ve servisteki dikey sıçrama yüksekliği ile defanstaki yatay sürat ve çevikliğin en üst seviyede olması için voleybolcuların uzun boy ve ekstremitelere, düşük vücut yağ oranına ve optimal bir kas kütesine ihtiyacı olduğu söylenebilir. Ortalama rally süresi kadınlarda 7-14 saniye, erkeklerde 5-8 saniyedir. Rally sonrası dinlenmeler kadınlarda 14 saniye, erkeklerde 10 saniyedir. Buna göre bu sürede harcanan enerji ve dinlenme miktarını da göz önüne aldığımızda voleybolun anaerobik bir spor olduğu görülür.¹Kadın voleybolcuların beslenme durumları, maç öncesi ve sonrası beslenme alışkanlıkları,sıvı

tüketimleri, besin destek ürünü, sporcu içeceği ve vitamin kullanma alışkanlıklarını incelemek amacıyla bu çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntem

Voleybol federasyonuna bağlı liglerde aktif olarak oynayan kadın voleybolculara günlük beslenme durumları, maç öncesi, sonrası ve 2 antrenman arası beslenme durumları, sıvı tüketim durumları, besin destek ürünü, sporcu içeceği ve vitamin kullanma alışkanlıklarına yönelik 47 soruluk anket uygulandı. Anketler araştırmacılar tarafından sporculara antrenörlerinin gözetiminde dağıtıldı ve toplandı. Elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programında yüzde (%) ve frekans (f) olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 12'si milli sporcu (%12.24) ve 86'sı (%87.76) milli olmayan toplam 98 kadın sporcu katıldı.

Tablo 2. Sporcuların özellikleri

	Voleybolcular (n=98)	
	$\bar{x} \pm SD$	Min-Maks
Yaş (yıl)	20,43 \pm 2,99	18-33
Spor yaşı (yıl)	8,07 \pm 2,74	1-13
Boy (cm)	175,52 \pm 8,96	154-200
Vücut ağırlığı (kg)	63,98 \pm 8,67	47-87
Beden Kitle İndeksi (BMI) (kg / m ²)	20,70 \pm 1,87	16,9-27,2

Eğitim düzeylerine bakıldığında; sporcuların %17.35'i (f:17) lise mezunu, %6.12'si (f:6) ön lisans, %73.47'si (f:72) lisans mezunu, %2.04'ü (f:2) yüksek lisans mezunu, %1.02'si (f:1) doktora mezundur. Sporcuların oynadıkları liglere bakıldığında; sporcuların % 17.35'i (f:17) 1.Ligde, %64.29'u (f:63) 2.Ligde, %10.20'si (f:10) Bölgesel Ligde, %8.16'si(f:8) Alt yapıda oynamaktadır. Oynadıkları takımlarda diyetisyen varlığına bakıldığında; sporcuların % 22.45 'sinin (f:22) oynadığı takımların diyetisyeni vardır, %77.55'inin (f:76) oynadığı takımlarda diyetisyen yoktur.

Sporcuların %35.71'i (f:35) sporcu beslenmesi hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu, %59.18'i (f:58) kısmen yeterli bilgiye sahip olduğunu ve %5.10'u (f:5) sporcu beslenmesi hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığını düşünmektedir.

Beslenme konusundaki bilgileri nereden veya kimden aldıkları sorulduğunda; sporcuların %40.81'i(f:40) antrenöründen, %21.43'ü(f:21) ailesinden, % 16.33'ü (f:16) diyetisyenden, % 16.33'ü (f:16) üniversitede beslenme dersinden, % 4.08'i (f:4) spor dergilerinden, % 1.02'si (f:1) takım doktorundan aldığını belirtmiştir.

Sezon içi dönemde sporcuların %60.20'si(f:59) öğün atladığını, %39.80'i (f:39) öğün atlamadığını belirtmiştir. Öğün atlayan sporcuların %52.54'ü (f:31) öğle yemeğini atladığını belirtmiştir.

Tablo 2 . Sezon içi dönemde öğün atlayan sporcuların atladıkları öğünler

Atlanan Öğün	Öğün atlayan sporcu sayısı (n:59) % (f)
Kahvaltı	37.29 (22)
Öğle yemeği	52.54 (31)
Akşam yemeği	10.17 (6)

Tablo 3. Sezon için dönemde öğün atlayan sporcuların tükettikleri öğün sayısı

Tüketilen öğün sayısı	Öğün atlayan sporcu sayısı (n:59) % (f)
2 ana öğün	47.46 (28)
Öğünlere dikkat etmeyenler	52.54 (31)

Sezon içinde öğün atlamayan sporcuların tükettikleri öğün sayılarına bakıldığında; öğün atlamayan sporcuların %38.46'sı (15/39) 3 ana + 2 ara öğün yediğini belirtmiştir(Tablo 4).

Tablo 4. Sezon içi dönemde öğün atlamayan sporcuların tükettikleri öğün sayıları

Tüketilen öğün sayısı	Öğün atlamayan sporcu sayısı (n:39) % (f)
3 ana öğün	25.64 (10)
3 ana öğün+ 1 ara öğün	33.33 (13)
3 ana öğün+ 2 ara öğün	38.46 (15)
3 ana öğün + 3 ara öğün	2.56 (1)

Sezon içinde hergün protein(kırmızı / beyaz et) tüketen sporcuların oranı % 16.33 (f:16), her gün karbonhidrat (pilav,makarna vs) tüketen sporcuların oranı %40.82(f:40) dır(Tablo 5). Sporcuların %65.31'i(f:64) sezon içinde beslenme düzeylerini yeterli görmekte %34.69'u (f:34) yetersiz görmektedir.

Tablo 5 . Sezon içi dönemde sporcuların protein ve karbonhidrat tüketimleri

Tüketim sıklığı (gün / hafta)	Protein tüketimi (kırmızı / beyaz et) % (f)	Karbonhidrat tüketimi (pilav,makarna vs) % (f)
1-3 gün	57.14 (56)	34.69 (34)
4-6 gün	24.49 (24)	24.49 (24)
Her gün	16.33(16)	40.82 (40)
Vejeteryan olduğu için et tüketmeyenler	2.04 (2)	----

Tablo 6. Sezon dışı dönemde sporcuların protein ve karbonhidrat tüketimleri

Tüketim sıklığı (gün / hafta)	Protein tüketimi (kırmızı / beyaz et) % (f)	Karbonhidrat tüketimi (pilav, makarna vs) % (f)
1-3 gün	64.29 (63)	46.94(46)
4-6 gün	19.39 (19)	20.41(20)
Hergün	10.20 (10)	28.57(28)
Vejeteryan olduğu için et tüketmeyenler	2.04 (2)	----
Beslenmesine dikkat etmeyenler	4.08 (4)	4.08 (4)

Tablo 7. Sezon içi ve dışı dönemde sporcuların tatlı tercihleri

Tatlı tercihleri	Sezon içi dönem % (f)	Sezon dışı dönem % (f)
Sütlü tatlı	21.43 (21)	14.29 (14)
Şerbetli tatlı	1.02 (1)	7.14 (7)
Çikolata	16.33 (16)	11.22 (11)
Dondurma	4.08 (4)	9.18 (9)
Meyve salatası	10.20 (10)	3.06 (3)
Ayırım yapmayanlar	46.94(46)	55.10 (54)

Tablo 8. Sezon dışı dönemde sporcuların tükettikleri öğün sayıları

Tüketilen öğün sayısı	Sporcu Sayısı (n:98) % (f)
2 ana öğün	15.31 (15)
3 ana öğün	25.51 (25)
3 ana öğün+ 1 ara öğün	9.18 (9)
3 ana öğün+ 2 ara öğün	11 (11.22)
3 ana öğün+ 3 ara öğün	3.06 (3)
Öğünlere dikkat etmeyenler	35.71 (35)

Sezon dışı dönemde sporcuların %25.51 (f:25) 3 ana öğün tüketirken, öğünlere dikkat etmediğini belirtenlerin oranı %35.71(f:35)dir.

Tablo 9 .Sporcuların maç öncesi ,maç sonrası ve iki antrenman arasındaki beslenme durumları

Beslenme şekli	Maç öncesi (n:98)	Maç sonrası (n:98)	İki antrenman arası(n:98)
	% (f)	% (f)	% (f)
Karbonhidrat ağırlıklı	65.31(64)	22.45(22)	34.69 (34)
Protein ağırlıklı	21.43(21)	51.02 (50)	28.57(28)
Sebze-meyve ağırlıklı	4.08 (4)	6.12 (6)	20.41 (20)
Fast-food ağırlıklı	-----	3.06(3)	3.06 (3)
Dikkat etmeyenler	9.18(9)	17.35(17)	13.27(13)

Sporcuların maç öncesi ,maç sonrası ve iki antrenman arasındaki beslenme durumlarına bakıldığında; sporcuların %65.31'i(f:64) maç öncesi karbonhidrat ağırlıklı, %51.02'si (f:50) maç sonrası protein ağırlıklı, %34.69'u(f:34) iki antrenman arasında karbonhidrat ağırlıklı beslendiğini belirtmiştir. Maç öncesi son öğünü tüketme zamanlarına bakıldığında; sporcuların %31.63'ü (f:31) maçtan 1-2 saat önce son öğünü tükettiğini, %64.29'u (f:63) maçtan 2-3 saat önce son öğünü tükettiğini,% 4.08'i (f:4) maçtan 3-4 saat önce son öğünü tükettiğini belirtmiştir. Sporcuların maç esnasında ve sonrasında sıvı tüketme durumlarına bakıldığında; sporcuların %47.96'sı (f:47) maç esnasında 0.5-1 L arası sıvı tükettiğini, %57.14'ü (f:56) maçtan sonra 0.5-1 L arası sıvı tükettiğini belirtmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Sporcuların maç esnasında ve sonrasında sıvı tüketme durumları

Sıvı tüketimi	Maç esnasında (n:98)	Maç sonrasında(n:98)
	% (f)	%(f)
0.5 L den az	7.14 (7)	7.14 (7)
0.5 – 1 L arası	47.96 (47)	57.14 (56)
1 – 1.5 L arası	37.76 (37)	22.45 (22)
1.5 – 2 L arası	7.14 (7)	13.27 (13)

Sezon içinde sporcuların % 29.59'u (f:29) sporcu içeceği kullanmakta % 70.41'i (f:69) kullanmamaktadır. Kullananların %51.72'si(f:15/ 29) haftada birkaç gün , %44.83'ü (f:13/29) kamp döneminde, %3.45'i (f:1/29) ayda bir kere kullanmaktadır. Sporcu içeceği kullananların %31.03'ü (9/29) sadece içeriğine göre seçim yaptığını, % 17.24'ü (f: 5/29) sadece tadına göre ,%3.45'i sadece kalorisine (f: 1/29) seçim yaptığını belirtmiştir. İçeriğine göre seçim yapan (f:19 /29) sporcuların % 42.10'u (f:8) vitamin içermesine ,% 42.10'u (f:8) amino asit içermesine ,% 10.53'ü (f: 2) karbonhidrat içermesine % 5.27'si (f: 1) mineral içermesine dikkat etmektedir.

Tablo 11. Sporcuların sporcu içeceği seçim kriterleri

Sporcu içeceği seçim kriterleri	Sporcu içeceği kullanan sporcular (n:29) % (f)
Sadece içeriğine göre	31.03 (9)
İçeriği + markasına göre	6.90 (2)
İçeriği + tadına göre	3.45 (1)
İçeriği + tadına+ markasına göre	13.79(4)
İçeriği + kalorisine+ markasına göre	3.45 (1)
İçeriği +tadına +markasına+ yoğunluğuna göre	6.90 (2)
Sadece tadına göre	17.24 (5)
Sadece kalorisine göre	3.45(1)
Kalorisine + markasına göre	3.45(1)
Kalorisine +tadına göre	10.34(3)

Sezon içinde sporcuların %35.71'i(f:35) besin destek ürünü kullanmakta % 64.29'u(f:63) kullanmamaktadır. Kullananların %22.86'sı(f:8/35) sezon dışında da kullandığını belirtmiştir. En fazla kullandıkları ürünler: Kefir [%20(f:7)],balık yağı [%20(f:7)],BCAA [%17.14(f:6)] ve glukozamin [%14.29(f:5)]dir (Tablo 12).

Tablo 12. Sporcuların kullandıkları besin destek ürünleri

Besin Destek Ürünü	Kullanan Sporcu (n:35) % (f)
Kefir	20 (7)
Balık yağı	20 (7)
BCAA	17.14 (6)
Glukozamin	14.29 (5)
Kreatin	8.57 (3)
Ginseng	8.57 (3)
L-Karnitin	5.71 (2)
Amino asitler/ protein tozları	5.71 (2)

Besin destek ürünü kullanma amaçlarına bakıldığında; % 42.86'sı (f:15) daha iyi hissetmek ve dinamik aktiviteleri kolaylıkla yapmak için, %22.86'sı (f: 8) kas kuvvetini arttırmak için ,% 17.14 'ü (f:6) yağ yakımını arttırmak için ve %17.14 'ü (f:6) bağışıklık sistemini kuvvetlendirmek için olarak belirtmiştir. Besin destek ürünü kullanma sıklıklarına bakılınca; %45.71'si (f:16) yüksek aktivite gerektiren iş yükü fazla olduğunda, % 40.00 'ı(f:14) sezon içi dönemde her gün, %8.57'si(f:3) mevsimsel rahatsızlıklar olduğunda, %2.86'sı (f:1) her gün düzenli olarak ve %2.86'sı (f:1) kamp döneminde kullandığını belirtmiştir. Vitaminlerin etkileri hakkındaki düşüncelerine bakıldığında; sporcuların %24.48'i(f:24) vitaminlerin bağışıklık sistemini güçlendirdiğini, %21.42'si(f:21) enerji verdiğini, 20.40 (f:20) dayanıklılık artışı yaptığını düşünmektedir (Tablo 13).

Tablo 13. Sporcuların vitaminlerin etkileri hakkındaki görüşleri

Sporculara göre vitaminlerin etkileri	Sporcu sayısı (n:98) % (f)
Bağışıklık sistemini güçlendirir	24.48 (24)
Enerji verir	21.42 (21)
Dayanıklılık artışı yapar	20.40 (20)
Metabolik olayların düzenlenmesini sağlar	9.18 (9)
Kuvvet artışı yapar	7.14 (7)
Metabolizmanın daha hızlı çalışmasını sağlar	4.08 (4)
Konsantrasyon yeteneğinde artış yapar	4.08 (4)
Antioksidan etkilidir	3.06 (3)
Sinir sistemini kuvvetlendirir	2.04 (2)
Sürat artışı yapar	2.04 (2)
Kilo aldırır	2.04 (2)

Sporcuların %47.96'sı (f:47) vitamin kullanmakta, %52.04'ü (f:51) vitamin kullanmamaktadır. Vitamin kullanan sporcuların vitamin kullanma sıklığına bakıldığında; %46.81'i (f:22) haftada birkaç gün kullandığını, %36,17'si (f:17) her gün düzenli olarak bir tane kullandığını, %8.51'i (f:4) kamp dönemlerinde kullandığını, %6.48'i (f:3) kür şeklinde kullandığını ve %2.13'ü (f:1) hasta olduğu zaman kullandığını belirtmiştir.

Vitamin kullanan sporcuların % 23.40'ı (f:11/47) multivitamin+mineral kombinasyonları kullanmaktadır.

Tablo 14. Sporcuların kullandığı vitaminler

Kullanılan ürünlerin içeriği	Kullanan sporcu sayısı(n:47) % (f)
Multivitamin+mineral	23.40 (11)
C vitamini	10.64 (5)
B12 vitamini	8.51 (4)
Multivitamin+mineral+ GinsengG115	6.38 (3)
D vitamini	4.25 (2)
Multivitamin+mineral+aminoasit+bitki özü	2.13(1)
Multivitamin+mineral+KoenzimQ10	2.13(1)
C vitamini+D vitamini + çinko	2.13(1)
C+B+D vitamini	2.13(1)
B12+D vitamini	2.13(1)
B12+C vitamini	2.13(1)
B12+mineral	2.13(1)
B12 Vitamini	2.13(1)
Vitamin +Mineral	2.13(1)
Kullandığı ürünün adını vermeyenler	27.66 (13)

Vitamin kullanma amaçlarına bakıldığında; vitamin kullananların %25.53'ü (f:12) vitamin kullanma amaçlarını hastalıklara karşı direnç kazanmak olduğunu belirtmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Sporcuların vitamin kullanma amacı / amaçları

Vitamin kullanma amacı / amaçları	Kullanan sporcu sayısı(n:47) % (f)
Hastalıklara karşı direnç kazanmak	25.53 (12)
Hastalıklara karşı direnç kazanmak + kendini iyi hissetmek	23.40 (11)
Hastalıklara karşı direnç kazanmak + kendini iyi hissetmek + sağlık problemlerini çözmek	19.15 (9)
Kendini iyi hissetmek	8.51 (4)
Sağlık problemlerini çözmek	6.38 (3)
Dengeli beslenemediğinden	6.38 (3)
Dengeli beslenemediğinden + hastalıklara karşı direnç kazanmak	6.38 (3)
Hastalıklara karşı direnç kazanmak + kendini iyi hissetmek + sağlık problemlerini çözmek + yaşlanma etkilerini geciktirmek	4.26 (2)

Vitamin kullanan sporcuların vitamin kullanımına karar verme aşamasında çoğunlukla birden fazla kişinin önerisine dikkat ettikleri, sadece 5 sporcunun (%10.64) kendisi araştırarak karar verdiği görülmektedir(Tablo 16).

Vitamin kullanırken tercihlerini etkileyen faktörlere bakıldığında; sporcuların %59.57'si (f:28 /47) güvenilir marka olmasına dikkat ettiğine, %21.28'i(f:10 / 47) ürün içeriğine önem verdiğini, % 19.15'i (f:9/47) tavsiye edilmesine dikkat ettiğini belirtmiştir.

Tablo 16. Vitamin kullanımına karar vermeyi etkileyen kişi /kişiler

Vitamin kullanımına karar vermeyi etkileyen kişi / kişiler	Vitamin kullanan sporcular (n:47 /98) % (f)
Doktor tavsiyesi	53.19 (25)
Doktor tavsiyesi + kendisi araştıran	12.76 (6)
Kendisi araştıran	10.64 (5)
Doktor tavsiyesi + eczacı tavsiyesi	8.51 (4)
Doktor tavsiyesi + aile tavsiyesi	6.38 (3)
Antrenör tavsiyesi	2.13(1)
Doktor tavsiyesi + eczacı tavsiyesi+ aile tavsiyesi	2.13(1)
Doktor tavsiyesi + aile tavsiyesi+ kendisi araştıran	2.13(1)
Eczacı tavsiyesi + kendisi araştıran	2.13(1)

Tartışma ve Sonuç

Takım sporları (voleybol,basketbol,hentbol,futbolgibi) genel olarak yüksek şiddetli oyun patlamaları ve bunları izleyen duraklamalar veya düşük aktivite dönemleri arasındaki aralıklı aktiviteler içermektedir. Voleybolda kısa süreli patlayıcı kuvvetin kullanıldığı noktalar çok olduğundan dolayı buna yönelik doğru bir beslenme şekli uygulamak sporcunun performansını etkiler. Antrenman ve yarışma öncesi, karbonhidrattan zengin beslenmek, hem glikojen depolarında doyunluk sağlamakta, hem de aktivite sırasında kan glikozunda devamlılığı sağlamaya yardımcı olmaktadır. Müsabaka öncesi 2-3 saat içinde yaklaşık 1-2 g/kg karbonhidrat tüketilmesi önerilmektedir.²

Çalışmamıza katılan sporcuların ortalama boy uzunlukları 175.52 ± 8.96 cm ve ortalama BMI değerleri 20.70 ± 1.87 kg / m² dir. Yaşları 18- 40 arasında değişen 39 kadın voleybolcu ile yapılan çalışmada; boyları 168.62 ± 4.55 cm ve BMI değerleri 22.28 ± 2.92 kg / m² olarak belirtilmiştir.³ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen sınıflamaya göre, çalışmamıza katılan sporcuların BMI değerleri normal sınıflamasına girmektedir.⁴

Beslenme konusundaki bilgileri nereden / kimden aldıklarına bakıldığında ; sporcuların %40.81'i antrenöründen, %21.43'ü ailesinden, % 16.33'ü diyetisyenden, % 16.33'ü üniversitede beslenme dersinden, % 4.08'i spor dergilerinden , % 1.02'si takım doktorundan aldığını belirtmiştir. Voleybolcularla yapılan bir çalışmada; sporcu beslenmesi ile ilgili bilgi kaynağı olarak; sporcuların %76.6'sı antrenörlerini,%16.7'si diyetisyenleri,%6.7'si kitap,dergi ve gazeteyi gösterdikleri belirtilmiştir.⁵ Voleybolcularla yapılan başka bir çalışmada; sporcuların %60.56'sı sporcu beslenmesi hakkında bilgi sahibi olduğunu ifade etmiş, bunların %39.53'ü antrenör, %34.88'i diyetisyen, %25.48'i yazılı ve görsel medya, interneti bilgi kaynağı olarak gösterdikleri belirtilmiştir.³ Sporcuların büyük çoğunluğunun sporcu beslenmesi konusundaki bilgileri antrenörlerinden aldıkları görülmektedir. Sporcuların öğün atlama durumlarına bakıldığında; sezon içi dönemde sporcuların %60.20'si öğün atlamaktadır. Sezon içinde öğün atlayan sporcuların %37.29'u kahvaltı öğününü atlamaktadır. Kahvaltı günün en önemli öğünlerinden biridir. Özellikle sabah yapılacak olan antrenmanlardan veya müsabakalardan önce kahvaltı tüketimi önem kazanmaktadır.⁶ Sezon içinde öğün atlayan sporcuların %52.54'ü öğle yemeğini atlamaktadır ve bu sporcuların % 47.46'sı 2 ana öğün tüketmektedir. Sezon içinde öğün atlamayan sporcuların % 38.46'sı 3 ana + 2 ara öğün tüketmektedir. 2016-17 voleybol sezonunda 1.Lig kategorisinde yer alan takımlarda oynayan yaşları 17-37 yıl arasında olan, 66'sı milli sporcu olan 90 kadın voleybol sporcusu ile yapılan çalışmada; milli sporcuların %60.6'sı ve milli olmayan sporcuların % 58.3'ünün öğün atladığı bildirilmiştir.⁷ Yaşları 15-17 yıl arasında olan 13 adölesan erkek voleybol sporcusu ile yapılan çalışmada; sporcuların % 61.5'inin düzenli kahvaltı yapmadıkları, %7.7'sinin düzenli öğle yemeği tüketmediği ,%15.4'ünün düzenli akşam yemeği tüketmediği belirtilmiştir.⁸ 71 voleybol sporcusu ile yapılan çalışmada; sporcuların % 38.03'ünün öğün atladığı, öğün atlayan sporcuların %64.10'unun sabah öğününü, %30.77'sinin öğle öğününü atladığı belirtilmiştir. Sporcuların; zaman yetersizliğinden,camı istemiyor-iştahsız olduğu için,hazır yemek olmadığı için öğün atladıkları saptanmıştır.³ Voleybolcularla yapılan başka bir çalışmada; 12-16 yaş grubu sporcuların %30'unun öğün atladığı belirtilmiştir.⁹ Çalışmamıza katılan sporcuların maç öncesi, maç sonrası ve gün içerisinde iki antrenman arasındaki beslenme durumlarına bakıldığında; sporcuların %65.31'i maç öncesi karbonhidrat ağırlıklı,%51.02'si maç sonrası protein ağırlıklı,% 34.69'u gün içerisinde iki antrenman olduğunda, iki antrenman arasında karbonhidrat ağırlıklı beslenmektedir. Ayça ve Akın'ın çalışmasında; milli voleybolcuların %77.27'si maç öncesinde karbonhidrat ağırlıklı, % 68.18'i maç sonrasında protein ağırlıklı, milli olmayan sporcuların %62.5'i maç öncesi karbonhidrat ağırlıklı, % 62.5'i maç sonrası protein ağırlıklı beslendiği, günde iki antrenman olduğunda; antrenmanlar arasında milli sporcuların %45.45'i protein ağırlıklı, milli olmayan sporcuların % 41.67'si karbonhidrat ağırlıklı beslendikleri belirtilmiştir.⁷ Yetmişbir voleybol sporcusu ile yapılan çalışmada; sporcuların müsabaka öncesi yemek tercihlerine bakıldığında ; %42.25'i protein içerikli, %36.68'i karbonhidrat içerikli beslenmekte, müsabaka sonrası yemek tercihlerinde %53.52'sinin protein içerikli, %25.35'inin karbonhidrat içerikli beslendiği belirtilmiştir.³ Çalışmamıza katılan sporcuların maç öncesi son öğünü tüketme zamanları, maç esnasında ve sonrasında sıvı tüketme durumlarına bakıldığında; sporcuların % 64.29'u maçtan 2-3 saat önce , %31.63'ü 1-2 saat önce, % 4.08'i 3-4 saat önce son öğünü tüketmektedir.Sporcuların % 47.96'sı maç esnasında 0.5 – 1 L arası sıvı, %57.14'ü maçtan sonra 0.5 - 1 L arası sıvı tüketmektedir. Voleybolcularla yapılan çalışmada; milli sporcuların %55.3'ü ve milli olmayan sporcuların %54.17'si maçtan önce son öğünü 2-3 saat önce yediği belirtilmiştir.

Milli sporcuların %39.39'u ve milli olmayan sporcuların % 54.17'si maçta devre arasında 0.5 – 1 L arasında sıvı, milli sporcuların %43.94'ü ve milli olmayan sporcuların % 58.33'ü maçtan sonra 0.5 – 1 L arası sıvı tükettikleri belirtilmiştir.⁷ Voleybolcularla yapılan başka bir çalışmada; sporcuların %56.34'ü tüketilen son yemekle müsabaka arasında 1-2 saat olması, %43.66'sı 2-4 saat olması gerektiğini belirtmişlerdir. Sporcuların %52.11'i maç sırasında 0.5 L ve daha az, % 56.34'ü maç sonrasında 0.5 L ve daha az sıvı tükettikleri belirtilmiştir.³ Elit seviyedeki sporcularla yapılan çalışmada ; benzer şekilde sporcuların %54.8'inin son öğünü 2 saat önceden tükettiği belirtilmiştir.¹⁰ Voleybolcularla yapılan diğer bir çalışmada ; sporcuların %56.6'sı müsabakadan 2-3 saat önce yemek yenilmesinin uygun olduğunu, %86.6'sı müsabaka arası ve hemen sonrası su içmenin yanlış olduğunu belirtmişlerdir.⁵ Sporculara 3 ana öğün + 1 ile 3 arasında ara öğün önerilmektedir. Antrenman/müsabakadan 3-4 saat önce yiyecek ve sıvı tüketilmesi, beslenme ile ilgili önemli hazırlık aşamasıdır. Öğün tüketim zamanı, müsabakanın özelliği ve kişisel toleransa göre değişir. Genel öneriler; 1-4 saat öncesinde öğün veya atıştırma ürünlerinin tüketilmesine yöneliktir. Kasların glikojen depolarının 24 saat içinde yeniden doldurulması gerekir. Bunun için antrenman ve müsabaka sonrası tüketilecek karbonhidrat türü ve miktarı ile diğer besin öğelerinin tüketilmesi konusunda birçok strateji vardır. Eğer egzersizler arasında 8 saatten daha az bir süre varsa, özel uygulamalar yapılmalıdır. Saat başı 1-1.5 g/kg karbonhidrat tüketilmesi önerilir. Bu miktar 24 saatte 6-10 g/kg' a eşittir. Egzersiz sonrası dönemde (özellikle 30 dakika içinde) yüksek miktarlarda karbonhidrat alınması (8-10 g/kg/gün) kas glikojen depolarının yenilenmesini artırır. Karbonhidrata 3'e 1 oranda protein eklemek, glikojen depolanmasını büyük ölçüde artırır.¹¹ Egzersizden 2-3 saat önce 400 – 600 mL sıvı tüketimi önerilirken, egzersiz başlangıcında ve sonrasında 15 – 20 dakika aralarla, 150 – 350 mL sıvı tüketilerek, vücuttaki sıvı dengesi korunmaktadır.¹² Çalışmamızda sezon içinde sporcuların % 35.71'i besin destek ürünü kullanmakta, % 64 .29'u kullanmamaktadır. Kullananların %22.86'sı sezon dışında da kullanmaktadır. Kullandıkları ürünler; Kefir, balık yağı, BCAA, glukozamin, kreatin, ginseng, L-Karnitin ve aminoasitler/protein tozlarıdır. Voleybolcularla yapılan bir çalışmada; milli sporcuların %53'ünün ve milli olmayanların %20.8'inin sezon içinde bir veya daha fazla besin destek ürünü kullandığı, milli sporcuların en fazla dallı zincirli amino asitleri (BCAA), amino asit /protein tozu, glutamin, kreatin, L-Karnitin kullandığı, milli olmayanların en fazla amino asit/protein tozu ve glutamin kullandıkları belirtilmiştir.⁷ Başka bir çalışmada; profesyonel voleybolcuların en çok kullandıkları supplementlerin protein, vitamin ve mineraller, amino asitler, kafein içerikli uyarıcılar, BCAA, kreatin ve glutamin olduğu belirtilmiştir.¹³ Bir diğer çalışmada; 13-25 yaş arası voleybolcuların genelde vitamin, sporcu içeceği, kreatin, L-Karnitin ve Beta-hidroksi-meta butirat(HMB) kullandığı belirtilmiştir.¹⁴ Yapılan bir derleme çalışmasında; voleybolda en çok kullanılan besinsel desteklerin: C ve D vitamini, demir, magnezyum, kafein, sporcu ve enerji içecekleri, BCAA, HMB, glutamin, Whey, kreatin, bikarbonat ve karnitin olduğu belirtilmiştir.¹⁵ Çalışmamıza katılan bazı sporcuların besin destek ürünü kullanma amaçları ve kullandıkları ürünler arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Örneğin kas kuvvetini arttırmak için besin destek ürünü kullanan sporcuların yüzdesi %22,86 iken (f:8) vücuda faydası bu yönde olan kreatin, aminoasitler/protein tozları, BCAA, whey proteini gibi besin destek ürünü kullanan sporcuların yüzdesi %31,42'dir (f:11). Yani bu besin destek ürünlerini kullanan 11 kişiden 3 kişi ya bu ürünlerin kullanım amaçlarını bilmemekte ya da amacına uygun kullanmamaktadır. Aynı şekilde yağ yakımını arttırmak için besin destek ürünü kullanan sporcuların yüzdesi %17,14 iken (f:6) L karnitin ve omega-3 kullanan sporcuların yüzdesi %25,71'dir (f:9). Yani bu besin destek ürünlerini kullanan 9 kişiden 3 kişi ya bu ürünlerin kullanım amaçlarını bilmemekte ya da amacına uygun kullanmamaktadır. Buna göre bazı sporcuların besin destek ürünü kullanırken amacına uygun kullanmadıkları görülmüştür. Çalışmamıza katılan sporcuların %47.96'sı vitamin kullanmakta %52.04'ü vitamin kullanmamaktadır. Vitamin kullananların % 23.40'ı multivitamin+mineral kombinasyonları kullanmaktadır. Sporcuların %24.48'i vitaminlerin bağışıklık sistemini güçlendirdiğini, %21.42'si enerji verdiğini, %20.40'ı dayanıklılık artışı yaptığını düşünmektedir. Vitamin kullananların %25.53'ü vitamin kullanma amaçlarını hastalıklara karşı direnç kazanmak olduğunu belirtmiştir. Voleybolcularla yapılan çalışmada; sporcuların %57.75'inin vitamin-mineral takviyesi aldığı, bunların %23.94'ünün multivitamin+mineraller+ginseng G115 içeren ürün, %21.13'ünün multivitamin+ mineral+ Koenzim Q10 içeren ürün kullandığı belirtilmiştir.³ Elit seviyedeki sporcularla yapılan çalışmada; sporcuların %67.7'sinin vitaminlerin enerji verdiğini düşündüğü belirtilmiştir.¹⁰ Genel olarak sporcular arasında vitaminlerin performanslarını arttıracakları ve enerji verdiklerine dair yaygın bir inanış vardır. Vitaminler; karbonhidrat ve yağlardan enerji oluşumuna yardımcı olurlar, enerjinin ana kaynağı değildirler. Eksikliklerinde sportif performans azalabilir. Hiçbir vitamin

preparatının sportif performansı antrenmanlarla kazanılan optimum düzeyin üzerine çıkarmadığı çalışmalarla saptanmıştır. Egzersiz sırasında kasta artan metabolizma vitamin gereksinimini arttırmaktadır. Bu nedenle egzersizin şiddetine göre bazı vitaminlerin günlük gereksinimleri artabilmektedir. Sporcular ek vitamin alırken besinlerle birlikte alacakları vitaminleri de dikkate almalıdırlar¹⁶. Sonuç olarak sporcuların beslenme ve vitaminler hakkındaki bilgilerinin yeterli olmadığı, besin destek ürünleri konusunda da bazı sporcuların bilgilerinin yeterli olmadığı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

- 1-Türkiye Voleybol Federasyonu, www.tvf.org.tr, Erişim tarihi: 20 Nisan 2021
- 2- Özdemir G. Spor dallarına göre beslenme.Sportre Bed Eğit ve Spor Bil Derg.2010;8(1):1-6.
- 3- Gökensel P. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti voleybol federasyonu oyuncularının beslenme davranışı ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi.[Yüksek lisans tezi]. KKTC, Doğu Akdeniz Üniversitesi Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü;2016.
- 4-Bekpınar S. Tıbbi Biyokimya. Ed. Gürdöl F,3.baskı,İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;2018:481-490.
- 5-Sivrikaya AH. Atatürk Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu voleybol takımı sporcularının sporcu beslenmesine ilişkin bilgi düzeylerinin incelenmesi.Paper presented at: The 9th International Sports Sciences Congress;November 3 -5, 2006.Muğla,Turkey.
- 6- Rosenbloom C. Food and fluid guidelines before,during and after exercise. Nutr.Today.2012;7(2):63- 69.
- 7- Ayça B, Akın G. Nutrition and nutritional supplement consumption habits of women volleyball players. Poster presented at:13 th European Congress and 29th FIEP World Congress;September 26-29, 2018. İstanbul, Turkey.
- 8- Onbaşı ZÇ. Adölesan voleybol oyuncularının beslenme bilgi düzeyleri, beslenme durumları ile sıvı tüketimlerine beslenme eğitiminin etkisi. [Yüksek lisans tezi].Ankara, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2017.
- 9- Tepecik G. İstanbul Büyükşehir spor kulübü voleybol branşında 12-16 yaş grupları sporcularının beslenme düzeylerinin incelenmesi. [Yüksek lisans tezi]İstanbul , Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
- 10- Yarar H, Gökdemir K, Eroğlu H, Özdemir G.Elit seviyedeki sporcuların beslenme bilgi ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Selçuk Üniv Beden Eğit ve Spor Bil Derg.2011; 13(3): 368-371.
- 11- Ersoy N, Ersoy G. Sağlığın Korunmasında Fiziksel Aktivite ve Spor Beslenmesi Temel İlkeleri. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti.;2020.
- 12- Ersoy G, Hasbay A. Sporcu Beslenmesi.Ankara: Klasmat Matbaacılık;2008.
- 13-Zapolska J ,Witczak K, Manczuk A,Ostrowska L.Assesment of nutrition, supplementation and body composition parameters on the example of professsional volleyball players. Rocznik Hig .2014; 65(3):235-242.
- 14- Gacek M. Eating habits of a group of professional volleyball players. Rocznik Hig.2011; 62(19):77-82.
- 15- Nalçakan GR, Akıncı D, Yol Y, Ergin E. Besinsel destek kullanımı: Voleybol örneği . Spor Bil Araş Derg.2020; 5(2):257-281.
- 16- Ergen E, Demirel H,Güner R,Turnagöl H,Baçoğlu S,Zergeroğlu AM,Ülkar B,Hazır T. Egzersiz Fizyolojisi Ders Kitabı. Ed. Ergen E, 6.basım.Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic.Ltd.Şti.:2017.

Presentation ID/Sunum No= 16

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kardiyak Kateterizasyon Sonrası Cerrahi Gerektiren Komplikasyonlar

Exp. Dr. Ziya Yıldız¹ , Prof.Dr. Yahya Ünlü²

¹*Erzurum Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği*

²*Atatürk Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi A.B.D.*

**Corresponding author: Ziya Yıldız*

Özet

Tüm dünyada ölüm sebeplerinin yaklaşık yarısını (%50) kardiyovasküler hastalıklar teşkil etmektedir. Bunların ise çoğunluğu aterosklerotik kalp hastalığı ve koroner arter hastalığına bağlı olmaktadır. Perkütan vasküler girişimler sonrası cerrahi müdahale gerektiren komplikasyonu olan hastalar çalışmamızda retrospektif olarak incelendi. Kardiyoloji kliniğinde Ocak 2000- Ekim 2011 yıllarında perkütan yolla kardiyak kateterizasyon yapılan 20718 hastadan 171' inde komplikasyon gelişmesi sonucu cerrahi müdahale gerekti. Bu 171 hastadan 152' si (% 88) nonkardiyak komplikasyonlar sebebiyle 19'u (% 12) ise kardiyak komplikasyonlar sebebiyle opere edilmiştir. Perkütan kardiyak girişim sonrası en sık gelişen nonkardiyak komplikasyon 109 hastada görülen femoral pseudoanevrizmadır. Hastaların 23'üne acil olarak girişim yapılmıştır. Hastalara yapılan ensık cerrahi müdahale (% 66) primer arter tamiridir. Bu grupta 1 hasta hayatını kaybetmiştir. Kardiyak grupta ki hastalarda en sık gelişen kardiyak komplikasyonun perkütan kardiyak girişim sonrası gelişen kardiyak tamponad olduğu % 42 (n:8) tespit edilmiştir. Hastalara yapılan cerrahi müdahaleler sıklık sırasına göre %42' sine koroner bypass, % 21'ine subksifoid perikardiyal tüp torakostomi, % 21'ine median stenotomi ile perikardiyal mayi boşaltılması,%10,5' ine median sternotomi ile sol ventriküle primer tamir yapılmıştır. Bu grupta 2 hasta hayatını kaybetmiştir. Erken tanı ve tedavi ile sekonder komplikasyonların görülme olasılığı ciddi olarak azalmıştır. Perkütan vasküler girişimler sonrası gelişen ve cerrahi müdahale gerektiren vasküler komplikasyonlarda erken müdahale ve tedavinin yapılması morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltacak ve hayat kurtarıcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kateterizasyon, Komplikasyon, Pseudoanevrizma

GİRİŞ

Tüm dünyada ölüm sebeplerinin yaklaşık yarısını (%50) kardiyovasküler hastalıklar teşkil etmektedir. Bunların ise çoğunluğu aterosklerotik kalp hastalığı ve koroner arter hastalığına bağlı olmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 600 bin kişi iskemik kalp hastalığından ölmekte, bunlarında yarısında olay ani olarak gelişmektedir (1). Son yirmi-yirmibeş yıldan beri ise kardiyak kaynaklı meydana gelen ölümlerde ümit verici azalmaların olduğu tespit edilmeye başlanılmıştır (2). Bu kardiyak kaynaklı ölümlerdeki azalmaların ise; kolesterol seviyesine daha çok dikkat edilmesi, yemek yeme alışkanlıklarının değişmeye

başlaması, sigara içme oranında azalma, yaşam tarzı (sağlıklı yaşam) gibi değişikliklere bağlı olmuştur (3,4). Ayrıca koroner yoğun bakım ünitelerinin sayılarının ve niteliklerinin artmasının bu olumlu gelişmelere katkısı büyük olmuştur (5,6).

Koroner anjiyografi, kardiyak kateterizasyon ve perkütan koroner girişim sonrası en sık görülen damarsal komplikasyonlar olmuştur (7,8). Günümüzde rutin uygulama olarak perkütan kardiyovasküler girişim için en sık tercih edilen ve kullanılan girişimsel yol femoral arteryal yaklaşımdır (9). Çeşitli çok merkezli serilerde cerrahi girişim gerektiren damarsal komplikasyon oranları % 0.2 -9 arasında değişmektedir (10).

Perkütan kardiyak kateterizasyon sonrası gelişen komplikasyonların büyük kısmı kendini sınırlayan kasık hematomları olmakla birlikte kanama (hematom ya da retroperitoneal kanama), femoral sinir hasarı, vazovagal komplikasyonlar, kontrast maddeye bağlı vasküler volüm artışı sonrası gelişen pulmoner ödem, miyokart enfarktüsü, aritmi, serebrovasküler olaylar, tromboz, periferik emboli, diseksiyon [koroner, aort (torasik yada abdominal)], kardiyak yaralanma, perikardiyal tamponad-efüzyon, pseudoanevrizma, arteriovenöz fistül, enfeksiyon ve diğer (sinir, lenf sistemi vb.) yapılarla ilgili yaralanmalardır.

Kardiyovasküler komplikasyonlar içerisinde miyokard enfarktüsü, miyokardiyal iskemi (11), perikardiyal tamponad, intrakardiyak veya intravasküler yabancı cisimler, kardiyak yaralanma, rüptür, diseksiyon ve diğer kardiyak yapılarla ilgili yaralanmalar bulunmaktadır (12). Bu komplikasyonlar için ön görülen risk faktörlerinin ileri yaş, anti-agregan kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanma hikayesi, kadın cinsiyet, vasküler girişim yeri, hekimin tecrübesizliği, hekimin yeteneği, klavuz tellerin kontrolsüz olarak zorlanması, büyük çaplı kılıfların kullanılması, tortiyoze damarların mevcudiyeti, yetersiz ekipman, girişim yapılacak bölgenin mekanik ve kimyasal temizliğine dikkat edilmemesi, sistemik hastalıkların varlığı, yapılan ponksiyonların sıklığı, kateterizasyon işleminin uzun sürmesi, işlem öncesinde hastaya ayrıntılı fizik muayene yapılmaması (periferik arter hastalığının değerlendirilmesi vb.), kateterizasyon sonrası gereken sürelerde bası uygulanmaması ve hastanın yeterli sürelerde hareketsiz kalmaması, endikasyon olmadığı halde perkütan kateterizasyon yapılması, hiperkolesterolemi, damar kalsifikasyonu vb. olduğu sayılabilir (13).

Çalışmamızın amacı kliniğimizde 11 yıllık süre içinde perkütan kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda uygulanan girişimleri takiben oluşan, cerrahi tedavi gerektiren vasküler komplikasyonların çeşitleri, görülme sıklığı, bu komplikasyonların sebeplerini ve cerrahi tedavi yaklaşımlarını belirlemektir.

MATERYAL-METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde perkütan kardiyak kateterizasyon sonrası kardiyovasküler cerrahi gerektiren komplikasyonlar nedeniyle Ocak 2000- Ekim 2011 yılları arasında opere edilen olgular retrospektif olarak incelendi. Çalışmada 20718 hasta araştırıldı. Kardiyak (n:19) ve nonkardiyak (n:152) yan etki gelişip cerrahi müdahale yapılan 171 hasta incelendi. 171 hastadaki komplikasyonlar kardiyak ve non kardiyak olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirildi. Vasküler girişimler standart olarak seldinger yöntemi kullanılarak femoral ve radyal yoldan yapılmıştır. Perkütan girişim yapılacak hastalarda girişim öncesinde antikoagülan tedavi almamış ise rutin intravenöz unfraaksiyone heparin başlanmaktadır. Verilerin analizi Statistical Packages for the Social Sciences 16 (SPSS 16 : Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi) bilgisayar istatistik programı kullanılarak yapıldı. P<0.05 düzeyi istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Tanıda Renkli Dopler Ultrasonografi Doppler (RDUS),Ekokardiyografi (EKO), Bilgisayarlı Tomografi (BT) kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların %57,2'si erkek (n:98),%42,8' i kadın (n:73) idi. Hastaların yaş ortalaması: 60,05±10,06 yıl (min: 14, max: 86) idi. Hastaların demografik özellikleri, koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörlerinin varlığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hiperlipidemi), koroner arter

hastalığı varlığı, prosedürün şekli (acil veya elektif olması), tanısal anjiyografi veya perkütan koroner girişim yapılması, femoral vasküler girişim öyküsü, uygulanan antiagregan (aspirin, klopidogrel ve tiklopidin kullanımı) ve antikoagülan tedavi (düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)) kullanımı, eşlik eden komorbiditeler (böbrek yetersizliği ve kalp yetersizliği), intraaortik balon pompası ve venöz kılıf kullanımı açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Cerrahi müdahale uygulanan hastalar kaydedildi.

Toplam 171 hastadan değerlendirilmiş olup 152' si (% 88) nonkardiyak komplikasyonlar sebebiyle 19'u (% 12) ise kardiyak komplikasyonlar sebebiyle opere edilen hastalardan oluşmuştur.

Non kardiyak cerrahi müdahale gerektiren 152 (% 88) hastanın klinik özellikleri Tablo 1'de, bu hastalara uygulanan cerrahi girişimler ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 60,8±8.08 yıl (min:14yıl, max: 86yıl) idi. Nonkardiyak yan etki gelişen hastaların % 55,2'si erkek (n:84), % 44,8' i kadın (n:68) idi. Hastaların %54.6'sında sigara içme hikâyesi (n:83), %46,7' sinde antikoagulan kullanma hikâyesi (n:71), %79.6 'sında hipertansiyon hikayesi (n:121), % 46,7' sinde D.M. hastalığının varlığı hikayesi (n:71), %27,6' sında K.O.A.H. hikayesi (n:42), %0,13' ünde kronik renal yetmezlik hikayesi (n:2) vardı. Hastalardaki ortalama LDL değeri; min:101mg/dl, max: 360mg/dl, ortalama: 219.78±64,17mg/dl olarak hesaplanmıştır. Hastaların %9' unda (n:14) postoperatif yara yeri enfeksiyonu gelişmiştir. En sıklıkla gelişen nonkardiyak komplikasyonun perkütan kardiyak girişim sonrası gelişen femoral pseudoanevrizma olduğu %72 (n:109) tespit edilmiştir. Nonkardiyak komplikasyon gelişen hastalarda perkütan kardiyak girişim sonrası katater çekildikten sonraki bası süresinin %50 hastada (n:76) 20 dakika ve altında olduğu şifaen öğrenilmiştir. Femoral pseudoanevrizma sebebiyle opere edilen 5 hasta ertesi gün tekrar opere edilmiştir. Femoral bölgede yara yeri enfeksiyonu gelişen 14 hastadan 6 'sına daha sonra plastik cerrahi kliniğince müdahale edilmiştir.

Hastalar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; erkek-kadın oranında, sigara içme hikayesi, hipertansiyon, DM, KOAH varlığında nonkardiyak komplikasyon gelişme riski anlamsız ($p>0,05$), 60 yaş üstü hastalarda, kronik renal yetmezliği olan hastalarda, B.M.I >30 olan hastalarda nonkardiyak komplikasyon gelişme riski anlamlı ($p<0,05$) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların % 15' ine (n:23) acil olarak girişim yapılmıştır. Hastalara yapılan ensik cerrahi müdahaleler; % 66' sına primer arter tamiri, %12' sine femoral embolektomi, %8' ine femoral hematoma boşaltılması olarak tespit edilmiştir. Hastaların %0,06' sı (n:1) exitus olmuştur.

Tablo 1. Periferik komplikasyon gelişen hastaların klinik özellikleri (n:152).

	Femoral Pseudoanevrizma		Femoral Emboli		Femoral Hematom		Brachiyal Pseudoanevrizma		Femoral Arterde Yabancı Cisim		Brachiyal Emboli		İliak Arter perforasyonu	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	56	51,3	11	61	8	66	4	80	2	50	2	66,6	1	100
Kadın	53	48,7	7	39	4	33	1	20	2	50	1	33,3	0	0
Sigara +	59	54,1	10	55	5	41	3	60	3	75	2	66,6	1	100
Sigara -	50	45,9	8	45	7	59	2	40	1	25	1	33,3	0	0
Hipertansiyon +	88	80,7	12	67	11	92	4	80	4	100	1	33,3	1	100
Hipertansiyon -	21	19,3	6	33	1	8	1	20	0	0	2	66,6	0	0
D.Mellitus +	44	41	13	72	8	66,6	2	40	2	50	2	66,6	0	0
D.Mellitus -	65	59	5	28	4	33,3	3	60	2	50	1	33,3	1	100
K.O.A.H. +	25	23	9	50	5	41	1	20	2	40	0	0	0	0
K.O.A.H. -	84	77	9	50	7	59	4	80	3	60	3	100	1	100
Antikoagülan +	45	42	7	39	10	83	4	80	2	50	2	66,6	1	100
Antikoagülan -	64	58	11	61	2	17	1	20	2	50	1	33,3	0	0
K.B.Y. +	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K.B.Y. -	107	98	18	100	12	100	5	100	4	100	3	100	1	100
Toplam	109	100	18	100	12	100	5	100	4	100	3	100	1	100

Tablo 2. Periferik komplikasyon gelişen hastalara uygulanan girişimler: (n:152), (girişim sayısı:157).

	Femoral Pseudoanevrizma		Femoral Emboli		Femoral Hematom		Brachiyal Pseudoanevrizma		Femoral Arterde Yabancı Cisim		Brachiyal Emboli		İliak Arter perforasyonu	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Primer arter tamiri	101	66,4					5	3,3						
Yabancı cisim çıkarılması ve primer tamir									4	2,6				
Sentetik greft bypas													1	0,06
Embolektomi														
Primer femoral arter ve ven tamiri			18	11,8							3	1,9		
Hematom boşaltılması					12	7,9								
Acil müdahale +			15	83					4	100	3	100	1	100
Acil müdahale -	109	100	3	17	12	100	5	100						
Ölüm +													1	100
Ölüm -	109	100	18	100	12	100	5	100	4	100	3	100	0	0

Kardiyak komplikasyon gelişen 19 hastanın yaş ortalaması 60.31 ± 17.01 yıl (min: 19yıl, max: 78yıl) idi. Hastaların %73,7'si erkek (n:14), %26,3'ü kadın (n:5) idi. Hastaların %57,9'u sigara içme hikayesi (n:11), %68,4'ünde antikoagulan kullanma hikayesi (n:13), %73,6'sında hipertansiyon hikayesi (n:14), %42,1'inde D.M. hastalığının varlığı hikayesi (n:8), %10,5'inde K.O.A.H. hikayesi (n:2) vardı. Hastalardaki ortalama LDL değeri; min:101mg/dl, max: 360mg/dl, ortalama: $219.78 \pm 64,17$ mg/dl olarak hesaplanmıştır. En sıklıkla gelişen kardiyak komplikasyonun perkütan kardiyak girişim sonrası gelişen kardiyak tamponad olduğu %42 (n:8) tespit edilmiştir. Hastalar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; erkek-kadın oranında, sigara içme hikayesi, hipertansiyon, DM, KOAH varlığında kardiyak komplikasyon gelişme riski anlamsız ($p > 0,05$), 60 yaş üstü hastalarda kardiyak komplikasyon gelişme riski anlamlı ($p < 0,05$) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %94,5'ine (n:18) acil olarak girişim yapılmıştır. Hastalara yapılan cerrahi müdahaleler sıklık sırasına göre %42'sine koroner bypass, %21'ine subksifoid perikardiyal tüp torakostomi, %21'ine median stenotomi ile perikardiyal mayi boşaltılması ve %10,5'ine median stenotomi ile sol

ventriküle primer tamir yapılmıştır. Hastaların klinikte ortalama yatış süreleri: 7.53 ± 3.52 gün , min: 2gün , max: 18gün, yoğun bakımda yatış süresi 2.63 ± 3.78 gün, min: 1gün , max: 18gün olarak tespit edilmiştir. Hastaların %10.5'i (n:2) exitus olmuştur.

Tablo 3. Kardiyak komplikasyon gelişen hastaların klinik özellikleri (n:19).

	Tamponad Gelişmesi		Acil Koroner Bypass		ASD Kapatılırken Sol Pulmoner Artere Amplatzer Kaçması		Koroner Yaralanma		Kardiyak Yaralanma	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
ERKEK	7	87,5	2	50	1	100	3	75	1	50
KADIN	1	12,5	2	50	0	0	1	25	1	50
SİGARA (+)	4	50	3	75	0	0	3	75	1	50
SİGARA(-)	4	50	1	25	1	100	1	25	1	50
HT(+)	6	75	2	50	0	0	4	100	2	100
HT(-)	2	25	2	50	1	100	0	0	0	0
DM(+)	2	25	3	75	0	0	2	50	1	50
DM(-)	6	75	1	25	1	100	2	50	1	50
KOAH(+)	1	12,5	1	25	0	0	0	0	0	0
KOAH (-)	7	87,5	3	75	1	100	4	100	2	100
ANTİKOAGÜLA N(+)	6	75	3	75	0	0	2	50	2	100
ANTİKOAGÜLA N(-)	2	25	1	25	1	100	2	50	0	0
TOPLAM	8	100	4	100	1	100	4	100	2	100

Tablo 4. Kardiyak komplikasyon gelişen hastalara uygulanan cerrahi girişimler gösterilmiştir (n:19), (girişim sayısı:19).

	Tamponad Gelişmesi		Acil Koroner Bypass		ASD Kapatılırken Sol Pulmoner Artere Amplatzer Kaçması		Koroner Yaralanma		Kardiyak Yaralanma	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yapılan İşlem										
Koroner Bypass			4	21			4	21		
Median stenotomi ile sol ventriküle primer tamir									2	10,5
Subksifoid perikardiyal tüp torakostomi	4	21								
Median Stenotomi ile perikardiyal mayi boşaltılması	4	21								
Amplatzerin sol pulmoner arterden çıkarılması ve ASD'nin kapatılması					1	5,25				
Acil (+)	8	100	4	100	1	100	3	75	2	100
Acil (-)	0	0	0	0	0	0	1	25	0	0
Exitus (+)	0	0	1	25	0	0	1	25	0	0
Exitus (-)	8	100	3	75	1	100	3	75	2	100

TARTIŞMA

Vasküler girişime bağlı başlıca komplikasyonlar; kanama (14), femoral sinir hasarı, vazovagal komplikasyonlar, kontrast maddeye bağlı vasküler volüm artışı sonrası gelişen pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü, aritmi, serebrovasküler olaylar, tromboz, periferik emboli, diseksiyon, kardiyak yaralanma, perikardiyal tamponad, pseudoanevrizma (15), arteriovenöz fistül (16), enfeksiyon ve diğer (sinir, lenf sistemi, vb.) yapılarla ilgili yaralanmalardır (17). Aktif kompresyon sonrası hastanın giriş yapılan yeri femoral bölgede ise bu bölgeye kum torbası ile yâda kasık bandı ile bası uygulanması gerekip geç kanamaları önlemek amacı ile girişim yapılan bölgenin 6-8 saat kadar hareketsiz kalması sağlanmalıdır (18).

Perkütan kardiyak kateterizasyon sonrası oluşan vasküler ve kardiyak komplikasyonlar özellikle son yıllarda artan sıklıkta görülmektedir (19). İyatrojenik girişimler sonrası oluşan pseudoanevrizma önemli bir komplikasyon haline gelmiştir (20). Bu komplikasyon, hastanede yatış süresini uzatmakta, ek tanı ve tedavi yaklaşımlarına neden olarak maliyet artışı oluşturmaktadır. Nonkardiyak komplikasyon gelişen hastaların semptomları kısa süre içinde ortaya çıkıp kontrol tetkikleri hemen yapıldığı için kolay kolay atlanamamaktadır. Bu da periferik arteriyel yolla yapılan girişimler sonrası girişim bölgesini de içeren rutin bir fizik muayene yapılmasının gerekli olduğunu göstermektedir (23). RDUS periferik vasküler komplikasyonlu hastalarda en sık görülen patolojik bulgu olan pseudoanevrizmanın hem tanısında hemde ayırıcı tanısında en çok tercih edilen yöntemdir (24). Arteriyel Doppler inceleme %100'e yakın tanıma özelliği ile iyatrojenik pseudoanevrizma tanısında kullanılan altın standart incelemedir (25).

Katırcıbaşı ve arkadaşlarının (26) yaptığı bir çalışmada perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) yapılan 321 hasta retrospektif olarak incelenmiş, nonkardiyak komplikasyonların gelişmesinin 65 yaşüstü hastalarda, kadın cinsiyette, daha önceden PTCA yapılanlarda, trombolitik ajan kullanılan hastalarda, işlem esnasında geçici pacemaker için venöz kılıf yerleştirilen hastalarda ve İABP kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 60 yaş üstü hastalarda ve aynı bölgeden girişim öyküsü olanlarda komplikasyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı kıkare: 39,8, $p < 0,05$ bulunmuştur. Erentuğ ve arkadaşlarının (1149) yaptığı bir çalışmada 64911 kardiyak kateterizasyon sonrası cerrahi onarım gerektiren 42 periferik vasküler yaralanma olgusunu retrospektif olarak araştırılmıştır. Cerrahi girişim gerektiren vasküler komplikasyon oranı % 0,065 olarak bizim çalışmamızda ise % 0,096 olarak bulunmuştur. En sık görülen komplikasyon tromboz olup, sıklık sıralamasında trombozları pseudoanevrizma takip etmiş olup bizim çalışmamızda en sık pseudoanevrizma tespit edilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak kadın hastalarla erkek hastalar arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

Applegate ve arkadaşlarının (27) yaptığı bir çalışmada toplam 35016 prosedürün uygulandığı 23157 hasta alınmış. 22846 hastaya 34556 prosedür femoral yoldan uygulanmış. Hastaların 453 tanesinde (% 1,3) vasküler komplikasyon gelişmiş. Bu çalışmada, kadın cinsiyet, böbrek yetersizliği öyküsü, periferik vasküler hastalık, büyük çaplı kılıf kullanımı, labaratuarda heparin kullanımı vasküler komplikasyonların artışının bağımsız prediktörleri olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hipertansiyon varlığı, BMI>30, KOAH hikâyesi, böbrek yetersizliği varlığı komplikasyonların gelişiminin bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur. Ateş ve arkadaşlarının (28) yaptığı bir çalışmada femoral yoldan girişim yapılan 41322 hastanın 630'unda cerrahi müdahale gerektiren vasküler komplikasyonların geliştiği bulunmuştur. Çalışmamızda HT varlığının cerrahi müdahale gerektiren vasküler komplikasyonların gelişimi açısından bağımsız prediktör olduğu tespit edildi. Cerrahi müdahale gerektiren vasküler komplikasyon gelişen hastaların %1,6' sında BMI<25, %56.9'unda BMI: 25-30, % 41,8 'inde ise BMI>30 olarak normalden yüksek bulunmuştur. BMI'i yüksek olan hastalarda mekanik kompresyonun etkin bir şekilde yapılamaması vasküler komplikasyonların sıklığındaki artışı ile ilişkili olabilir. Acil şartlarda yapılan girişimlerin tamamına yakınının akut koroner sendromlar nedeni ile yapılması, prosedür zamanının uzun olması, yoğun antikoagülan ve antiagregan kullanımı gerektirmesi cerrahi müdahale gerektiren kardiyak ve non kardiyak komplikasyonların riskindeki artışı açıklayabilir.

SONUÇ

Perkütan kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda, uygulanan girişimleri takiben oluşan, cerrahi tedavi gerektiren vasküler komplikasyonlar, cerrahi tedavi uygulanmaması halinde ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Oluşan komplikasyonların tanısı erken dönemde konulursa uygulanan kardiovasküler cerrahi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Perkütan girişimler sonrası komplikasyonların tanısı erken dönemde hızla konulmalıdır. Bu nedenle kateterizasyon uygulanan hastaların takip altında tutulması erken tanı ve tedavi için önemli bir hale gelmiştir. Erken tanı ve tedavi ile sekonder komplikasyonların görülme olasılığı ciddi olarak azalmıştır. Perkütan vasküler girişimler sonrası gelişen ve cerrahi müdahale gerektiren vasküler komplikasyonlarda erken müdahale ve tedavinin yapılması morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltacak ve hayat kurtarıcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1-Cardiac rehabilitation programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1994; 90: 1602–1610.

2-Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, Williams MA, Bazzarre T. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation*. 2000; 102: 1069–1073.

3-Unlu Y, Calık ES, Diler S, Kaya U, Ates A ve ark. Emergency Cardiac Surgery after Percutaneous Cardiac Intervention. Poster Presentations. *International of Journal of Cardiology* 2011;Vol 147: Suppl 2: PP-074,S-123. 7th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery. March 24-27,2011,Antalya/Turkey.

4-Unlu Y, Colak A, Calık ES,Gödekmerdan E, Tort M ve ark. Access Site Complications after Percutaneous Cardiac Interventions. Poster Presentations. *International of Journal of Cardiology* 2011;Vol 147: Suppl 2: PP-301, S-167. 7th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery. March 24-27,2011,Antalya/Turkey.

5-Guidelines for coronary angiography: a report of the American Collage of Cardiology American Heart Association Task Force on Assesment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovasculer Procedures. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-1816.

6-Gök H: Klinik Kardiyoloji. 2. baskı Konya 2001, S. 155-185.

7-Chandrasekar B, Doucet S, Bilodeau L, Crepeau J, Gregoire J, et al. Complications of cardiac catheterization in the current era: a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv*.2001; 52: 289-95.

8-Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al: Guidelines for percutaneus transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on the assesment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 529-553.

9-Ertaş FS, Oral D, Koroner anjiyografi. Candan I, Oral D(yazar). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji. Ankara: Antıp, 2002: 229-95.

10-Skillman JJ, Kim D, Baim DS. Vascular complications of percutaneous femoral cardiac interventions *Arch Surg* 1988; 123: 1207-12.

11-Franc RH, Daglas JS, King SB, Kern MJ. Cardiac catheterization, coroner arterigraphy and coronary blood flow and pressure messurements. In Hurst's The Heart Mc Graw Hill pp: 479-523, 2002).

12-Ceviz M, İnvaziv kardiyolojik girişimler sonrası acil kardiyak cerrahi. Edt: Paç M, Akçevin A, Kalp ve damar Cerrahisi. İstanbul: MN Medikal & Nobel 2004: 675-680.

13-Pompa JJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 1569-1578.

14-Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al: Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986;314: 1402-6

15-Schwartz LB, Clark ET, Gewertz BL. Anostomotic and other pseudoaneurysms. Rutherford RB.(ed). *Rutherford Vascular Surgery*, 5th ed.Philadelphia: Saunders, 2000: 752-763

16-Waksman R, King SB 3rd, Douglas JS, Shen Y,Ewing H, Mueller LR et al. Predictors of groin complications after balloon and new-device coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 75: 886-89.

17-Onat A., Sarı İ., Tuncer M., Karabulut A., Yazıcı M., Türkmen S., ve ark. V. TEKHARF Çalışması Takibinde Gözlemlenen Toplam ve Koroner Mortalite Analizi *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2004; 32: 611-617.

18-Lehmann KG, Heath-Lange SJ, Ferris ST. Randomized comparison of hemostasis techniques after invasive cardiovascular procedures. *Am Heart J* 1999; 138: 1118-25.

19-Keçehgil HT, Kolbaktır F, Keyik T, Erk MK. Periferik arter pseudoanevrizmaları. *GKD Cer. Derg.* 1994; 2: 323-325.

20-Franklin JA, Brigham D, Bogey WM, Poweli CS. Treatment of Iatrogenic Falce Aneurysms. *J Am Coli Surg* 2003; 197(2): 293-301.

21-Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley diabetes study. *Circulation.* 1995; 91: 1472- 1479.

22-Middleton WD, Dasyam A, Teefey SA. Diagnosis and treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms. *Ultrasound Quarterly* 2005; 21: 3-17.

23-Stone PA, AbuRahma AF, Flaherty SK, Bates MC. Femoral pseudoaneurysms. *Vase Endovascular Surg* 2006; 40: 109-17.

24-Katırcıbaşı T, Çamsan A, Döven O, Pekdemir H, Akkuş N ve ark. Perkütan koroner girişimler sonrası femoral vasküler komplikasyonlar. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 39-44.

25-Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Kahl FR, Gandhi SK, et al. Little WC. Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery 1998 to 2007. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1: 317-326.

26-Ates M, Şahin S, Konuralp C, Gulu U, Çimen S, Kızılay M, et al. Evaluation of risk factors associated with femoral pseudoaneurysms after cardiac catheterization. *Jumal of Vascular Surgery* 2006; 43(3): 520-524.

Presentation ID/Sunum No= 17

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Küçük Yaşlı Kadının Fıtığı: Obturator Herni

Exp. Dr. Birdal Güllüoınar¹- Exp. Dr. Aydın Sarıhan Bozyaka² - Assoc. Prof. Dr. Neşe Çolak Oray³

¹Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Manisa Şehir Hastanesi

³Dokuz Eylül Üniversitesi

Özet

Obturator herni, pelvik duvarın obturator forameninden geçen bir intestinal segmentin, daha sıklıkla ileumun varlığından kaynaklanan bağırsak obstrüksiyonu şeklinde ortaya çıkan nadir bir pelvik fıtıktır. Belirtiler ve semptomlar spesifik olmadığı için acil serviste tanısız bir zorluktur. Genellikle yaşlı, zayıflamış ve kronik hastalığı olan kadınlarda görülür. Klinik tablo, karın ağrısı, bulantı ve kusmayla birlikte bağırsak tıkanıklığını içerir. 71 yaşında kadın hastada ince barsak tıkanıklığına neden olan nadir tıkaçıcı herni olgusunu sunuyoruz. Olgu sunumu Daha önce herhangi bir cerrahi girişim öyküsü olmayan, bulantı, kusma ve gaz gaita çıkışı olmama şikayetleri ile acil servise gelen 71 yaşındaki kadının son üç gündür yaşadığı klinik olguyu sunuyoruz. Hastamız oldukça zayıftı. BT çekimi sonrası obturator herni tanısı konuldu. Genel cerrahi servise yatırıldı. Tartışma Spesifik olmayan semptomlar nedeniyle bu tür fıtıkların teşhisi genellikle belirsizdir. Kadınlar erkeklere kıyasla 6-9 kat daha fazla maruz kalma olasılığı vardır, çoğunlukla multipar, zayıflamış yaşlı kadınlarda görülür, bu nedenle “küçük yaşlı kadının fıtığı” olarak da adlandırılır. Risk faktörleri kilo kaybı, kronik akciğer hastalığı ve karın basıncını artıran asitlerdir. Sık rastlanmayan bir bulgu, elle tutulur bir kitle veya Howship-Romberg işaretidir - iç uyluk ve dizden yayılan bir ağrıdır. BT tetkiki, obturator herni varlığını değerlendirmek için diğer radyolojik incelemelere göre daha üstündür. Sonuç Obturator herni, teşhisi nedeniyle genellikle belirsiz olan nadir bir fıtık türüdür; Spesifik olmayan semptomlara dayandığından tanısız zorluk yaratır. Cerrahi tedavi erken teşhise bağlıdır ve bu patolojinin tek olası tedavisi budur. Bu nedenle akut cerrahi karın ile başvuran yaşlı hastalarda ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Obturator Herni, İntestinal Obstrüksiyon, Olgu Sunumu, Genel Cerrahi, Kasık Ağrısı

Giriş

Obturator herni, obturator kanaldan hem intraperitoneal hem de ekstrapitoneal içeriğin çıkmasıdır. ¹ Obturator herni insidansı tüm fıtıkların yaklaşık % 0,73'üdür. ² Obturator herni tipik olarak kadınları, yaşlıları, multipar, zayıflamış ve karın içi basıncı artmış olanları etkiler. ³ Bunun nedeni, kadınların daha geniş pelvise ve daha büyük obturator kanalına sahip olmasıdır. ⁴ Obturator herninin kesin tanısı genellikle zordur ve gecikmiş tanıya bağlı olarak nispeten daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Hasta prezentasyonları, etkilenen tarafta uyluk veya diz ağrısından, kramplı karın ağrısı, bulantı ve kusmayla birlikte tekrarlayan intestinal obstrüksiyon nöbetleri arasında değişen spesifik değildir. ⁵⁻⁷

Düz radyografiler ve ultrasonografi genellikle nonspesifik ince bağırsak tıkanıklığı bulgularını gösterir.^{8,9} Bilgisayarlı tomografi taraması sadece obturator herni değil, aynı zamanda diğer bağırsak tıkanıklığı durumlarını da doğru bir şekilde teşhis edebilir.⁸

Olgu sunumu:

Yetmiş bir yaşında kadın hasta üç gündür karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon ve Tip 2 diyabet mevcuttu. Herhangi bir batın içi operasyon öyküsü yoktu. Kan basıncı 161/79 mmHg, nabız 98 /dk, solunum sayısı 20/dk, oksijen saturasyonu %93'di. Hasta çok zayıf görünümdeydi. Genel durum iyi, bilinç açık olan hastanın fizik muayenesinde hiperaktif barsak sesleri ve yaygın karın hassasiyeti mevcuttu. Defans-rebound yoktu. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Laboratuvar tetkikleri 17,000 lökosit ve 103 CRP haricinde normaldi. Ayakta direk batın grafisinde, perforasyon belirtisi olmaksızın tam ince bağırsak tıkanıklığını düşündüren çoklu merkezi hava sıvısı seviyelerine sahip genişlemiş bağırsak halkaları ortaya çıkardı (Şekil 1). Yapılan batın ultrasonografide ince barsakta dilatasyonlar izlendi. Batın BT' de sağ tarafta obturator herni görüldü (Şekil 2). Obturator herni saptanması üzerine genel cerrahi servisine yatış verildi.

Tartışma:

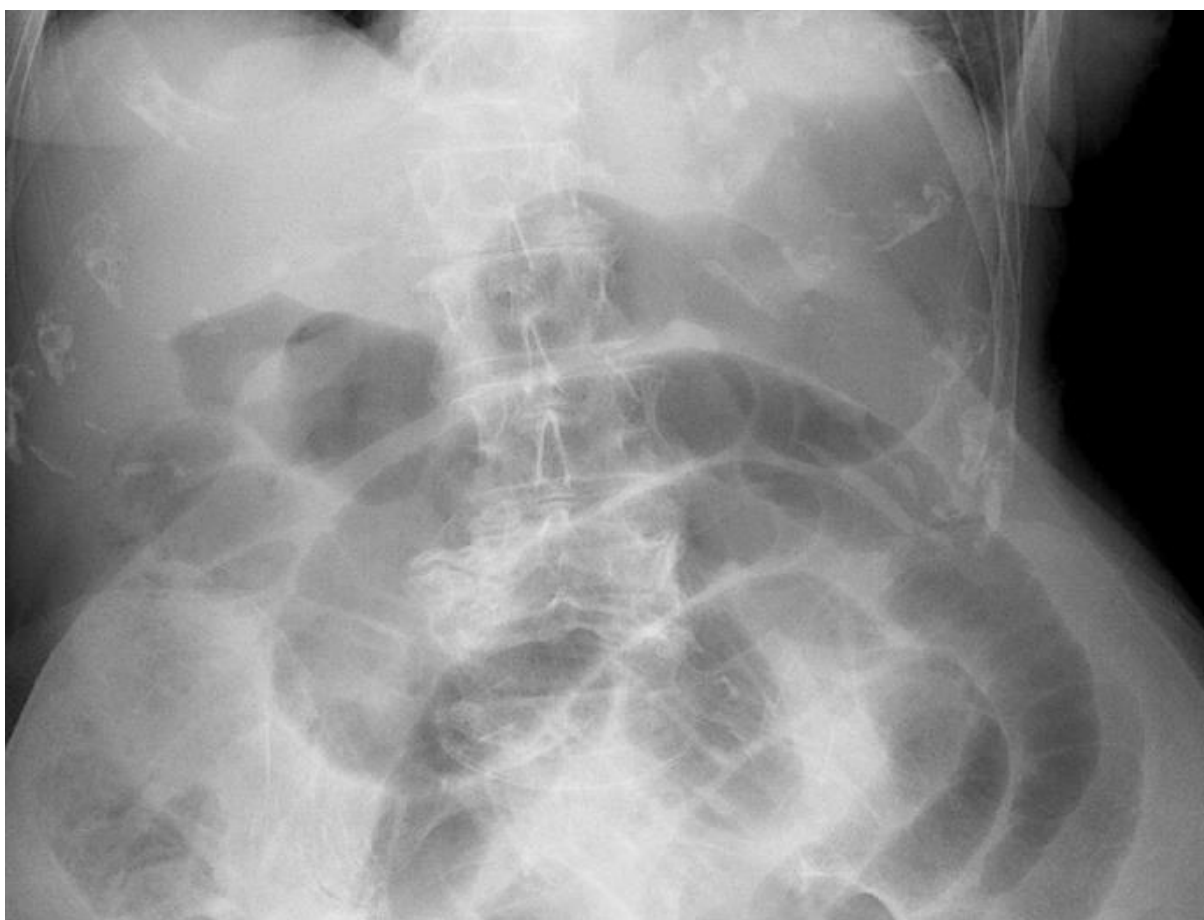
Obturator herni, nadir bir abdominal fitik türüdür.² Obturator herni genellikle çok zayıf yaşlı kadınlarda görülür ve "Küçük Yaşlı Bayan Fıtığı" olarak anılır.^{4,5} Kadınlarda obturator hernilerin dokuz kat daha fazladır.¹¹ Zayıflamış pelvik dokular, geniş pelvi ve büyük obturator foramenin çapı kadınlarda bu fitikte rol oynar.¹⁰ Karın içi basınç artışı ve/veya fitik bölgesinin zayıflatan herhangi bir neden ise hastayı bu fitiğe yatkın hale getirir. Ayrıca yaşlanmayla birlikte obturator sinir ve damar bölgesinde yağ kaybı veya yetersiz beslenme nedeniyle obturator kanal genişler ve fitikleşme kolaylaşır.¹¹ Obturator membran, obturator sinir tarafından delinir, bu defekt sonrası fitik kesesi gelişebilir ve en sık ileum ve fitik kesesine girer.^{12,13} Sigmoid kolon sol obturator foramen bölgesinde fitikleşmeyi önleyebildiğinden dolayı genellikle sağ tarafta görülür.⁴ Obturator hernisi olan hastalar, genellikle bağırsakların herni bölgesinde hapsolmasına bağlı olarak ileus tablosu ile başvurur. Bunlar mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve kabızlığı içerebilir. Ayrıca hastalar uyluğun medial kısmında ağrı hissedebilir. Buna Howship Romberg bulgusu denir. Yine muayenede obturator sinirin sıkışmasına bağlı uyluk addüktör refleksi kaybolabilir. Buna da Hannington Kiff işareti denir. Howship Romberg bulgusu patognomonik olup vakaların yaklaşık % 15-50'sinde görülür.¹⁴ Obturator herninin klinik tanısı, nonspesifik semptom ve bulguları nedeniyle zordur. Direkt batın grafisi ve abdominal ultrasonografi de genellikle bağırsak tıkanıklığı bulguları görülür. Bu hastalıkta altın standart tanı yöntemi bilgisayarlı tomografidir.⁴ Bu vakada, bağırsak tıkanıklığı semptomları olan zayıf yaşlı bir kadın sunduk. Obturator herni genellikle cerrahi olarak tedavi edilir ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.¹¹

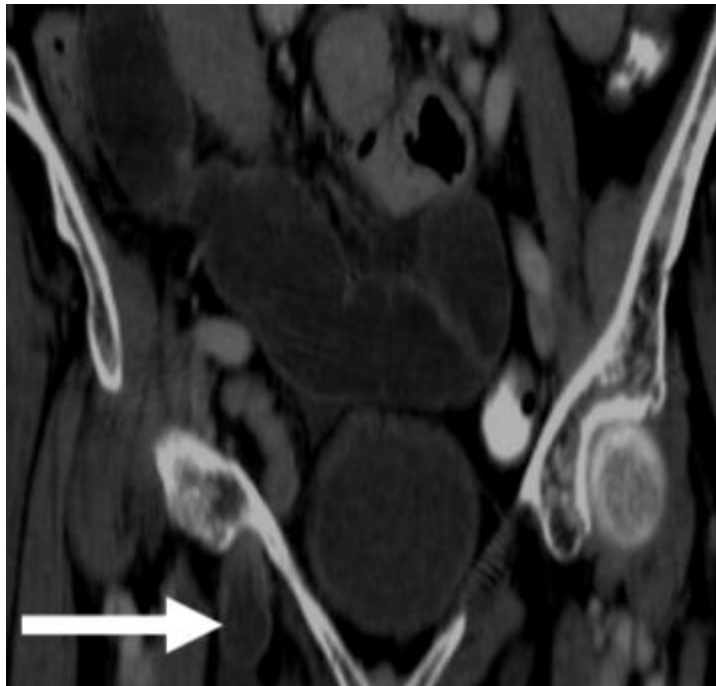
Sonuç olarak; özellikle yaşlı zayıf kadınlar ince bağırsak tıkanıklığı ile acil servise başvurduğunda bu tanı akılda tutulmalıdır. Bu hastalıkta erken tanı çok önemli olup mortalitesi yüksek bir cerrahi acildir

Kaynaklar:

1. Lien W-C. Obturator Hernia: The "Little Old Lady's Hernia". *J Med Ultrasound* 2014;22:96-8. 10.1016/j.jmu.2014.04.004
2. Susmallian S, Ponomarenko O, Barnea R, et al. . Obturator hernia as a frequent finding during laparoscopic pelvic exploration: a retrospective observational study. *Medicine* 2016;95:e4102. 10.1097/MD.0000000000004102
3. Sá NC, Silva VCM, Carreiro PRL, et al. . Rare case of incarcerated obturator hernia: case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2017;37:157-60. 10.1016/j.ijscr.2017.06.024
4. Kammori M, Mafune K, Hirashima T, Kawahara M, Hashimoto M, Ogawa T, et al. Forty-three cases of obturator hernia. *Am J Surg* 2004;187:549-52.
5. Schmidt P, Bull W, Jeffery K, Martindale R. Typical versus atypical presentation of obturator hernia. *Am Surg* 2001;67:191.

6. Sá NC, Silva VCM, Carreiro PRL, Matos Filho AS, Lombardi IA. Rare case of incarcerated obturator hernia: case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2017;37:157–60.
7. Tito WA, Allen WC, JB HN, Condon RE, *Richter and Littre hernia*. 3rd edn Philadelphia: Lippincott, 1989: 305–10.
8. Lin H-H, Juan C-W, Chew B-T, Chao J-H. Obturator hernia: Little old lady's hernia. *Int J Gerontol*. 2010;4:3.
9. Yokoyama T, Munakata Y, Ogiwara M, Kamijima T, Kitamura H, Kawasaki S. Preoperative diagnosis of strangulated obturator hernia using ultrasonography. *Am J Surg* 1997;174:76–8.
10. Cai X., Song X., Cai X. 2012. Strangulated Intestinal Obstruction Secondary to a Typical Obturator Hernia: a Case Report with Literature Review; pp. 213–215. 9(3)
11. Zhang H., Cong J.C., Chen C.S. Ileum perforation due to delayed operation in obturator hernia: a case report and review of literature. *World J. Gastroenterol*. 2010;16(1):126–130.
12. Sorabella R.A., Miniati D.N., Brandt M.L. Laparoscopic obturator hernia repair in an adolescent. *J. Pediatr. Surg*. 2005;40:e39–e41.
13. Hakeem A.A., Shaheen F., Shafi H., Gojwari T.A., Rasool S. CT findings in obturator hernia with Meckel's diverticulum--a case report. *J. Gastrointest. Surg*. 2009;13:576–577.
14. Suresh A., Kandhasamy S.C., Sahoo A.K., Amaranathan A., Prasad N.R.V. A masquerading and unconventional cause of dynamic intestinal obstruction: strangulated obturator hernia. *Cureus*. 2018 Jan;10(1)





Presentation ID/Sunum No= 23

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Koroner Arter Baypas Greftleme Operasyonlarında Aortik Kros-Klemp Süresinin Miyokard Hasarı Üzerine Etkisi

Assoc Prof. Dr. Ümit Arslan¹, Op.Dr. Oktay Tüydüş²

¹Atatürk University Medical Faculty, Cardiovascular Surgery Department Erzurum, Turkey.

²Bingöl State Hospital, Bingöl, Turkey

*Correspondence: kvcumit@gmail.com

Özet

AMAÇ: Kalp kasında bulunan Troponin I, miyokard hasarı olması durumunda yükselir. Bu çalışmada, elektif koroner baypas greft operasyonu yapılan 70 hastanın aortik kros-klemp (AKK) süresi ile toponin I ilişkisi sunmayı amaçladık. **METOD:** Preoperatif dönemde Troponin seviyeleri normal olan 58 erkek, 12 kadın hasta çalışmaya alındı. Ameliyat esnasında AKK öncesi ve sonrası olmak üzere troponin I değerleri kaydedildi. **BULGULAR:** Ortalama yaş $64,5 \pm 7,8$ yıldır. Euro skor değeri $1,24 \pm 0,8$ idi. Ortalama değerler; ameliyat süresi için $180,7 \pm 45,4$ dakika, kros-klemp süresi için $41,7 \pm 10,8$ dakika, kardiyopulmoner baypas süresi için $83,05 \pm 15,5$ dakika idi. AKK sonrası Troponin I değerleri ACC öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla; $2,43 \pm 1,36$ ve $8,53 \pm 1,53$ p <0,01). Tüm hastalarda koroner anastomoz için internal mammarian arter ve safen ven greftleri kullanıldı. Hastaların yoğun bakımda kalış süresi $2,6 \pm 0,9$ gün, hastanede yatış süresi $8,6 \pm 5,1$ gündü. **SONUÇ:** Elektif koroner arter baypas greft cerrahisi geçiren hastalarda AKK süresi ile postoperatif Troponin I seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki vardır. Kısa tutulan AKK süresi, miyokardiyal hasarın göstergesi açısından önemli bir faktör olan troponin düzeylerini düşürmede faydalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aortik Kros-Klemp, Troponin, Koroner Arter Baypas Greft

Effect of Aortic Cross-Clamp Time on Myocardial Damage in Coronary Artery Bypass Grafting Operations

Abstract

Background: Troponin I in the heart muscle increases in the event of myocardial damage. In this study, we aimed to present the relationship between aortic cross-clamp time and Troponin I levels for elective coronary artery bypass graft operations in 70 patients **Methods:** 58 male and 12 female patients with

normal troponin levels in the preoperative period were included in the study. Troponin I levels were recorded before and after aortic cross-clamping (ACC) during surgery for each patient. Results: Mean age was $64,5 \pm 7.8$ years. Euro score value was $1,24 \pm 0.8$. Mean values were $180,7 \pm 45.4$ minutes for operation time, $41,7 \pm 10.8$ minutes for cross-clamp time, $83,05 \pm 15.5$ minutes for cardiopulmonary bypass time. Troponin I values after ACC were found to be significantly higher than before ACC (Respectively; $2,43 \pm 1.36$ and $8,53 \pm 1,53$ $p < 0,01$). Internal mammarian artery and saphenous vein grafts were used for coronary anastomosis in all patients. Overall intensive care unit stays were $2,6 \pm 0.9$ days and hospitalizations were $8,6 \pm 5,1$ days. Conclusions: There is a direct relationship between aortic cross-clamp time and postoperative Troponin I levels among patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. The short aortic cross-clamp time is beneficial in reducing troponin levels, which is an important factor in preventing myocardial damage.

Keywords: Aortic Cross Clamp Time, Troponin I Levels, Coronary Artery Bypass Graft

Giriş

Koroner arter baypas greft (KABG) operasyonları esnasında miyokard hasarı gelişmesi önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Perioperatif dönemde miyokard hasarının teşhis edilmesi zor olduğundan, tanı için çeşitli markerların kullanımına gereksinim duyulmuştur.(1) Miyokard hasarının değerlendirilmesinde CK-MB ve Troponin I (TnI) değerleri yaygın olarak kullanılmaktadır.(2)

Koroner arter hastalığının şiddeti, kardiyopulmoner baypas uygulanması, cerrahi travma, aortic kros-klomp (AKK) esnasında iskemik kalbin iyi korunmaması miyosit hasarını tetikleyen en önemli faktörlerdir. (3) AKK süresince, uygun cerrahi konfor sağlanmak amacıyla kansız bir ortam oluşturulur ve koroner arterlerin perfüzyonu önlenir. Koroner perfüzyonun engellenmesi miyokardta iskemiye yol açar ve AKK süresi ne kadar uzarsa miyokard iskemisi aynı oranda şiddetlenir.(4,5). Buna bağlı olarak, AKK süresinde uzama, miyokard hasarının bir göstergesi olan TnI değerlerinde daha çok yükselmeye yol açar. (6)

Biz bu çalışmada, koroner baypas greftleme yapılan hastalarda TnI değerlerinin yüksekliğinin AKK süresi ile ilişkisinin olup olmadığını değerlendirdik.

Materyal-Metod

Çalışmaya elektif koroner arter baypas cerrahisi uygulanan 70 hasta alındı. Koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı (KAH) tanısı almış ve KABG yapılması planlanan, aynı zamanda preoperatif dönemde TnI değerleri normal sınırlarda ($0-0,6$ $\mu\text{g/L}$) olan hastalar çalışmaya alındı. Acil operasyonlar, KABG dışında yapılan kompleks operasyonlar, intraaortik balon pompa kateteri takılmış olan, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar, böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı, preoperatif hematolojik disfonksiyon KABG için reoperasyonlar, intraoperatif ölümler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kötü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar aynı ekip tarafından opere edildi.

Tüm hastalara median sternotomi yapıldı. Sol internal mammarian arter ve büyük safen ven greft olarak hazırlandı ve aktive pıhtılaşma süresi (ACT) en az 480 saniye seviyesine ulaşacak şekilde heparin uygulandı. Perikardiyektomi sonrası aorto-kaval kanülasyon ile kardiyopulmoner perfüzyona girildi. Antegrad ve aralıklı olarak retrograd kardiyopleji uygulandı. AKK süresi kaydedildi. Assendan aortaya kros-kelmp uygulamadan hemen önce ve AKK kaldırıldıktan sonra 6. saatte TnI için kan örnekleri alındı. Troponin I ölçümleri için analiz ELISA kitleri (Boehringer Mannheim), ES 300 immünoassay kullanıldı.

Bulgular

Hastaların preoperatif demografik ve intraoperatif verileri Tablo 1'de verilmiştir (Tablo1). 58 erkek ve 12 kadın hastanın yaş ortalaması $64,5 \pm 7,8$ yıl ve ortalama Euroskor değeri $1,24 \pm 0,8$ idi. Ortalama değerler; AKK süresi için $41,7 \pm 10,8$ dakika, kardiyopulmoner baypas süresi için $83,05 \pm 15,5$ dakika ve ameliyat süresi için $180,7 \pm 45,4$ dakika ölçüldü. Hastaların yoğun bakımda kalış süresi $2,6 \pm 0,9$ gün, hastanede yatış süresi $8,6 \pm 5,1$ gündü.

AKK sonrası 6.saatte ölçülen Troponin I değerleri AKK öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla; $2,43 \pm 1,36$ ve $8,53 \pm 1,53$ $p < 0,01$). AKK süresi uzadıkça, TnI değerleri de lineer olarak artış gösterdi ($p < 0,05$) (Tablo 2). Yüksek TnI ölçülen hastalarda yoğun bakımda pozitif inotrop desteği ihtiyacı duyuldu (TnI değerleri $> 9 \mu\text{g/L}$; 31 hasta). Bu hastaların 25'i uzun dönem diyabet ve hipertansiyon hastaları olmakla beraber çoklu damar hastaları idi. 4 hastanın yoğun bakım ünitesinde postoperatif birinci gününde intraaortik balon pompa kateteri takıldı. Düşük debi sendromu nedeniyle bu dört hastanın TnI değerleri yükselme eğilimindeydi ve ejeksiyon fraksiyonları preoperatif döneme göre daha düşük (EF %25 ölçüldü. İki hastada ekstübasyon süresi 10 saatten fazla idi. Dört hastanın ikisinde kardiyorenal sendrom nedeniyle hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Bu hastalar 70 yaş üstünde ve HbA1C seviyeleri %12'nin üstünde olan hastalardı. Troponin değeri $12 \mu\text{g/L}$ üzerinde ölçülen iki hasta (%2,8) postoperatif üçüncü günde düşük debi sendromu nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Bu çalışma, uzayan AKK sürelerinde TnI değerlerinin lineer yükseldiğini ve yüksek TnI değerlerinde miyokard iskemisinin geri dönülmez miyosit ölümlerine neden olabileceğini göstermiştir. İntraoperatif dönemde miyokard hasarının oluşumunu veya mevcudiyetini tahmin etmek çok zor olduğundan, biyokimyasal analizlerin kullanımına gereksinim duyulmuştur.(7) Troponin hem iskelet hem kalp kasında bulunan ve kas hücrelerinin kasılmasında aktif rol oynayan bir proteindir. Biyokimyasal analizlerde kan seviyesi belirli sınırlarda olan Troponin, aktin ve miyozin filamentlerindeki bozulma şiddetine bağlı olarak kanda artar. Özellikle Troponin I, miyositlerin sitozolik yapılarında bulunması nedeniyle miyokardiyal hücre hasarı ve miyokardiyal hücre iskemisinin önemli bir göstergesidir. (8)

Kardiyopulmoner perfüzyon kullanılan açık kalp cerrahisinde aortik kros-klomp kansız ameliyat sahası, cerrahi konfor ve izole olarak kardiyak perfüzyonun yapılabilmesi açısından mutlaka gereklidir. Ancak, AKK süresi boyunca koroner perfüzyon engellenmekte ve miyokardın oksijen ihtiyacı karşılanmamaktadır. Bu durum miyokard hasarına zemin hazırlamaktadır. Antegrad ve retrograd kardiyoplejik perfüzyonlar ve hipotermi gibi miyokard koruyucu stratejiler, miyokard hasarını en aza indirmeyi hedefler. Ancak çoğu çalışmada uzamış AKK sürelerine bağlı gelişen miyokard hasarının belirteci olarak yüksek TnI seviyeleri ölçülmüştür. Adam ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada, yüksek TnI seviyelerinin uzamış AKK süreleri ile doğru orantılı olduğunu ancak koroner arter cerrahisinde iskemisinin sadece uzun AKK sürelerine bağlı olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmada AKK kaldırıldıktan 6.saat sonra ölçülen TnI değerleri, AKK öncesindeki değerlere göre daha yüksek bulunmuştur. Adam ve ark.'nın (9) çalışmasında belirttikleri gibi bizim çalışmamızda da TnI postoperatif 6.saatte daha yüksek bulunmuştur.

Perioperatif miyokard hasarı postoperatif dönemde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Yüksek TnI varlığında, hastalarda erken dönemde hem kardiyak hem de nonkardiyak komplikasyon gelişme riski yüksektir.(10). Carrier ve ark. (11), TnI değerlerinin yüksekliği ile mortalite oranlarını anlamlı bulmuşlardır ve pozitif inotrop ihtiyacını %15, intraaortik balon pompa kateter (İABP) ihtiyacını %4 olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmada da yüksek TnI değerlerinde yaklaşık aynı sonuçlara ulaştık. AKK uygulamasından altı saat sonra TnI değerleri $> 9 \mu\text{g/L}$ üzerinde ölçülen 31 hastada kısa süreli pozitif inotrop ihtiyacı doğmuştur. Bu hastaların çoklu damar hastası olması ve hastalardaki uzun süreli DM varlığının makrovasküler etkileri TnI yüksekliğine yol açmış olabilir. Ayrıca düşük debi sendromu nedeniyle 4 hastaya (% 5,7) İABP takılmıştır. Bu durum miyokardın ne kadar iyi korunması ve AKK uygulamasının mümkün olduğunca en kısa sürede tamamlanması gerektiğini açıklamaktadır.

Koroner hastalığın şiddetine bağlı olarak uygulanan antegrad kardiyopleji solüsyonunun miyokardta homojen dağılmaması, revaskülarizasyona rağmen iskemik miyokard dokunun kalması ve reperfüzyon hasarı KABG operasyonlarında miyokard korumasının daha çok dikkatli bir şekilde yapılmasını gerekli kılar. Chocron ve ark (12), kardiyopleji uygulama yöntemine göre yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada, hem antegrad hem retrograde kardiyopleji grubunda, sadece antegrad kardiyopleji uyguladıkları gruba göre daha düşük TnI seviyeleri ölçmüşlerdir. Biz hastalarımıza hem antegrad hem de aralıklı retrograd kardiyopleji uygulamaktayız. Kardiyopleji uygulama şekline göre TnI seviyelerini kıyaslamadık. Bizim çalışmada AKK süreleri uzadıkça TnI seviyelerinin lineer bir şekilde yükseldiğini tespit ettik. Biz bu

durumun multifaktöriyel olduğunu düşünmekteyiz. DM, HT gibi metabolik hastalıkların varlığında koroner arter ateroskleroza daha yaygın ve daha çok sayıda damar tutulumu kaçınılmazdır. Özellikle diyabetik kadın hastalarda koroner arterlerin çapı daha ince olmaktadır. Bu nedenle, zorlu ve riskli KABG operasyonlarında AKK süresi daha uzun olmaktadır.

AKK süresi ve miyokard hasarının belirteci olan TnI arasındaki ilişkiyi tanımlamak zordur. Biz, aynı özelliklere sahip hastalarla aynı cerrahi prensipleri uyguladık. Aynı zamanda, ritim sorunları, hipoksi, elektrolit değişiklikleri gibi miyokardiyal hücre hasarına neden olabilecek ek patolojik durumları en kısa sürede önlemeye çalıştık. Koroner lezyonların ciddiyeti ve lokalizasyonu, farklı şiddette miyosit hasarına yol açtığından (13), AKK süresi ile TnI seviyesi arasındaki ilişkiyi tespit edebilmek için, benzer hasta grubunda aynı ameliyat teknikleri ve aynı miyokard koruma yöntemleri uygulanmalıdır. Biz tüm bu değerlendirmelerin ışığında, güvenli cerrahi teknikler uygulanması kaydıyla, AKK uygulamasını en kısa sürede tamamlanması gerektiği kanaatindeyiz.

Tablo 1. Preoperatif ve intraoperatif bilgiler

Parametre	ortalama	sayı
Yaş (yıl)	64,5±7,8	
Erkek/Kadın		58/12
Hipertansiyon		59
Diyabetes mellitus		48
LVEF		
35-40		5
40-50		20
> 50		45
Sigara		52
Euroscore	1,24±0,8	
LIMA kullanımı		68
Safen ven kullanımı		70
AKK süresi (dakika)	41,7±10,8	
KPB süresi (dakika)	83,05±15,5	
Operasyon süresi (dakika)	180,7±45,4	
Pozitif İnotrop desteği		31
Entübasyon süresi (saat)	5,9 ±3,1	
ICU kalış süresi (gün)	2,6 ± 0,9	
Hastane kalış süresi (gün)	8,6 ± 5,1	

LVEF: Left ventricle ejection fraction, KABG: Koroner Arter baypas greft, AKK: Aortik Kross klomp, CPB: Kardiopulmonary baypas, ICU: Yoğun bakım ünitesi, LIMA: Left internal mammarian artery.

Tablo 2. AKK süresine göre Troponin değerleri

AKK süresi	Troponin değeri
20-40 dakika	7,04 ± 1.1
41-70 dakika	10,1 ±1,09

AKK; Aortik Kross klemp

Kaynaklar

1. Mangano DT. Beyond CK-MB. Biochemical markers for perioperative myocardial infarction. *Anesthesiology*. 1994 Dec;81(6):1317-20.
2. Force T, Hibberd P, Weeks G, Kemper AJ, Bloomfield P, Tow D, et al. Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification. *Circulation* 1990;82:903-912.
3. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A, Müller-Bardorff A et al. Cardiac Troponin T for Prediction of Short- and Long-Term Morbidity and Mortality after Elective Open Heart Surgery, *Clinical Chemistry*, Volume 50, Issue 9, 1 September 2004, Pages 1560–1567
4. Krejca M, Skiba J, Szmagala P, Gburek T Andrzej B. Cardiac troponin T release during coronary surgery using intermittent cross-clamp with fibrillation, on-pump and off-pump beating heart, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 16, Issue 3, September 1999, Pages 337–341
5. Huh J, Bakaeen F, Chu D, .Wall W. *Cardiology Secrets (Third Edition)*, 2010;143-147
6. Erkut B, Ateş A. Investigation of the Effect of Cross-Clamp Time and CrossClamp Time on Troponin I Levels in Patients Undergoing Elective Coronary Artery Bypass Surgery. *World Journal of Surgery and Surgical Research - Cardiovascular Surgery*. 2019;2:1110
7. Kotrly K, Kotter G, Mortara D, Kampine J. Intraoperative Detection of Myocardial Ischemia with an ST Segment Trend Monitoring System, *Anesthesia & Analgesia*: March 1984 - Volume 63 - Issue 3 - p 343-345
8. Etievent, J.-P., Chocron, S., Toubin, G., Taberlet, C., Alwan, K., Clement, F. Et al. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1995;59(5), 1192–1194.
9. Adams J, Bodor G, Davila-Roman VG. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106
10. Chaikhouni A, Al-zaim H. Troponin I levels after coronary artery bypass operations in Aleppo, Syria. *Heart Views* 2007; 8(1): 6-9
11. Carrier, M., Pellerin, M., Perrault, L. P., Solymoss, B. C., & Pelletier, L. C. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2000;69(2), 435–440.
12. Chocron, S., Alwan, K., Toubin, G., Clement, F., Kaili, D., Taberlet, C. Crystalloid cardioplegia route of delivery and cardiac troponin I release. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1996;62(2), 481–485.
13. Eigel P, van Ingen G, Wagenpfeil S. Predictive value of perioperative cardiac Troponin I for adverse outcome in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 544-549

Presentation ID/Sunum No= 26

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Mesane Çıkım Obstrüksiyonu ile Prostatik İndentasyon, Prostatik Üretra Uzunluğu ve Mesane-Üretra Açısının İlişkisi

Exp. Dr. Mehmet Yarış¹ , Diger Ç. Volkan Öztekin²

¹Özel Genesis Hospital

²Üroloji Kliniği

*Corresponding Author: Mehmet Yarış

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı alt üriner sistem semptomlarının (AUSS) prostatik anatomik faktörler ile ilişkisini basınç akım çalışması (BAÇ) ile değerlendirmektir. **Yöntemler:** Çalışma 85 hasta ile oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastalara BAÇ yapıldı. Üroflowmetri sırasındaki Qmax değeri ve işenen volüm kaydedildi. BAÇ sırasındaki PdetQmax değerleri kaydedildi ve obstrüksiyon indeksleri hesaplandı. Transrektal ultrasonografi ile prostat volümü, prostatik indentasyon, prostatik üretra uzunluğu ve mesane-prostatik üretra açısı hesaplandı **Bulgular:** Çalışmada katılımcıların yaş ortalaması 67,88 idi. İdrar akım hızı ölçümü sırasında tespit edilen ortalama Qmax değerleri 9.91 ± 4.92 ml/s ve ortalama Qort değerleri 4.89 ± 2.54 ml/s olarak saptandı. Hastaların ortalama obstrüksiyon indeksi değeri ortalaması 75.27 ± 46.96 olarak saptandı. Obstrüksiyon indeksi ile PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu ve prostatik indentasyon arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı (sırasıyla; $p:0.029$, $p:0.020$, $p:0.013$ ve $p:0.002$). Obstrüksiyon indeksi ile mesane-prostatik üretra açısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Prostatik anatomik faktörlerin AUSS ile ilişkili olduğu ve semptomların tedavi ve takibinde yararlı olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Bph, Basınç Akım Çalışması, Prostatik Üretra Uzunluk, Mesane-Prostatik Üretra Açısı

Relationship Between Bladder Outlet Obstruction and Prostatic Indentation, Prostatic Urethral Length and Bladder-Prostatic Urethral Angle

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between lower urinary tract symptoms (LUTS) and prostatic anatomical factors with pressure flow studies (PFSs). **Methods:** The study was designed with 85 patients. PFS was applied to patients without urinary chatater. The Qmax value and voided volume during uroflowmetry were recorded. The PdetQmax values during PFS were recorded and obstruction indices were calculated. Prostate volume, prostatic indentation, prostatic urethral length, and bladder-prostatic

urethral angle were determined by transrectal ultrasonography. Results: The mean age of the participants was 67.88 years. During the measurement of the urinary flow rate, the mean Qmax values was detected as 9.91 ± 4.92 ml/s, and the mean Qave value as 4.89 ± 2.54 ml/s. The mean obstruction index value of the patients was found to be 75.27 ± 46.96 . There was a positive linear relationship between obstruction index and PSA, prostate volume, prostatic urethral length, and prostatic indentation (r: 0.341, p: 0.029; r: 0.363, p: 0.020; r: 0.386, p: 0.013; and r: 0.479, p: 0.002 respectively). No significant relationship was found between obstruction index and bladder-prostatic urethral angle. Conclusion: Prostatic urethral length and prostatic indentation are associated with the degree of bladder outlet obstruction. Further studies involving a higher number of patients are needed to calculate predictive values.

Keywords: Bph, Pressure Flow Study, Prostatic Urethral Length, Bladder-Prostatic Urethral Angle

I. Giriş ve Amaç

Erkek popülasyonu için ilerleyen yaşla birlikte artan sıklıkta görülen benign ve malign prostat patolojileri önemli sağlık sorunları oluşturmaktadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat bezinin glandüler ve stromal elemanlarının malign olmayan hiperplazisi ve hipertrofisi olup erkeklerde en sık rastlanan benign neoplastik oluşumdur. Daha çok 50 yaş üzerinde görülmektedir (Berry ve ark., 1984). BPH, yaşlı erkek hastalarda en sık karşılaşılan mesane çıkım obstrüksiyonu nedenidir (Tanagho ve ark., 2004.). Alt üriner sistem (AÜS) obstrüksiyonuna bağlı işeme semptomları, bireyin yaşam kalitesini ve sosyal yaşantısını anlamlı ölçüde olumsuz yönde etkilemektedir (Girman ve ark., 1998.).

BPH ve beraberindeki alt üriner sistem semptomları (AÜSS), yaşlı erkeklerde karşılaşılan en sık hastalıklardan biridir. AÜSS terimi genel olarak yaşlı erkeklerde ortaya çıkan obstrüktif ve irritatif semptomları açıklamak için kullanılmaktadır. Hem Avrupa Üroloji Derneği (EAU), hem de Amerikan Üroloji Derneği (AUA), BPH-AÜSS olan erkeklerde değerlendirme, tedavi ve izlem konularında kanıt dayalı kılavuzlar derlemiştir. İlk değerlendirmeden sonra şu testlerin uygulanması önerilir: medikal öykü alınması, parmakla rektal muayeneyi (PRM) de içeren fizik muayene, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), idrar tetkiki, serum kreatinin ve prostat spesifik antijen düzeyleri, üroflovetri ve rezidüel idrar miktarı ölçümü. Diğer tetkikler: üriner ultrason, transrektal ultrason (TRUS), basınç-akım çalışmaları (BAÇ) ve sistoüretroskopidir (bu tetkikler opsiyoneldir) (AUA guidelines, 2003; Medersbacher ve ark., 2004; Tarcan ve ark., 2006).

BAÇ; mesane çıkım obstrüksiyonu ve detrusör kontraktilesini gösteren en iyi yöntemdir. BAÇ invaziv ve maliyetli bir işlemdir. Günümüzde obstrüksiyonu göstermek için BAÇ'a alternatif olabilecek yöntemler araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda IPSS, PSA ve prostat volümü gibi standart parametrelerin ve mesane duvar kalınlığı, mesane ağırlığı ve dopler TRUS ile ölçülen üretral akım gibi yeni tariflenen parametrelerin mesane çıkım obstrüksiyonla ilişkilerini kanıtlamak için basınç-akım çalışmalarıyla karşılaştırılmıştır. BPH'lı hastalarda üreto-sistoskopik muayenelerde mesane üretra birleşim açısının her hastada aynı olmadığı, değişkenlik gösterdiği; kiminde çok yüksek, kiminde orta-derecede, kiminde de çok geniş açılı olduğunu gözlemledik. Tezimizin amacı bu açığı materyal-metod'da açıkladığımız yöntemle ölçerek BAÇ'daki parametrelerle karşılaştırarak bu açı ile obstrüksiyon derecesinin ilişkisini araştırmaktır. Bu arada prostat volümü (Vp), prostatik üretra uzunluğu (Lpu) ve prostatik indentasyon (Ip) ile de BAÇ parametrelerini karşılaştırdık.

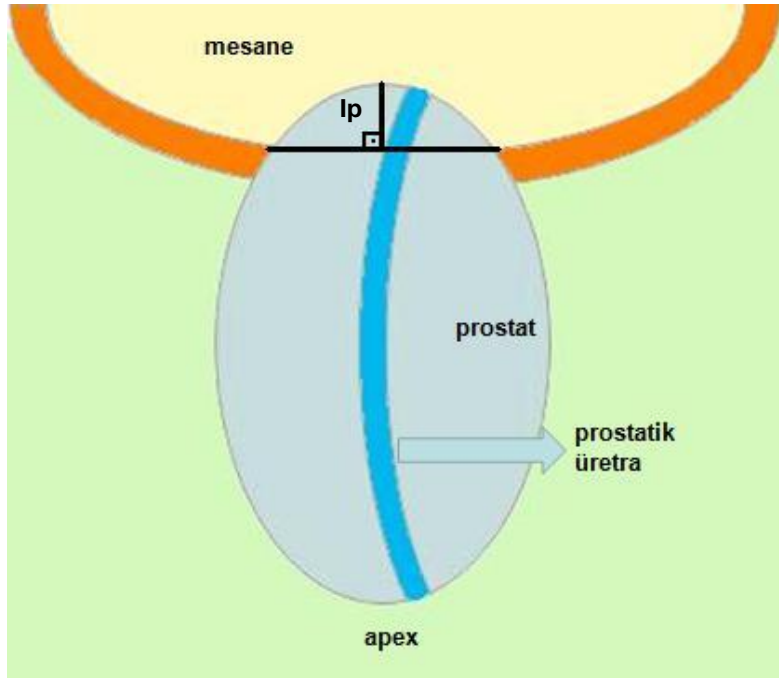
II. Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği'nde Ekim 2006 – Nisan 2008 tarihleri arasında BPH'ne bağlı AÜSS nedeniyle başvuran hastalar çalışma için değerlendirildi.

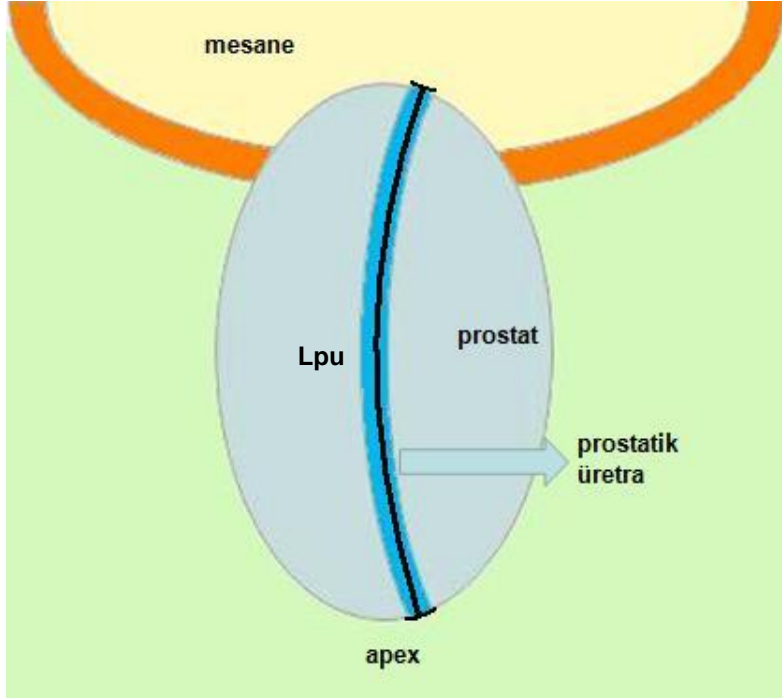
Bu hastalardan yaşları ≥ 45 ve orta-yüksek semptomatik (IPSS ≥ 8) hastalar çalışmaya alındı. Mesane tümörü olan hastalar, prostat kanseri olan hastalar, mesane taşı olan hastalar, daha önce alt üriner sistem cerrahisi geçirmiş olan hastalar, üretra darlığı tespit edilen hastalar, diyabetes mellitusu olan hastalar, bilinen bir nörolojik hastalığı olan hastalar ve BAÇ sırasında mesane kapasitesi azalmış veya uninhibe kontraksiyonları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere uygun 85 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan bütün hastaların yaşları kaydedildi. IPSS formu hastayı değerlendiren doktor tarafından dolduruldu. PSA değerleri kaydedildi. Yüksek PSA değerleri bulunan hastalarda BAÇ'dan sonra biyopsi alınarak prostat kanseri tespit edilenler çalışma dışı bırakıldı. Sondalı olmayan bütün hastalara MMSUD 2000 model ürodinami cihazı ile üroflovetri ve BAÇ yapıldı. Üroflovetri sırasındaki Qmax değeri ve işenen volüm kaydedildi. BAÇ sırasındaki PdetQmax değerleri kaydedildi ve obstrüksiyon indeksleri hesaplandı. Yine sondalı olmayan bütün hastalara ultrasonografi cihazının (Hitachi EUB 420, Japonya) abdominal probuyla rezidüel idrar miktarı tayini yapıldı.

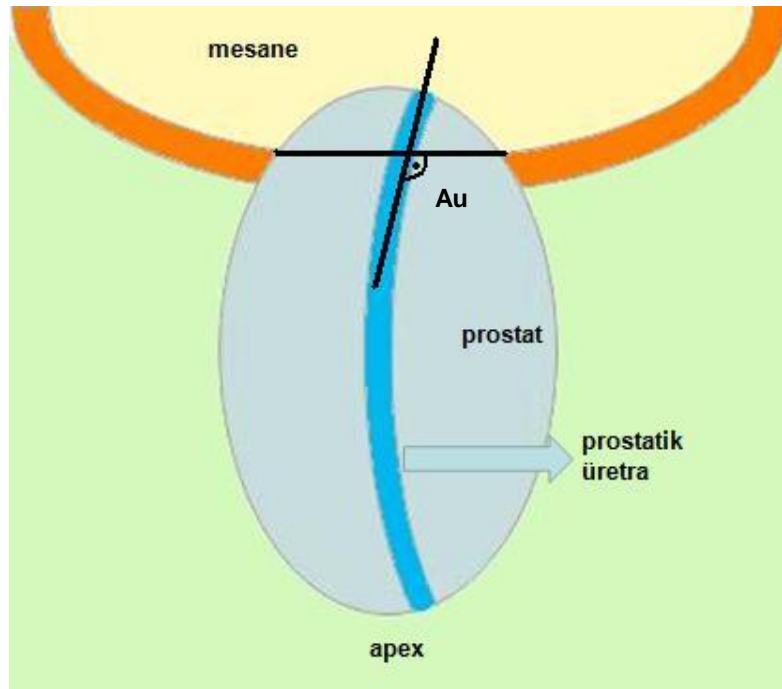
Hastalar 16 – 18 F 2 yollu foley sonda ile kateterize edildi. Sonda balonları 10cc şişildi. Ve bütün hastaların mesaneleri 250 – 300 cc izotonik ile mesane dolduruldu. Sondaları klempe edildikten sonra transrektal ultrasonografi cihazı (Hitachi EUB 420, Japonya) ile prostat volümü, prostatik indentasyon, prostatik üretra uzunluğu ve mesane üretra açısı hesaplandı. Prostat volümü hesaplanırken elipsoid formülü (genişlik x yükseklik x derinlik x 0,52) kullanıldı. Prostatik indentasyon (Ip) transrektal ultrasonografi sagittal kesitinde mesane boynundan geçen doğruya prostat median lobunun en iç noktasının dik uzaklığı hesaplandı ve mm cinsinden kaydedildi (Şekil 1). Prostatik üretra uzunluğu (Lpu) yine sagittal kesitte prostat apeksinden mesane boynunda başladığı yere kadar olan sonda ultrasonografi üzerinde işaretlenerek ölçüldü (Şekil 2). Mesane – üretra açısı (Au) yine sagittal kesitte mesane boynu ve proksimal üretradan geçen doğrular arasındaki açı ultrasonografi ile hesaplandı (Şekil 3).



Şekil 3: Prostatik indentasyonun (Ip) şematik görünümü



Şekil 4: Prostatik üretra uzunluğunun (**Lpu**) şematik görünümü



Şekil 5: Mesane-üretra açısının (**Au**) şematik görünümü

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için Microsoft Windows 98® uyumlu Statistical Packet for Social Science Version 11.5 programı kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler Kruskal – Wallis ve Spearman korelasyon testleri kullanılarak araştırıldı, 0.05' ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

III. Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 67.88 ± 8.69 yıl olarak bulundu. Hastaların ortalama IPSS değeri 23.34 ± 5.21 olarak saptandı. Hastaların ortalama total PSA değerleri 6.46 ± 6.25 ng/dl ve ortalama serbest PSA değerleri 1.76 ± 2.11 ng/dl olarak bulundu.

İdrar akım hızı ölçümü sırasında tespit edilen ortalama Qmax değerleri 9.91 ± 4.92 ml/s ve ortalama Qort değerleri 4.89 ± 2.54 ml/s olarak saptandı. Ortalama işeme volümü 239.70 ± 123.12 ml ve ortalama işeme sonrası rezidüel idrar ise 119.69 ± 167.01 ml olarak saptandı.

Transrektal ultrasonografi ile saptanan ortalama prostat volümü 62.94 ± 34.96 ml olarak saptandı. Hastaların 44 (%51.7)'ü retansiyon nedeniyle daha önce kataterize edilmişti. Bu hastalara basınç-akım çalışması yapılmadı. Hasta verileri tablo 1'de gösterildi.

Hastaların ortalama PdetQmax değeri 99.97 ± 38.53 cmH₂O olarak saptandı. PdetQmax ile PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu ve prostatik indentasyonla arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı (sırasıyla; r:0.450; p:0.004, r:0.348; p:0.030, r:0.349; p:0.029 ve r:0.442; p:0.005). PdetQmax ile mesane-üretra açısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların ortalama obstrüksiyon indeksi değeri ortalaması 75.27 ± 46.96 olarak saptandı. Obstrüksiyon indeksi ile PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu ve prostatik indentasyon arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı (sırasıyla; r:0.341; p:0.029, r:0.363; p:0.020, r:0.386; p:0.013 ve r:0.479; p:0.002). Obstrüksiyon indeksi ile mesane-üretra açısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

	Ortanca	Ortalama	n
Yaş	69 (47-91)	67.88 ± 8.69	85
IPSS	24 (7-33)	23.34 ± 5.21	85
T.PSA	5 (0.33-37)	6.46 ± 6.25	85
F.PSA	1.13 (0.08-13.8)	1.76 ± 2.11	83
Qmax	10 (2-27)	9.91 ± 4.92	41
Qort	4 (1-15)	4.89 ± 2.54	41
Vvoid	233 (47-532)	239.70 ± 123.12	41
PVR	70 (0-900)	119.79 ± 167.01	42
Vprostat	53 (17-189)	62.94 ± 34.96	85

Tablo1: genel hasta özellikleri

Yaş ile PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu ve prostatik indentasyonla arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; r:0.220; p:0.043, r:0.336; p:0.002, r:0.255; p:0.019 ve r:0.244; p:0.025). Yaş ile mesane-üretra açısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

IPSS ile PSA arasında pozitif korelasyon saptanırken (r:0.228, p:0.036). IPSS ile prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu, prostatik indentasyonla ve mesane-üretra açısı arasında anlamlı ilişki mevcut değildi.

Qmax ile sadece prostatik indentasyon arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken (r:-0.369, p:0.018). Qmax ile PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu ve mesane-üretra açısı arasında anlamlı ilişki mevcut değildi.

PVR ile sadece prostatik indentasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (r:0.448, p:0.003). PVR ile PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu ve mesane-üretra açısı arasında anlamlı ilişki mevcut değildi.

Hastalar obstrüksiyon indeksine göre ≤ 20 (non-obstrükte), 20-40 (şüpheli) ve ≥ 40 (obstrükte) olarak 3 gruba ayrıldı. Non-obstrükte grupta 4 (%9.76), şüpheli grupta 4 (%9.76) ve obstrükte grupta 33 (%80.48) hasta yer aldı. Grupların PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu, prostatik indentasyon ve mesane-üretra açısı değerleri karşılaştırmalı olarak Tablo 2’de gösterilmektedir. Gruplar arasında PSA, prostat volümü, prostatik indentasyon, mesane-üretra açısı ve prostatik üretra uzunluğu açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Ancak rakamsal olarak PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu ve prostatik indentasyon değerleri obstrükte grupta belirgin olarak yüksekti. Bunun istatistiksel olarak gösterilememesinin nedeni hasta sayısının azlığı ve gruplar arası dağılımın dengesizliği ile açıklanabilir.

	Non-obstrükte	Şüpheli	Obstrükte
PSA	3.19 ± 4.74	3.29 ± 2.84	5.51 ± 7.27
Vprostat	34.25 ± 5.96	45.25 ± 18.70	57.64 ± 31.32
Lpu	48.7 ± 5.13	53.25 ± 7.77	56.84 ± 10.77
İndentasyon	4.07 ± 3.57	4.9 ± 4.71	8.71 ± 6.86
Mesane-üretra açısı	103.5 ± 8.18	98.75 ± 15.88	95.17 ± 21.4
n	4	4	33

Tablo2: obstrüksiyon indeksine göre hasta grupları

Son olarak hastalar 41 sondasız ve 44 sondalı olmak üzere 2 gruba ayrılarak PSA, prostat volümü, prostatik üretra uzunluğu, mesane-üretra açısı ve prostatik indentasyon açısından karşılaştırıldı. Sondalı olan ve olmayan grup arasında PSA ve prostat volümü açısından anlamlı fark saptandı. Prostatik üretra uzunluğu, prostatik indentasyon ve mesane-üretra açısı sayısal olarak farklıydı ancak istatistiksel anlamlı değildi. Tablo 3’te bu hastaların karşılaştırmalı sonuçları verilmiştir.

	Sonda		p
	Var n (44)	Yok n (41)	
PSA	7.84±5.45	4.96±6.75	0.033
Vprostat	71.48±37.52	53.78±29.78	0.019
Lüretra	57.47±10.52	55.4±10±53	0.367
İndentasyon	9.55±7.01	7.55±6.61	0.181
Mesane-üretra açısı	95.41±12.88	96.99±19.95	0.664

Tablo 3: sondalı ve yüksek semptomatik olup sondasız olan hasta gruplarının karşılaştırılması

IV. Tartışma

Günümüzde basınç akım çalışması mesane çıkım obstrüksiyonu varlığı ve şiddetini objektif olarak gösterebilen ve obstrüksiyonu taklit eden diğer patolojilerden ayırıcı tanısını kesin olarak yapabilen altın-standart klinik inceleme olmasını sürdürmektedir (Abrams, 1994). İnvaziv bir tetkik olması ve değişik metodolojilerle uygulanması nedeniyle BPH ile ilgili klinik kılavuzlarda opsiyonel tetkikler arasında sayılsa da nörolojik patolojiler, prostatektomi sonrası refrakter AÜSS ve düşük akım hızı, ileri ve erken yaş, aşırı artmış PVR gibi durumlarda özellikle cerrahi planlanan hastalarda sıklıkla uygulanmaktadır (AUA guidelines, 2003; Medersbacher ve ark., 2004).

Özellikle invaziv bir tetkik olması nedeni ile mesane çıkım obstrüksiyonunu göstermek için basınç-akım çalışmalarına alternatif yöntemleri değerlendiren ve değişik klinik parametrelerin obstrüksiyonu öngörmedeki başarısını inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Sirls ve arkadaşları tarafından yapılan, hasta semptomlarının mesane çıkım obstrüksiyonu göstergesi olabileceğini araştıran çalışmada AUA semptom indeksi ile basınç-akım parametreleri arasındaki ilişki araştırılmış, anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Sirls ve ark., 1996). Yine Madersbacher ve arkadaşları yaptıkları 253 hastalık bir çalışmada IPSS ve basınç-akım parametrelerini karşılaştırmışlar ve benzer şekilde anlamlı ilişki gösterememişlerdir (Madersbacher ve ark., 1997). Başka bir çalışmada ise Bantis ve arkadaşları IPSS ve basınç akım parametrelerini karşılaştırmışlar ve farklı olarak korele bulmuşlardır (Bantis ve ark., 2007). Bizim çalışmamızda da IPSS ile PdetQmax ve obstrüksiyon indeksi arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Yapılan bazı çalışmalarda PSA ve obstrüksiyon parametreleri arasındaki ilişki araştırılmış, Laniado ve arkadaşlarının yaptıkları 302 hastalık bir çalışmada yüksek PSA seviyeleri mesane çıkım obstrüksiyonuyla ilişkili bulunmuştur. PSA > 4 ng/ml iken obstrüksiyon ihtimali %89 ve PSA < 2 ng/ml iken bu ihtimal %33 olarak saptanmıştır (Laniado ve ark., 2004). Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar mevcuttur (Bantis ve ark., 2007, Lim ve ark., 2006). Roehrborn ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PSA seviyesi 1.3 ng/ml'nin üstüne çıktığında akut retansiyon ve cerrahi ihtimalinin %8'den %20'ye çıktığı bildirilmiştir (Roehrborn ve ark., 1999). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PSA ile PdetQmax ve obstrüksiyon indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla r:0.450, p:0.004 ve r:0.317, p:0.044). Çalışmamızda IPSS ve PSA (r:0.228, p:0.036) arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. IPSS; PSA ile ilişkili olmasına rağmen ilginç olarak diğer obstrüksiyon parametreleri ile arasında ilişki gösterilemedi. Ancak sadece PSA değeri ile obstrüksiyon olup olmadığına karar vermek mümkün değildir.

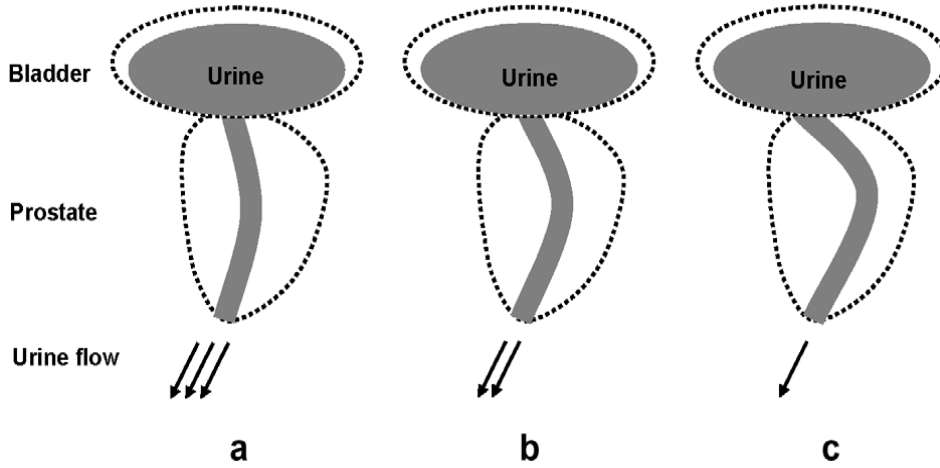
Prostat volümü ve obstrüksiyon parametrelerini karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Ockrim ve arkadaşlarının yaptıkları 384 hastalık bir çalışmada prostat volümü ile obstrüksiyon indeksi arasında pozitif doğrusal ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca prostat volümünün Qmax ile birlikte değerlendirilmesinin obstrüksiyon açısından pozitif prediktif değeri %92 olarak bulunmuş (Ockrim ve ark., 2001). Lim ve arkadaşları yaptıkları 114 hastalık bir çalışmada prostat volümü ve obstrüksiyon indeksi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Lim ve ark., 2006). Yine benzer şekilde Chia ve arkadaşları yaptıkları 125 hastalık bir çalışmada prostat volümü obstrüksiyon parametreleri ile arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Chia ve ark., 2003). Literatürde bu bulguyu destekleyen farklı çalışmalar mevcuttur (Madersbacher ve ark., 1997; Keqin ve ark., 2007). Marberger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada artan PSA ve prostat volümünün akut idrar retansiyonun göstergesi olduğu göstermişlerdir (Marberger ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda da prostat volümü ile PdetQmax ve obstrüksiyon indeksi arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı (sırasıyla r:0.348; p:0.030 ve r:0.363; p:0.020).

Yapılan çalışmalarda prostatik indentasyon (protrüzyon) ve obstrüksiyon parametreleri karşılaştırılmış. Keqin ve arkadaşları 206 hastalık bir çalışmada abdominal ultrason ile ölçülen prostatik indentasyon ile PdetQmax ve obstrüksiyon indeksi karşılaştırılmış ve bunlar arasında pozitif ilişki saptanmıştır (Keqin ve ark., 2007). Yine Zhang ve arkadaşları yaptıkları 87 hastalık çalışmalarında transrektal ultrason ile ölçülen prostatik indentasyon uzunluğu ve indentasyon volümü ile obstrüksiyon parametreleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2007). Literatürdeki diğer çalışmaların bir kısmında abdominal ultrasonla değerlendirilen hastalar çalışmaya alınmış, bir kısmında da transrektal ultrasonla değerlendirilen hastalar çalışmaya alınmış ve tüm çalışmalarda prostatik indentasyon ile obstrüksiyon arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (Bantis ve ark., 2007; Chia ve ark., 2003; Lim ve

ark., 2006). Bizim çalışmamızda da transrektal ultrasonla ölçülen prostatik indentasyon ile PdetQmax ve obstrüksiyon indeksi arasında pozitif ilişki saptandı (sırasıyla; $r:0.442$; $p:0.005$ ve $r:0.479$; $p:0.002$).

Basınç-akım çalışmalarının yapılmasının zorluğu, hastalara getirdiği ek morbidite ve maliyet nedeniyle alternatif obstrüksiyon göstergeleri araştırılmaktadır. Mesane çıkım obstrüksiyonunu öngördüğü öne sürülen birçok yeni parametreyi obstrüksiyon parametreleriyle karşılaştıran farklı çalışmalar bulunmaktadır. Ozawa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada transperineal doppler ultrason ile eksternal sfinkterin hemen proksimal kısmında ölçülen idrar akımının distalinde ölçülen idrar akımına oranıyla Abrams-Griffiths sayısı ile karşılaştırılmış. 22 hasta ile yapılan çalışmada anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (Ozawa ve ark., 1998; Ozawa ve ark.; 2000). Pel ve arkadaşları yaptıkları 75 hastalık bir çalışmada eksternal kondom katater ile noninvaziv olarak mesane basıncını ölçmüşler ve basınç akım parametreleri ile karşılaştırılmış. Bu yöntemin ıkmayan hastalarda obstrüksiyonu gösterebileceği bildirilmiştir (Pel ve ark., 2002). Kessler ve arkadaşları yaptıkları 102 hastalık bir çalışmada hastalar Abrams-Griffiths nomogramına göre obstrükte ve non-obstrükte gruba ayrılmış. Gruplar arasında lineer ultrasonla ölçülen mesane duvar kalınlığı açısından anlamlı fark saptanmış. 2.9 mm ve üzeri mesane duvar kalınlığının obstrüksiyon açısından %100 pozitif prediktif değeri, %54 negatif prediktif değerinin olduğu saptanmıştır (Kessler ve ark., 2006). Kojima ve arkadaşlarının yaptığı 65 hastalık bir çalışmada ise ultrasonla ölçülen mesane duvar kalınlığı ve tahmin edilen mesane ağırlığı ile obstrüksiyon parametreleri ile karşılaştırılmış ve anlamlı korelasyon bulunmuş; mesane ağırlığı sınır değeri 35 gr alındığında %86,2 doğru tanı koyma oranı saptanmıştır (Kojima ve ark., 1997). Cho ve arkadaşları şekil 2'de görüldüğü gibi artan prostatik üretral açının (kıvrılmanın) idrar akımını azalttığını hipotez olarak öne sürmüşler (Cho ve ark., 2008), daha sonrada bu hipotezlerini ispatlamak üzere 65 hastalık bir çalışma yayınlamışlar. Bu çalışmaya; benign prostatik obstrüksiyonu olmayan, yaşları 50-59 arasında olan ve prostat volümleri 30 cc'nin altında olan hastalar alınmış. Prostatik üretral açılanma 35° 'den 90° 'ye çıktıkça idrar akım hızının %27'den fazla azaldığı gösterilmiş (Cho ve ark., 2008).

Bizim bilgilerimize göre prostatik üretra uzunluğu ve mesane-üretra açısının obstrüksiyonla karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda obstrüksiyon indeksi ile prostatik üretra uzunluğu arasında pozitif doğrusal ilişki saptandı ($r:0.386$; $p:0.013$ ve $r:0.479$; $p:0.002$). *Obstrüksiyon indeksi ile mesane-üretra açısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.* Şekil 4'e dikkatli bakıldığında prostatik üretral açılanma arttığında aslında bizim çalışmamızda ölçtüğümüz mesane-üretra açısı da artmaktadır. Ama sonuçlarımız Cho ve arkadaşlarının sonuçlarıyla çelişmektedir. Söz konusu çalışmaya obstrükte olmayan ve prostatı 30 cc'nin altında olan hastalar dahil edilmişken, bizim çalışmamıza cerrahi aday olan hastalar volüm sınırlaması olmadan dahil edilmiştir. Yine diğer çalışmada aç değeri ile Qmax arası ilişki araştırılırken, bizim çalışmamızda aç daha objektif bir obstrüksiyon göstergesi olan PdetQmax ve obstrüksiyon indeksi ile karşılaştırıldı. Çalışmamızın Cho ve arkadaşlarının çalışmasından farklılık göstermesi hasta seçimindeki farklılıklar ve artan prostat volümünün ölçülen açılı etkilemesine bağlı olabilir. Ostrükatif ama genç yaş grubunu oluşturan hastalar henüz çalışma grubunda yeterli bir sayıyı oluşturmamıştır. Obstrüksiyon indeksi, mesane-üretra açısı belli bir yaş grubunda önemli bir veri olabilir. Yeterli grup oluşturulduktan sonra genç yaş grubu (<50 yaş) ve 50 yaş üstü karşılaştırılacaktır.



Şekil 4: Cho ve arkadaşlarının hipotezi olarak öne sürdüğü prostatik üretral açılma ve idrar akımı arasındaki ilişkiyi gösteren şematik görünüm.

V. Sonuç

Ultrasonografik olarak ölçülen prostat volümü, prostatik üretral uzunluk ve prostatik indentasyon en sık kullanılan ürodinamik obstrüksiyon göstergeleri olan PdetQmax ve obstrüksiyon indeksi ile korelasyon göstermektedir. Mesane-üretra açısı obstrüksiyon göstergeleri ile korelasyon göstermemektedir. Bu sonografik parametrelerin etkinliğini ve kesme değerlerini saptayabilmek için daha fazla hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır.

VI. KAYNAKLAR

Abrams PH. In support of pressure flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2: 153-159, 1994.

AUA Practice Guidelines Committee: AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol*, 170: 530-547, 2003

Bantis A, Zissimopoulos A, Kalaytzis C, Giannakopoulos S, Soundoulidis P, Agelonidou E, Voudalikakis C, Touloupidis S. Correlation of serum prostate specific antigen, the volume and the intravesical prostatic protrusion for diagnosing bladder outlet obstruction in patients with benign prostate hyperplasia. *Hell J Nucl Med*. 2007 May-Aug;10(2):138-43.

Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 132: 474-479, 1984.

Chia SJ, Heng CT, Chan SP, Foo KT. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2003 Mar;91(4):371-4.

Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al. Health-related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology* 51: 428-436, 1998.

Kang Su Cho, Joo Han Kim, Dong Jun Kim, Young Deuk Choi, Jang Hwan Kim, and Sung Joon Hong. Relationship Between Prostatic Urethral Angle and Urinary Flow Rate: Its Implication in Benign Prostatic Hyperplasia Pathogenesis. *Urology*. 2008 May;71(5):858-62. *Epub* 2008 Mar 17.

Kang Su Cho, Joohan Kim, Young Deuk Choi, Jang Hwan Kim, Sung Joon Hong. The overlooked cause of benign prostatic hyperplasia: prostatic urethral angulation. *Medical Hypotheses* (2008) 70, 532–535

Keqin Z, Zhishun X, Jing Z, Haixin W, Dongqing Z, Benkang S. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1096-9.

Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2170-3.

Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe H. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. *J Urol.* 1997 Feb;157(2):476-9.

Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, Tubaro A, Carter SS. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. *BJU Int.* 2004 Dec;94(9):1283-6.

Lim KB, Ho H, Foo KT, Wong MY, Fook-Chong S. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. *Int J Urol.* 2006 Dec;13(12):1509-13.

Medersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al: EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guideline). *Eur Urol*, 46:547-554, 2004.

Madersbacher S, Klingler HC, Djavan B, Stulnig T, Schatzl G, Schmidbauer CP, Marberger M. Is obstruction predictable by clinical evaluation in patients with lower urinary tract symptoms? *Br J Urol.* 1997 Jul;80(1):72-7.

Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 200; 38: 563-8

Ockrim JL, Laniado ME, Patel A, Tubaro A, St Clair Carter S. A probability based system for combining simple office parameters as a predictor of bladder outflow obstruction. *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2221-5.

Ozawa H, Chancellor MB, Ding YY, Nasu Y, Yokoyama T, Kumon H. Noninvasive urodynamic evaluation of bladder outlet obstruction using Doppler ultrasonography. *Urology.* 2000 Sep 1;56(3):408-12.

Ozawa H, Kumon H, Yokoyama T, Watanabe T, Chancellor MB. Development of noninvasive velocity flow video urodynamics using Doppler sonography. Part II: clinical application in bladder outlet obstruction. *J Urol.* 1998 Nov;160(5):1792-6.

Pel JJ, Bosch JL, Blom JH, Lycklama a Nijeholt AA, van Mastrigt R. Development of a non-invasive strategy to classify bladder outlet obstruction in male patients with LUTS. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):117-25.

Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. The PLESS Study Grup. *Urology* 1999; 53: 473-80

Sirls LT, Kirkemo AK, Jay J. Lack of correlation of the American Urological Association Symptom 7 Index with urodynamic bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn.* 1996;15(5):447-56; discussion 457.

Tanagho EA, McAninch JW, Joseph C, Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. *Smith's General Urology.* Edited by Tanagho EA, McAninch JW 16. Baskı: 367-385, 2004.

Tarcan T, Yazıcı C. Benign prostat hiperplazisi tanı ve tedavisinde EAU ve AUA klavuzlarının karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 32: 110-117, 2006

Zhang Y, Chen X, Wu ZJ, Zhang P, Zhang XD, Yang Y. Length and volume of intravesical prostatic protrusion closely correlated with bladder outflow obstruction in BPH patients. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007 Nov;13(11):1020-2.

Presentation ID/Sunum No= 27

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Midenin Nadir Görülen Gastrointestinal Stromal Tümör Olgusu Sunumu ve Litaratür Taranması

Exp. Dr. Ramazan Dönmez¹ , Prof.Dr Özcan Gökçe¹

Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği İstanbul-Türkiye

Özet

Giriş: Gastrointestinal stromal tümörler muskularis propria ve muskularis mukozadaki Cajal hücrelerinden köken alan tümörlerdir. Bu bildirideki amacımız midenin nadir görülen ve patolojisi gastrointestinal stromal tümör olarak rapor edilen olgumuzu sunmaktır. **Vaka Sunumu:** 72 yaşındaki bayan hasta karnında ele gelen sertlik ve şişkinlik şikayeti ile müracaat etti. Yapılan fizik muayenede derin palpasyonla epigastrik bölgede ele gelen kitle lezyon mevcuttu. Defans ve rebound yoktu. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme tetkiklerinde mide antral yüzde korpus lokasyonunda mide duvarı kaynaklı yaklaşık 4 cm çaplı kitle lezyon olduğu rapor edildi. Eksplozasyonda mide antrum anterior lokasyonunda ekzofitik olarak büyümüş yaklaşık 5 cm çapında kitle olduğu görüldü ve wedge rezeksiyon şeklinde çıkarıldı. Patolojik inceleme sonucunda gastrointestinal stromal tümör olarak rapor edildi. **Tartışma:** Mide gastrointestinal stromal tümörler genelde nadir görülmekle birlikte tedavide wedge rezeksiyon yeterli olmaktadır. Prognozu belirleyen en önemli etkenler tümörün çapı ve mitotik orandır. Erkek cinsiyet, anoplidi, metastaz varlığı ve ileri yaş kötü prognostik faktörlerdir. Cerrahi olarak çıkarılamayan, nüks ya da metastatik olanlarda imatinib mesilat ilk tercih edilmesi gereken tedavidir. Takibinde PET yada abdominal tomografi çekilir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, Cajal hücresi,

Giriş

Gastrointestinal stromal tümörler nadir görülen mezenjim kaynaklı kitlelerdir. Muskularis propria ve muskularis mukozadaki Cajal hücrelerinden köken alırlar. Çoğunlukla malign özelliktedirler. Amacımız mide kaynaklı kitle nedeniyle opere edilen ve patolojisi gastrointestinal stromal tümör olarak rapor edilen olgumuzu sunmaktır.

Vaka Sunumu

Hastanemiz genel cerrahi polikliniğine 72 yaşındaki bayan hasta karnında ele gelen sertlik ve şişkinlik şikayeti ile müracaat etti. Yapılan fizik muayenede derin palpasyonda epigastrik bölgede ele gelen kitle lezyon mevcuttu. Defans ve rebound yoktu. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme tetkiklerinde mide antral yüzde korpus lokasyonunda mide duvarı kaynaklı yaklaşık 4 cm çaplı kitle lezyon olduğu rapor edildi. Kan tetkiklerinde ve tümör markır incelemesinde anormal bir değer

görülmüdü. Göbek üstü median insizyonla yapılan eksplorasyonda mide antrum anterior lokasyonunda ekzofitik olarak büyümüş yaklaşık 5 cm çapında kitle olduğu görüldü. Kitle wedge rezeksiyon şeklinde çıkarıldı. Batın içi diğer solid organlarda patoloji yoktu. Alınan wedge rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesi gastrointestinal stromal tümör olarak rapor edildi.

Tartışma

Gastrointestinal stromal tümörler sıklıkla 5-6. dekatta 2/100.000 insidansda görülen nadir tümörlerdir. En sık mide daha sonra da ince barsaklarda görülür (1). Bizim vakamızda da olduğu gibi en sık %70-90 mide antrum lokasyonundadırlar. Genellikle hastalar asemptomatik olmasına rağmen karın ağrısı, kanama veya ele gelen kitle nedeniyle yapılan tetkik ve muayenede farkedilirler. Tanı konduklarında % 50 oranında metastaz yapmış olurlar. En sık karaciğer ve peritona metastaz yaptığı bildirilmektedir (2,3). Bizim vakamızda metastaz saptanmadı. Tanıda endoskopi, endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans kullanılır. Çoğunlukla malign potansiyel taşıdıklarından cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır (2). Prognozu belirleyen önemli etken tümörün çapı ve mitotik orandır. Erkek cinsiyet, anoplidi, metastaz varlığı, ileri yaş kötü prognostik faktörlerdir (4). Bizim olgumuzun histopatolojik incelemede düşük riskli, 4,5x4x3,5 cm ölçülerinde, mitoz izlenmeyen 1/50 BBA, CD117 ve CD 34 pozitif, KI 67 % 3-5 nükleer pozitif, SMA fokal pozitif, S 100 negatif olarak rapor edildi. Hastamıza ilave işlem yapılmadı. Mide gastrointestinal stromal tümörlerde wedge rezeksiyon genelde yeterli olmaktadır. Cerrahi olarak çıkarılamayan, nüks ya da metastatik olanlarda imatinib mesilat ilk tercih edilmesi önerilen tedavidir (5). Tedavinin takibinde PET yada abdominal tomografi çektilmelidir.

Sonuç

İleri yaşta epigastrik bölgede nonspesifik ağrı, anemi veya ele gelen kitle nedeniyle müracaat eden hastalarda nadir de olsa gastrointestinal stromal tümör olabileceği düşünölmelidir. Tedavisinde genellikle kitlenin wedge rezeksiyonu yeterlidir. Ancak yine de prognostik faktörlerin mevcudiyetine göre tedavi ve takip protokolü belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Yamamoto H, Kojima A, Miyasaka Y, et al. Prognostic impact of blood vessel invasion in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. Hum Pathol. 2010 Oct;41(10):1422-30.
2. Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. Swiss Med Wkly 2004;134:145-53.
3. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. British Journal of Surgery 2003; 90: 1178-1186.
4. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. Gastric Cancer 2003; 6: 39-48.
5. Seidel C, Fenner M, Länger F, et al. Imatinib-induced liver cirrhosis in a patient with advanced gastrointestinal stroma tumor (GIST). BMC Cancer. 2012 May 21;12(1):186.

Presentation ID/Sunum No= 37

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Topiramate-Induced Ciliochoroidal Effusion Syndrome

Ayşe İdil ÇAKMAK¹, İsmet Murat MELEK²

¹Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical School, Department of Ophthalmology, Hatay, Turkey

²Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical School, Department of Neurology, Hatay, Turkey

Ayşe İdil ÇAKMAK (corresponding author), e-mail: idilayse@yahoo.com

Phone: 0903262291000; Mobile Phone: 090506558688; Fax: 0903262455654

Address: Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical School Hospital, Department of Ophthalmology, 31060, Serinyol, Hatay, Turkey

Abstract

Background: Ciliochoroidal effusion syndrome is a rare complication of topiramate that presents with rapid onset. It is held responsible for lenticular edema and zonular relaxation that causes lens-iris diaphragm to displace anteriorly. These changes in the eye eventually result in angle-closure glaucoma and myopia that may result in permanent blindness. Clinical course: We present an 18-year old lady with ciliochoroidal effusion syndrome while being on topiramate treatment for migraine prophylaxis. She was referred to the emergency with complaints of acute blurred vision and intense periorbital headaches. Her symptoms resolved after topiramate was discontinued, and both antiglaucomatous and antiinflammatory therapies were initiated. Conclusion: Overall this case supports the fact that its worthwhile to keep in mind the potential ocular side effects of topiramate to prevent permanent blindness. Treatment starts with discontinuing the offending agent and administering the proper medication promptly.

Keywords: topiramate; migraine prophylaxis; ciliochoroidal effusion syndrome; angle-closure glaucoma; myopia

Background

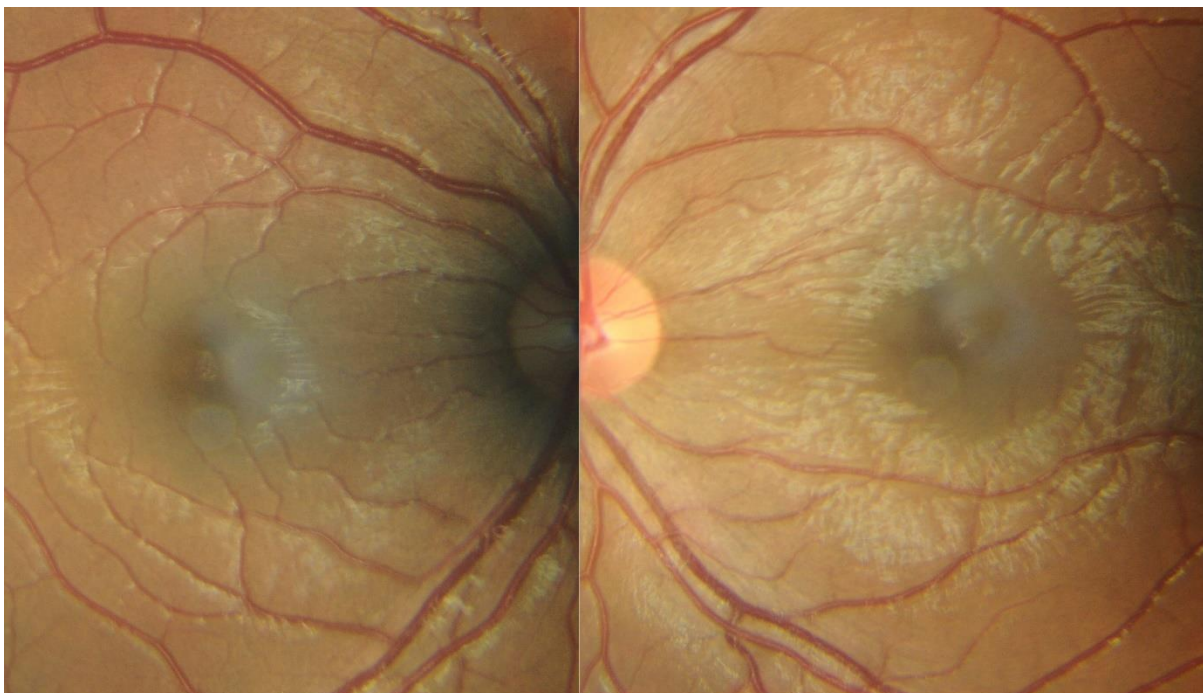
Topiramate (Topamax, Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ, USA) is an antiepileptic drug that has a wide spectrum of indications, including depression, idiopathic intracranial hypertension, neuropathic pain, essential tremor, and eating disorders. ^(1,2) It is a sulfa drug that is also prescribed for migraine prophylaxis. Since the US Food and Drug Administration has approved the use of it in 2004, studies have been reported in the literature that show a reduction in the mean number of monthly migraine episodes. ⁽³⁾

Acute bilateral angle-closure glaucoma with myopic shift through the ciliochoroidal effusion syndrome (CES) is considered as a rare complication of sulfonamides. It may occur in any patient with no anatomic predisposition. ⁽⁴⁾ It seems to be an idiosyncratic reaction that usually comes out within the first weeks of treatment. ⁽⁵⁻⁶⁾ In the present case, we aimed to report a patient with CES who had a 2-week history of topiramate intake for migraine prophylaxis.

Clinical course

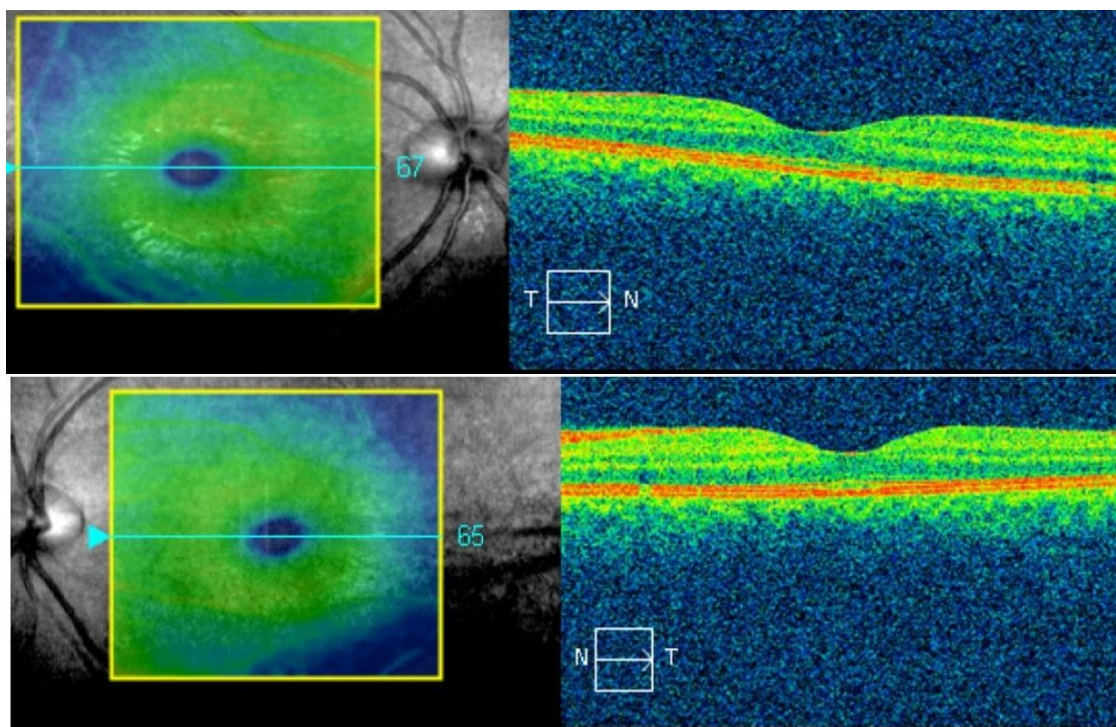
An 18-year-old female was referred to the emergency clinic with complaints of acute blurred vision and intense periorbital headache. The review of systems was unremarkable. She had a past medical history of migraine for which she had started topiramate treatment (50mg-a-day) 2 weeks prior. According to ocular history, she did not have any eye disease, and she was previously emmetropic. Initial examination revealed a vision of finger counting at 1 foot in both eyes (OU), which was corrected to 20/200 by -7 diopters (D) OU. Pupils were minimally reactive with no afferent pupillary defect. Ocular examination revealed moderate corneal edema and mild conjunctival chemosis. Shallow anterior chamber depth (ACD) was noticed with forwarding convexity of iris. Intraocular pressure (IOP) was measured as 44mmHg in the right eye and 46mmHg in the left eye by Goldmann applanation tonometry. Gonioscopy showed no angle structures (Shaffer Grade 0). Fine retinal striae radiating from the center of the macula were observed by funduscopy (**Fig.1**).

Figure 1. Fine retinal striae were radiating from the center of the macula in both eyes of the patient.



B-scan ultrasonography confirmed the circumferential choroidal effusion. Optical coherence tomography (Cirrus™ HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Inc) did not reveal any fluid within the layers of the macula (**Fig.2**).

Figure 2. The optical coherence tomography showed no fluid within the intraretinal layers of the macula.



Under the diagnosis of CES, topiramate was discontinued upon consultation with her neurologist. Therapy was initiated with intravenous mannitol (1mg/kg) and methylprednisolone (1mg/kg) infusions. She was also *started* topical eye drops of *fixed brimonidine-timolol combination two times daily*, 1% prednisolone acetate six times daily, and cyclopentolate once a day. Two hours after intravenous infusions, IOP were measured 36mmHg OU. Twelve hours later, the IOP improved to 28mm Hg in the right eye and 26mm Hg in the left eye.

The patient noted a remarkable relief in periorbital headache 24 hours later. VA were improved to 20/25 which were corrected by -1.5 D OU, and IOP were measured 22 mmHg OU. Corneal edema was gone. ACD was reformed allowing the angle structures visible on 360° gonioscopy. One week later, fundoscopy showed no macular striae. Ultrasound confirmed the resolution of effusions. Ocular examination revealed an uncorrected vision of 20/20 OU. IOP was measured 12mmHg in the right eye, and 14mmHg in the left eye. Topical eye drops were ceased except for prednisolone, which was tapered down gradually and then ceased.

Discussion

The main mechanisms of topiramate are blockade of voltage-dependent sodium and calcium channels, inhibition of carbonic anhydrases isoenzymes, blockade of glutamate excitotoxicity, and enhancement of GABA activity.⁽¹⁾ It also affects sodium-chloride movement that leads to a change in ionic concentration of various tissues, including eyes.^(7,8)

CES is a rare complication of topiramate that presents with rapid onset.^(1,2) It is held responsible for lenticular edema and zonular relaxation causing lens-iris diaphragm to displace anteriorly. It also leads to thickening in lens body to cause a reduction in ACD. These anatomical changes eventually result in angle-closure glaucoma and myopia.^(1-6,9) Although some authors postulate that the mechanism of CES is due to the carbonic anhydrase inhibitory effect of topiramate, it still remains unclear.^(6,7,9) Some authors blame a drug-induced idiopathic hypersensitivity reaction⁽¹⁰⁾, while some suggest an increase in prostaglandin synthesis that contributes to ciliary body edema via increasing local vascular permeability.^(5,7,8,11)

The pathophysiology of CES is believed to be idiosyncratic.^(4,12) The patient was taking a therapeutic dose of topiramate (50mg/day) for migraine prophylaxis, which was prescribed by a neurologist. Although diplopia and nystagmus had been observed at high doses, CES was observed as a dose-independent activity of topiramate.^(1,6) There are even cases of angle-closure glaucoma with topiramate levels less than therapeutic doses.⁽¹⁾

The majority of cases with CES generally present with headache, nausea and visual deterioration at acute onset.⁽⁶⁾ Initial treatment starts with the cessation of the drug.⁽¹²⁾ It has been reported that both systemic and topical administration of corticosteroids and antiglaucomatous agents provide a rapid resolution of angle-closure.^(1,2,9,12,13) Clinicians should avoid administering carbonic anhydrase inhibitors since they are members of sulfonamides, too.^(9,13) Steroids have anti-inflammatory effects that reduce the supraciliary effusion^(2,3). Cycloplegics are used to relax the circumferential muscle in the ciliary body which deepens the ACD by posterior displacement of the lens.⁽¹²⁾ Pilocarpine is contraindicated as it may further displace the ciliary body.^(2,11,12) Peripheral iridotomy is not recommended not only because of the absence of pupillary block but also the drug's potential to breakdown the blood-aqueous barrier.^(1,2,12,13) Some writers suggest argon laser peripheral iridoplasty if medical treatment is ineffective or in case of anticipated threatening visual loss.⁽¹⁴⁾

Retinal striae are believed to occur as a consequent volume effect of choroidal effusion that produces a redundancy of the overlapping retina. Several cases with retinal striae radiating from the macula have been reported.⁽⁸⁾ Complete resolution of the striae was usually observed within a week after cessation of topiramate.^(5,8,12,13)

Conclusion

This case demonstrates a topiramate-induced CES that needs immediate care. Ideally obtaining an accurate and thorough medication history is vital to prevent permanent vision loss.⁽¹²⁾ Treatment consists of discontinuing the offending agent and administering the proper medication promptly.

Acknowledgements

The study and data accumulation were carried out with approval from the appropriate Institutional Review Board (IRB), Informed Consent for the research was obtained from the patient. This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Abtahi MA, Abtahi SH, Fazei F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K, et al. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:117-31.
2. Lan YW, Hsieh JW. Bilateral acute angle-closure glaucoma and myopic shift by topiramate-induced ciliochoroidal effusion: case report and literature review. *Int Ophthalmol.* 2018;38:2639-48.
3. Cole KL, Wang EE, Aronwald RM. Bilateral Acute Angle-Closure Glaucoma in a Migraine Patient Receiving Topiramate: A Case Report. *The Journal of Emergency Medicine* 2012;43(2):e89-e91.
4. Grewal DS, Goldstein DA, Khatana AK, Tanna AP. Bilateral angle-closure following use of a weight loss combination agent containing topiramate. *J Glaucoma.* 2015;24:e132-e136.
5. Natesh S, Rajashekhara SK, Rao ASD, Shetty B. Topiramate-induced angle-closure with acute myopia, macular striae. *Oman Journal of Ophthalmology.* 2010;3(1):26-8.
6. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111:109-11.
7. Ozturk BT, Genc E, Tokgoz M, Kerimoglu H, Genc BO. Ocular Changes Associated with Topiramate *Curr Eye Res.* 2011;36(1):47-52.
8. Sen HA, O'Halloran HS, Lee W. Topiramate-induced acute myopia and retinal striae. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:775-7.

9. Quagliato LB, Barella K, Abreu Neto JM, Quagliato EM. Topiramate-associated acute, bilateral, angle-closure glaucoma: case report *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(1):48-9.
10. Dehghani A, Abtahi MA, Abtahi SH, Peyman A, Etemadifar M, Ghanbari H, Mohammadi Z. Massive bilateral choroidal detachment induced by administration of topiramate. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2(2):251-5.
11. Krieg PH, Schipper I. Drug-induced ciliary body oedema: a new theory. *Eye* 1996;10(Pt 1):121-6.
12. Guier CP. Elevated intraocular pressure and myopic shift linked to topiramate use. *Optom Vis Sci* Dec. 2007;84(12):1070-3.
13. Sierra-Rodríguez MA, Rodríguez-Vicente L, Chavarri-García JJ, Del Río-Mayor JL. Acute narrow-angle glaucoma induced by topiramate with acute myopia and macular striae: A case report. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2019;94(3):130-3.
14. Sbeity Z, Gvozdyuk N, Amde W, Liebmann JM, et al. Argon Laser Peripheral Iridoplasty for Topiramate induced Bilateral Acute Angle-closure. *J Glaucoma.* 2009;18:269-71.

Presentation ID/Sunum No= 43

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İnce İğne Aspirasyon Biopsilerinin Meme Kanserlerindeki Tanısal Değeri

Dr. Ali Naki Yücesoy¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Bu çalışma, 1991-1995 yılları arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Hastalıkları ve Araştırma Ünitesinde, histopatolojik değerlendirilmesi yapılmış palpabl meme kitlesi olan 1247 hastaya yapılan, ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarını içermektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonuçları epitelyal malign tümör hücreleri, atipik hücreler, selim hücreler ve yetersiz materyal olmak üzere dört ana başlık altında toplanmıştır. Histopatolojik olarak karsinoma saptanan 362 hastanın ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları incelendiğinde 202 hastada epitelyal malign tümör hücreleri, 84 hastada atipik hücreler, 37 hastada selim hücreler, 39 hastada yetersiz materyal olarak değerlendirildiği bulunmuştur. Tümör çapı, tümörün histopatolojik tipi, uygulamacının klinik deneyimi, hastaların hormonal durumlarındaki değişiklikler meme kanseri hastalarındaki ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarını etkileyen ana faktörler olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; İnce iğne aspirasyon biyopsisi; Epitelyal malign tümör hücreleri.

Abstract

This study contains histopathologically evaluated fine needle aspiration biopsy results of 1247 patients who have palpable breast mass performed in Breast Disease and Research Unit, Department of Surgery, İstanbul Faculty of Medicine between 1991-1995. Fine needle aspiration biopsy results were collected under four headings: epithelial malignant tumoral cells, atypical cells, benign cells and insufficient material. It was found as epithelial malignant tumoral cells in 202 patients, atypical cells in 84 patients, benign cells in 37 patients and insufficient material in 39 patients when fine needle biopsy results were examined in the histopathologically carcinoma detected 362 patients. Tumor diameter, histopathological type of tumor, clinical experience of the practitioner and changes in the hormonal status of the patient stands out as the main factors affecting the results of the fine needle aspiration in breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer; Fine needle aspiration biopsy; Epithelial malignant tumoral cells.

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda ortaya çıkan kanser türleri arasında ilk sırayı alan, bu nedenle toplumun önemli bir kısmını ilgilendiren, teşhis ve tedavi metodlarında önemli gelişmeleri içeren bir hastalıktır. Memede herhangi bir kitle saptandığında, kitlenin histopatolojik yapısı hakkında bilgi sahibi olabilmek için dört ayrı teknikte biyopsi uygulanabilir: a.)İnsizyonal biyopsi, b.)Eksizyonal biyopsi, c.)Tru-cut biyopsi, d.)İnce iğne aspirasyon biyopsisi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), meme kanseri tanısında kullanılan, sitolojik değerlendirme ile tanı koymayı amaçlayan teşhis metodudur. Uygulama kolaylığı, yüksek doğruluk oranı, düşük komplikasyon oranları, noninvaziv olması gibi nedenler ince iğne aspirasyon biyopsilerinin öne çıkan avantajlarıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsileri, meme kanseri tanısında bir teşhis metodu olarak ilk kez Martin ve Ellis tarafından kullanılmıştır. Yazarlar memesinde kitle bulunan 1400 hastaya İİAB uygulamış ve 280 hastada İİAB ile meme kanseri tanısı koymuşlardır (1). Ancak bu teknik, iğne traktı boyunca tümör hücrelerinin implantasyonuna neden olduğu gerekçesi ile başlangıçta yaygın kabul görmemiştir. Franzen ve Zajicek, 3479 hastada yaptıkları karşılaştırmalı çalışmaları ile iğne traktında tümör hücre yayılması olmadığını göstererek bu prosedürün tekrar gündeme gelmesini sağlamışlardır (2). İİAB ile epitelyal malign tümöral hücre (EMTH) tanısına yol açan kriterler Oertel ve Kline tarafından dokümanite edilmiş, bazı değişikliklerle günümüze kadar ulaşmıştır (3,4).

Meme kanserinin tanısında İİAB'nin % 0 - 2 yanlış pozitif, % 1.7 - 20 yanlış negatif sonuçlar içerdiği, sensitivitesinin % 60 - 95, spesifitesinin ise % 90 – 100 arasında değiştiği bildirilmiştir (5,6).

GEREÇ – YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi, genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme Hastalıkları ve Araştırma Ünitesi'nde, 1991-1995 yılları arasında, memesinde palpabl 0.5-8 cm çapında kitle bulunan, 17 ile 89 yaş arasındaki 1565 tane hastaya uygulanan ince iğne aspirasyon biopsisi retrospektif olarak değerlendirildi. İİAB uygulanan 1565 hastadan, histopatolojik değerlendirme sonuçları olmayan 318 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra, kalan 1247 hastanın İİAB sonuçları histopatolojik verilerle karşılaştırılarak çalışmaya dahil edilmiştir. İİAB işlemine, biopsi alınacak kitle üzerindeki cildin % 70 alkol veya iodine ile temizlenmesi ile başlanıldı. Aspirasyon işlemi için 20-22 gauge iğne ve 20 cc enjektör tercih edildi.Öncelikle kitle iki parmak arasında fiske edildikten sonra enjektör içine 5 cc hava çekildi. İğne ile kitle içine girildikten sonra, enjektöre maksimum negatif basınç uygulanırken, iğne kitle içerisinde değişik doğrultularda 3-8 kez ileri geri hareket ettirildi. Yeterli aspirasyon materyalinin iğne haznesi içinde toplandığı görüldüğünde, negatif basınca son verilerek, iğne kitle içerisinden çıkarıldı. Bu aşamada iğne haznesindeki materyalin negatif basınç ile enjektör içine kaçmamasına özen gösterildi. Enjektör içine çekilen hava kullanılarak, iğne haznesi içerisindeki materyal bir lam üzerine püskürtüldükten sonra diğer bir lam kullanılarak materyal iki lam arasında yayıldı. Lamlar açık havada bekletilmeden, % 95 alkol içine konularak 20 dakika bekletildi ve fiksasyon sağlandı. Preparatlar hasta yaşı, kitle özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri gibi bilgileri içeren not ile Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Preparatlar Hematoxylen-Eosin metodu ile boyandıktan sonra, üç ayrı patoloj tarafından incelendi. İİAB sonuçları genel değerlendirmeye uygun olarak epitelyal malign tümör hücresi, atipik hücre, selim hücre ve yetersiz materyal olmak üzere dört ana grupta toplanarak kliniğimize bildirildi. İİAB sonuçları, histopatolojik bulgularla karşılaştırıldıktan sonra, tanı yönteminin gerçek pozitif, yalancı pozitif, gerçek negatif ve yalancı negatif oranlarının saptanmasından sonra spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri hesaplanarak sonuçlar değerlendirildi

BULGULAR

Histopatolojik değerlendirmesi yapılabilen, İİAB uygulanmış 1247 hastanın, histopatolojik değerlendirmesinde 362 hastada (% 29) karsinom, 885 hastada (%71) selim lezyonlar saptanmıştır.

Histopatolojik olarak karsinom saptanan 362 (359 kadın, 3 erkek) hastanın İİAB sonuçları incelendiğinde, İİAB sonucu epitelyal malign tümöral hücre (EMTH) saptanan 205 hastanın 202 tanesinde, atipik hücre saptanan 176 hastanın 84 tanesinde, selim hücre saptanan 651 hastanın 37 tanesinde, yetersiz materyal saptanan 215 hastanın ise 39 tanesinde malignite saptanmış olup, yöntemin yalancı pozitiflik oranı % 1.46, yalancı negatiflik oranı % 8.77 olarak bulunmuştur. Bu bulguların ışığında çalışmanın spesifitesi % 99.66, komplet sensitivitesi % 79, absolut sensitivitesi % 55.83, pozitif tahmin değeri % 98.5, negatif tahmin değeri % 84.64 olarak hesaplanmıştır.

İncelenen hastalarda tümörün histopatolojisi ile İİAB sonuçları arasında bir korelasyon tespit edilmiş olup, invaziv duktal karsinom saptanan hastaların % 64.3'ünde, invaziv lobular karsinom vakalarının % 37.2'sinde, mikst tipte karsinom saptanan vakaların ise % 40'ında İİAB sonuçları EMTH olarak rapor edilmiştir. İİAB yapılan kitlenin çapı ile İİAB sonuçları arasındada bir paralellik bulunmaktadır. Tümör çapı 1 cm.e kadar olan, toplam 24 adet kanser vakasında selim hücre ve yetersiz materyal olarak bildirilen sonuçların oranı % 41 iken, 1 - 2 cm arasında tümör çapı bulunan toplam 98 vakada bu oran % 19 olarak bildirilmiş, çapı 2 - 5 arasındaki tümörü olan toplam 187 vakada ise % 17, 5 cm üzerindeki tümöre sahip toplam 53 vakada ise % 26 selim hücre ve yetersiz materyal oranına ulaşılmıştır. Genel olarak tümör çapı küçüldükçe negatif sitolojik (selim veya negatif) bulguların oranının arttığı izlenmekle beraber, 5 cm üzerindeki tümörlerdeki yüksek negatiflik oranı araştırılmış, 5 cm üzerinde çapa sahip ve sitolojisi negatif 14 vakanın değerlendirilmesinde 7 vakada invaziv lobular karsinom iki vakada ise malign tipte sistosarkoma filloides tespit edilmiştir. İİAB sonucu EMTH olarak rapor edilen 3 hastada, histopatolojik olarak fibroadenom saptanmıştır. İİAB sonuçları yalancı pozitif bildirilen hastaların preparatları tekrar incelenmiş, laktasyon evresinde olan bir hastanın sonucu tekrar EMTH olarak bildirilmiş, diğer bir hastanın sonucu atipik hücre olarak değiştirilmiş, diğer bir hastada ise görülen tek EMTH nin fiksasyon kabından başka bir lamdan dökülen hücre nedeni ile bu tanıyı almış olduğu sonucuna varılmıştır.

SONUÇLAR

İnce iğne aspirasyon biyopsi tekniği, memedeki kitlelerin tanısında önemli bir yer tutmasına karşın, tümör çapı, iğnenin kitleye isabet etmemesi, tümörün histopatolojik yapısı ve preparatın hazırlanmasındaki teknik hatalar nedeni ile yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar verebilir. Aspirasyon işlemi ve smear hazırlanması, İİAB sonuçlarını etkileyen nedenlerin başında gelmektedir (4). Yanlış negatif sonuç oranlarının, aspirasyon sayısının artmasına paralel olarak azaldığı bildirilmiştir (7). Borrows ve arkadaşları tümör çapı artışı ve İİAB başarısı arasında doğru oranı bulunduğunu göstermiştir (8). Çalışmamızdaki yüksek yalancı negatiflik oranı (%8.7), İİAB işleminin ve preparat hazırlanmasının deneyimi az hekimler tarafından yapılmış olmasına bağlanmıştır. İİAB sonuçlarını olumsuz etkileyen bir diğer faktör, meme tümörünün histopatolojik yapısıdır. Kline ve arkadaşları invaziv duktal karsinomda %8, invaziv lobuler karsinomda %37 yalancı negatif değerleri saptamışlardır (9). Çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Histopatolojisi selim, ancak İİAB sonucu malign bildirilen hastaların oranı % 0 - 2 arasındadır. Bu durumun oluşmasına yol açan başlıca faktörler gebelik veya laktasyon gibi hormonal aktif dönemlerde İİAB yapılması veya preparat hazırlanması

aşamasında yapılan teknik hatalardır.

Çeşitli serilerde meme kitlelerinin tanısında İİAB nin % 0 - 2 yalancı pozitif, % 1.7 - 20 yalancı negatif sonuçlar içerdiği, sensitivitesinin % 60 - 95, spesifitesinin ise % 90 - 100 arasında olduğu bildirilmiştir (10). Sonuç olarak İİAB sonuçlarının fizik muayene ve mamografi bulguları ile desteklendiği durumlarda İİAB'nin kesin tanı aracı olarak kullanılabileceği, İİAB bulgularının fizik muayene ve mamografi bulguları ile çeliştiği durumlarda, frozen veya biopsi ile kesin tanı konulması gerektiğine ulaşıldı.

KAYNAKLAR

- 1.) Martin H, Ellis E. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg.* 1930; 92: 169-181.
- 2.) Franzen S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast : Critical review of 3479 consecutive biopsies. *Acta Radiol. Ther Biol.* 1968; 7: 241.
- 3.)Kline TS, Neal HS. Needle aspiration biopsy. A critical appraisal. Eight years and 3267 specimen later. *JAMA* 1978; 239. 36-39.
- 4.)Oertel YC. Fine needle aspiration: a personal view. *Lab Med.* 1982; 13: 343-347.
- 5.) Gardecki TIM, Hogbin BM, Melcher DH, Smith RS. Aspiration cytology in preoperative management of breast cancer. *Lancet* 1975; 2: 790-792.
- 6.)Malberger E, Toledano C, Barzalai A, Schramek A. The decisive role of fine needle aspiration cytology in the preoperative work-up of breast cancer *Isr J Med* 1981; 17: 899-904.
- 7.) Pattel J,Gattel P,Smollwood J. Fine needle aspiration of breast mass.*Ann R Coll Surg* 1987;69:156-159.
- 8.) Borrows GH, Anderson TJ, Lamb JL, Dixon JM. Fine needle aspiration of breast cancer: Relationships Of clinical factors to cytology results in 689 primary malignancies. *Cancer* 1986; 58: 1493-1498.
- 9.) Tilda S, Kline L, Lalita PJ, Hunter S. Fine-needle aspiration of the breast. Diagnoses and pitfalls: A review of 3545 cases. *Cancer* 1979;44:1458-1464.
- 10.) Adye B, Jolly PC, Bauermeister DE. The role of fine needle aspiration in the management of solid breast masses. *Arch Surg* 1988;123:37-39.

Presentation ID/Sunum No= 44

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yara Yeri İnfiltrasyon Kateteri Yerleştirilen Olgularda Lokal Anestezik İnfüzyon ve Bolus Dozlarının Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri

Uzm. Dr. Tarık Yandım

*Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı
Balıkesir Devlet Hastanesi*

Giriş

Gelişmiş cerrahi teknikler ve modern anestezik yaklaşımlara rağmen postoperatif dönemde hastanın ideal bakımı için etkin bir postoperatif analjezi uygulanması esastır. Geçmişte hastalar, ağrıyı postoperatif sürecin kaçınılmaz bir parçası olarak kabullenmişlerdir. Yapılan çalışmalar, ağrının patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen, birçok hastanın ameliyat sonrası ağrıları için hala yetersiz tedavi görmeye devam ettiğini göstermektedir (1,2,3). Postoperatif ağrının önlenememesi hem hastanın psikolojisinde hem de postoperatif komplikasyon riskinin artması sonucu fiziksel durumunda bozulmaya yol açabilir. Bu nedenle etkin bir postoperatif analjezi uygulaması hasta için olduğu kadar, klinik sonuçlara olumlu yansımaları nedeniyle de önemlidir.

Günümüzde opioidler, postoperatif analjezide halen en sık kullanılan ilaçlardır. Ancak opioidlerin yan etkileri ve bağımlılık yapma riski ile ilgili sorunlar ameliyat sonrası ağrının tam olarak tedavi edilememesine neden olmaktadır (1). Analjezik özellik göstermeleri, opioidlerin neden olduğu yan etkilere neden olmamaları lokal anestezik ilaçların popülaritesini artırmış ve postoperatif ağrı tedavisinde yer almalarını sağlamıştır (4).

Her ne kadar epidural analjezi ve perinöral kateter uygulamalarında lokal anestezik ilaçların kullanımı oldukça etkili analjezi sağlıyorsa da, bu yöntemler teknik beceri gerektiren, pahalı yöntemlerdir (6, 7).

Göreceli olarak basit, güvenli ve ucuz bir yöntem de lokal anesteziklerin yara yerine infiltrasyonudur. Ancak tekrarlayan uygulama gerekliliği bu yöntemin kullanımını kısıtlar. Bu durumun aşılabilmesi için geliştirilen bir yöntem de yara içine yerleştirilen bir kateterden lokal anestezik infüzyonudur. Bu yöntemin etkin bir analjezi oluşturduğu gösteren çalışmalar olduğu kadar, etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (8 -11).

Çalışmamızın amacı; abdominal histerektomi operasyonu geçirecek hastaların cilt altına yerleştirilen infiltrasyon kateterinden levobupivakain infiltrasyonunun, cilt altına tek doz levobupivakain kullanılması ve kontrol grubu ile karşılaştırarak postoperatif ağrı, opioid tüketimi, yan etkiler, hasta ve cerrah memnuniyeti üzerine etkinliğini araştırmaktır.

Genel Bilgiler

Ağrının Tanımı

Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir deneyim ve davranış şeklidir (12).

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört farklı fizyolojik işlemde geçmesi gereklidir.

a) **Transdüksiyon**, sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

b) **Transmisyon**, oluşan elektriksel aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.

c) **Modülasyon**, nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.

d) **Persepsiyon**, diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır (13-15).

Ağrı Sınıflaması

A. Başlama Süresine Göre

1. Akut ağrı
2. Kronik ağrı

B. Oluş Mekanizmasına Göre

1. Nosiseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Deafferantasyon ağrısı
4. Reaktif ağrı
5. Psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı)

C. Kaynaklandığı Bölgeye Göre

1. Somatik ağrı
2. Visseral ağrı
3. Sempatik ağrı

A. Ağrının Başlama Süresine Göre Sınıflama

1. Akut ağrı: Hasarlanma, bir hastalık süreci veya organın anormal fonksiyonu sonucunda oluşan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. En sık formları arasında postoperatif ağrı, doğum ağrısı, posttravmatik ağrı bulunur; aynı zamanda myokard enfarktüsü, renal kolik, pankreatit gibi akut hastalıklarla ilgili ağrı da bu gruptadır. Bu tip ağrı genellikle şiddetle orantılı bir nöroendokrin stresle birliktedir. Ağrı, iyileşmede bozukluk veya yetersiz tedavi nedeni ile geçmezse (3-6 ay) kronik özellik kazanır (16).

2. Kronik ağrı: Çoğu kez nosiseptif nitelikte olup, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde, gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rolünün olduğu kompleks bir tablodur. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Hastaya, ailesine ve topluma ciddi emosyonel, fiziksel ve ekonomik stres yükler (17).

B. Oluş Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflaması

1. Nosiseptif ağrı: Nosiseptörler, sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe, oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak

algılanan uyarılar, nosiseptörler tarafından algılanır. Somatik veya visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Bu ikisi arasındaki temel farklılık, somatik ağrının duysal liflerle, visseral ağrının ise sempatik liflerle taşınmasıdır. Somatik yapılardan kaynaklanan nosiseptif ağrı, sızlama şeklinde, bıçak batır gibi, zonklama, basınç hissi gibi tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan ağrı eğer obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri de etkilenmişse sızlama ve zonklama şeklindedir. Ağrının oluşmasına somatik ve visseral sistemlerin ne dereceye kadar katıldığı her zaman kolayca belirlenemez. Her ağrının otonomik bir komponenti vardır (1) .

2. Nöropatik ağrı (Nörojenik Ağrı): Non-nosiseptif ağrı için en yaygın kabul gören terminoloji nöropatik ağrıdır. Nöropatik ağrı nörolojik bir yapı veya işlevin değişmesi ile ortaya çıkar. Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır. Nöropatik ağrı, farklı bir nörolojik lezyon ile gözükten otonomik disfonksiyon veya motor, sensoryal bölgelerde bir dizestezi oluştuğunda kuvvetle akla gelmelidir. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyarı ağrı yapabilir (allodini). Uyarıya yanıt hem sürekli, hem de amplitüd bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi). Ağrı hissi sağlam bölgelere de yansıyabilir. Genel olarak nöropatik ağrılar, opiyoid ilaçlara ve nörolitik işlemlere, nosiseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Tedavide daima adjuvan analjezikler kullanılmalıdır. Sinir kompresyonuna veya enflamasyonuna bağlı mononöropati (örnek: disk hernisi), şimşek çakan nevralljiler, diyabetik polinöropatiler ve deafferantasyon ağrısı nöropatik ağrı çeşitleridir (1).

3. Deafferantasyon Ağrısı: Periferik ve santral sinir yaralanmaları sonucunda somatosensoryel uyarıların iletiminin merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar, brakiyal pleksus avülsiyonu sonucu ortaya çıkan ağrılar bu duruma örnektir.

4. Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Miyofasiyal ağrılar reaktif ağrılar arasında sayılabilir.

5. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı): Anksiyete ve depresyon gibi psişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon, hipokondriazis bu ağrı tipine örnektir. Ağrılı bir durum mevcut olabilirse de, asıl sorun psikolojik olup hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile önemsiz bir doku sorunu, aşırı şekilde hissedilmektedir (18).

C. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

1. Somatik Ağrı: Somatik sınırlardan kaynaklanan ağrıdır. Ani başlar, keskindir, iyi lokalize edilir ve tanısı kolaydır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde ve kramp tarzındadır.

2. Visseral Ağrı: Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, lokalizasyonu güçtür. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir. Kardiyak ağrının sol

kol, diyafragmatik ağrının sağ omuza yansıması klasik örnekleridir.

3. Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir. Ağrı, tipik olarak yanma tarzındadır. Hasta tipik olarak ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınır; distrofik değişiklikler vardır (18).

Ağrının Oluşum Mekanizması

Nosiseptörler duysal reseptörler olup, ağrının periferik algılanmasında rol oynayan serbest sinir sonlanmalarıdır. Nosiseptörler; deri, deri altı, diş pulpası, kalp kası, iskelet kasları, kemikler, eklemler, periton, üreter ve biliyer sistem gibi bazı iç organlarda bulunurlar. Nosiseptörlerin aktive edilmeleri, buldukları dokularda oluşan zararlı stimulusların, bu serbest sinir uçlarında da polarizasyonu başlatmaları ile olur. Çok değişik stimuluslar ve doğal uyarıların yüksek şiddete ulaşmaları ağrıya neden olmaktadır. Bu stimulusların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Doku harabiyetine bağlı olarak ortaya çıkan ağrı, hasara uğramış inflamasyonlu bölgede lokal olarak salınan mediyatörler tarafından nosiseptörlerin uyarılması ile algılanılır. Nöromediyatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler;

1. Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit).

2. Amin yapısında olanlar(Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin).

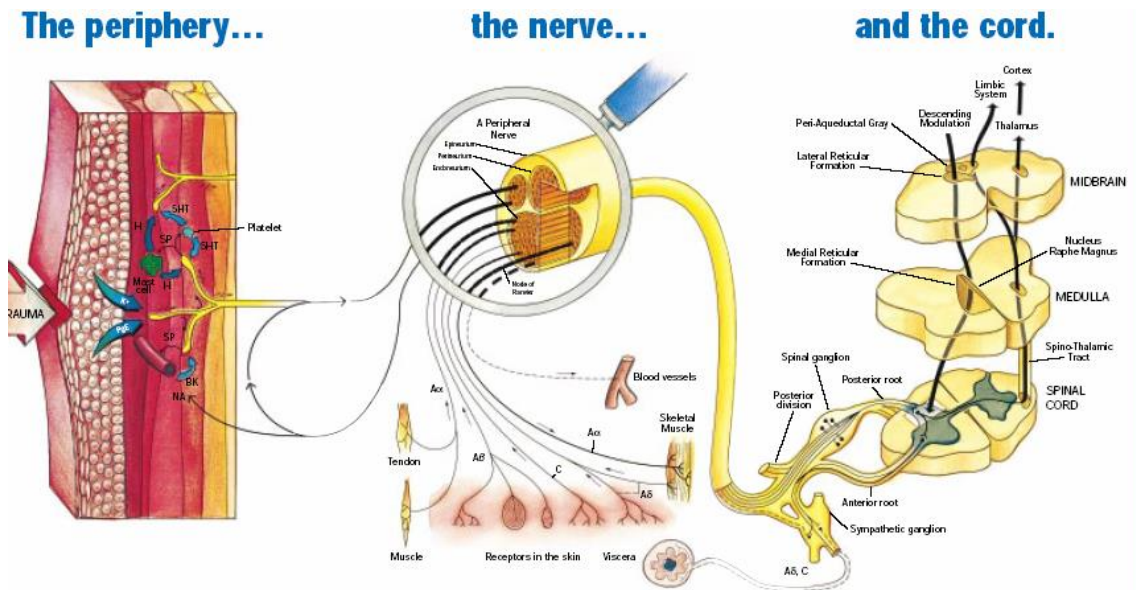
3. Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid-VİP).

Değişik nedenlerden oluşan hücre hasarı sonunda, araşidonik asit ortaya çıkar. Bu mediyatör “Lipooksijenaz” ve “Siklooksijenaz” enzimleri ile dönüşüme uğrar. En önemli rolü prostaglandinler oynar. Bu mekanizma ile uyarılan nosiseptörlerden kalkan impulslar, nosiseptif duyu yolları ile kortekse iletilip ağrı olarak algılanır (19-21).

Ağrının algılanması, klâsik bilgilere göre “Ağrı yolları” adı verilen, birbirleri ile sinaps yapan birinci, ikinci ve üçüncü duyu hücreleri (nöron) aracılığıyla periferden serebral kortekse iletilmesi ile oluşmaktadır. Ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Ağrının ilk algılanması, uyarı hipotalamusa geldiğinde, detaylı tanımlanarak algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır (Şekil 1).

Ağrı yolları

1. Nosiseptörler, çevresi ve primer afferent nöronlar
2. Omurilik dorsal boynuz nöronal sistemi
3. Nosiseptif çıkıcı yollar
4. Serebral korteks
5. Santral sinir sistemindeki ağrı kontrol sistemleri



Şekil 1: Ağrının periferden santral sinir sistemine iletilmesi

Ağrılı uyarana oldukça farklı yanıtlar alınmaktadır. Bu durum santral sinir sisteminde, ağrıya yanıtta etki edecek bazı etkenlerin olduğunu düşündürmektedir. Patrick Wall ve Ronald Melzack 1965 yılında, ağrı algılanmasının modülasyonunu sağladığını ileri sürerek Kapı Kontrol (Gate Control) Teorisini açıkladılar.

Periferik nöronlar dorsal boynuzda gelen periferel uyarı, bu bölgedeki “kapı-kontrol sisteminin” düzenlenmesi ile üst merkezlere çıkacağı şekli alır. Bu düzenlemeyi “Kapı-Kontrol” bölgesinde bulunan inhibitör ve eksitator ara nöronlar yapar. Bu ara nöronlardan gelen impulslar arasında oluşan denge, yukarı merkeze gidecek mesajın şekillenmesini sağlar. Bu şekillenmede bazı humoral etkenlerde rol alır. Dorsal boynuz hücrelerini, periferden gelen nosiseptif uyarılardan başka, nosiseptif olmayan düşük eşikli, periferel, myelinli primer afferentler (Alfa/Beta) ve supraspinal inisi sistemler modüle etmektedir.

Periferden gelen nosiseptif impulslar, kapı kontrol sistemine geldiğinde eksitator ara nöronların aktive olmasına neden olmakta, bu aktivasyon ile hem inhibitör ara nöron inhibe edilmekte, hem de projeksiyon nöronu uyarılmakta ve sonuçta ağırlı uyaranlar santral sinir sistemine ulaşmaktadır.

Ancak bu olayın bir diğer yönü daha vardır; A grubu geniş, myelinli liflerin aynı zamanda aktivasyonu, kapı kontrol sistemindeki inhibitör ara nöronların aktive olmasına neden olup projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağırlı uyaranların geçişini durdurmaktadır (22-24).

Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar

Ağırlı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır (15,16).

Birinci sıra nöronlar : Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuz giridikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

İkinci sıra nöronlar : Afferent lifler medulla spinalise giridikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir.

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur, bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic rage = WDR) (16,25). Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar. I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara cevap verir. II. laminaya substantia jelatinosa da denir ve çok sayıda inter nöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. VIII-IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar (26,27).

Spinotalamik yol : Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur (16).

Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyusal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir. Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (16,25).

Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonlarını, parietal korteksin posterolateral girusunun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvinin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur.

Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesiyle sona eren ve farklı şiddette olabilen akut patolojik bir ağrıdır. Cerrahi girişim ve strese karşı pulmoner, kardiyasküler, gastrointestinal ve üriner disfonksiyon, kas metabolizması ve fonksiyonunda bozulma, nöroendokrin ve metabolik değişiklikler oluşur. Artmış kas tonusu aynı zamanda oksijen tüketimini ve laktik asit üretimini de artırır. Derin soluma ve öksürükle ağrısının artacağı korkusuyla solunum da bozulabilir (28).

Ağrı sempatik nöronları uyarak taşikardi ve atım volümü, kardiyak is, miyokard

oksijen tüketiminde artmaya neden olur. Miyokard iskemisi ve infarktüsü riski artabilir. Ağrıya neden olacağı korkusuyla hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması, ven stazı ve trombosit agregasyonu, derin ven trombozu riskini de artırır. Ağrıya suprasegmental refleks yanıtlar, artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, cAMP, glukagon, aldosteron,renin, anjiyotensinII) sekresyonu artar, anabolik hormonların (insülin, testesteron) sekresyonu ise azalır. Bu değişiklikler sonucu Na ve su retansiyonu, kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktatta artma olur. Metabolik substratlar depolarından mobilize edilir. Bu olaylar devam ederse katabolik bir durum ve negatif nitrojen dengesi oluşur. Bunların birçoğu analjezik tekniklerin kullanılmasına giderebilir.

Ameliyat sonrası ağrı, ameliyat yeri, yaş, cinsiyet, premedikasyon, kullanılan anestezi yöntemi, preemptif analjezi hasta psikolojisi ve çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar vardır. Postoperatif ağrı genellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır (29).

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü ile giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarında azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom

sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler (16,25,27,30).

Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler

Solunum sistemi üzerine etkileri :Vücut O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyaranlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlarda spinal refleks cevap olarak kas spazmı gelişir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelettazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelettazi oluşumuna neden olur (31).

Kalp damar sistemi üzerine etkileri :Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de artırır.

Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri :Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (32).

Endokrin sistem üzerine etkileri : Hormonal stres cevabı; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testesteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

Hematolojik etkileri : Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelial sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (16,25,27,30).

Yetersiz Postoperatif Ağrı Tedavisi Sonuçları

1. Cerrahi iyileşme sürecinin uzaması
2. Postoperatif morbiditede artış
3. Pulmoner fonksiyonun geri kazanılmasıyla yavaşlama
4. Tromboembolik komplikasyonlarda artış
5. Bulantı ve kusma
6. Sistemik vasküler direnç, kardiyak is ve miyokard oksijen tüketiminde artış.

Postoperatif Ağrı Tedavisini Etkileyen Faktörler

1. Cerrahi girişim yeri, amacı ve süresi,
2. Cerrahi insizyonun tipi ve uzunluğu ile diğer cerrahi travmalar,
3. Hastanın fizyolojik ve psikolojik açıdan içinde bulunduğu koşullar,
4. Hastanın psikolojik, fizyolojik ve farmakolojik açıdan preoperatif hazırlığı,
5. Cerrahi nedene bağlı komplikasyonlar,
6. Ameliyat öncesi, devamı ve sonrasında izlenecek anestezi yöntemleri,
7. Postoperatif bakım kalitesi,
8. Ameliyat öncesinde ağrılı uyaranların iletimini engelleyecek yöntemlerin kullanılmasıdır (29).

Ağrının Değerlendirilmesi Ve Ölçüm Yöntemleri

Ağrı tedavisi sırasında veya ağrılı bir hastaya yaklaşımda olduğu gibi ağrının ölçülmesinde de ağrının yalnızca duyuşal belirtilerinin göz önüne alınması ve motivasyonel – afektif özelliklerinin önemsenmemesi soruna yetersiz yaklaşıma neden olur. Melzack ağrının başlıca üç boyutu olduğunu öne sürmüştür. 1. Duyusal ayırt edici, 2. Motivasyonel – afektif, 3. Bilişsel değerlendirici. Ağrının ortak bir dil ile ölçülebilmesi, ağrının kendisi ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilebilmesi açısından önemlidir.

Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler

Ağrı tek boyutlu veya çok boyutlu ölçüm yöntemleri kullanılarak ölçülebilir. Tek boyutlu yöntemler ile daha çok ağrının şiddeti ve ağrı azalışı ölçülür. Tek boyutlu yöntemler yakın zamana kadar ağrının yalnızca şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ve ağrının tedavi ile değişen tek kalitesi olduğunu varsayan yöntemlerdir.

1. Vizüel Analog Skala (VAS)

VAS basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı ölçüm yöntemidir. VAS horizontal olarak çizilmiş 10 cm. uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazar. Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması söylenir. VAS ın en önemli avantajı oran skalası özelliği taşımasıdır. Değerlendirmelerin anlık oluşu bir dezavantajdır. Bu problem aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir (30,31). (Şekil 2)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0: Ağrı yok					10: Dayanılmaz ağrı					

Şekil 2: Vizüel Analog Skala

2. Kategori Derecelendirme Skalaları

Kategori skalalarından olan özel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimededen oluşur. Örneğin Melzack ve Torgerson tarafından tanımlanan sözel tanımlayıcı skalada, tanımlayıcı kelimeler şu şekilde sıralanmıştır: Hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi. Bunun dışında ağrı yok, hafif, orta şiddette, şiddetli (4 nokta ağrı şiddeti kategori skalası) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da mevcuttur. Bu skalaların en fazla eleştirilen yanlarından biri de tanımlayıcı kelimelere eşit aralıklarla numara verilmesidir. parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır.

3. Sayısal Skalalar (Numerik Rating Skala: NRS):

Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastalar 0' ın ağrısızlığı, 100' ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği veya 0-10 arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Hem yazılı, hem de sözlü olarak uygulanır (1, 33).

Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler

1. Mc Gill Ağrı Soru Formu
2. Dartmouth Ağrı Soru Formu
3. West Haven Yale Çok Boyutlu Ağrı Soru Formu
4. Kısa Ağrı Soru Formu
5. Memorial Ağrı Değerlendirme Kartı
6. Davranış Modelleri (34).

Postoperatif Analjezi Yöntemleri

I. Opioid uygulaması

- . İntramusküler (im) enjeksiyon
- . Subkütan (intermittan bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon)
- . Oral (tablet, karışım)
- . Hasta kontrollü analjezi (HKA)
- . Rektal
- . İntravenöz (iv) (intermittan bolus, sürekli infüzyon)
- . Epidural (intermittan bolus, sürekli infüzyon)
- . Sublingual
- . Oral transmukozal
- . Transdermal (normal "patch", iyonoforez "patch")
- . İntranazal

II. Nonopioid analjezik uygulanması

- Parasetamol (oral, rektal)
- Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (oral, rektal, im, iv, intraartiküler)
- Metamizol (oral, rektal, im, iv)

III. Bölgesel yöntemler

- Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler, ve/veya klonidin)
- Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler, ve/veya klonidin)
- Paravertebral
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- İntralevral
- İntraartiküler (lokal anestezi ve/veya opioid)

IV. Nonfarmakolojik yöntemler

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

V. Psikolojik yöntemler (1).

İnfiltrasyon Anestezisi

Analjezi amacıyla insizyon kenarlarına operasyon başlamadan önce ve/veya bitiminde lokal anestezi enjeksiyonu yapılabileceği gibi, insizyon içine yerleştirilen bir kateterden de enjeksiyon yapılabilir. Ancak burada sekonder enfeksiyonu önlemek için kateterin arkasına bakteri filtresi yerleştirilmeli ve lokal anestezi ilaç buradan enjekte edilmelidir, yine doku kan akımını azaltacağı için lokal anestezi içine adrenalin ilave edilmemelidir. Ameliyat sonunda insizyon hattının her iki ucuna enjekte edilen ve daha sonra yara içine yerleştirilen kateterden perfüzyonuna devam edilen uzun etkili lokal anesteziplerin etkili analjezi sağladığı gösterilmiştir. Yara infiltrasyonu küçük cerrahi girişimlerde tek başına analjezi sağlarsa da, büyük cerrahi girişimlerde analjezi için opioid desteği gerekir (1, 35).

Yara analjezisinin sağlanmasında yara infiltrasyonu en basit yöntem olmasına rağmen genellikle ihmal edilir. Rektum kası kılıfına yerleştirilen kateter aracılığı ile sürekli lokal anestezi perfüzyonuyla laparotomi ağrısının tedavisi kırk yıl önce uygulanmıştır. Kolesistektomi sonrası ağrı tedavisi için yapılan yara perfüzyonunun vital kapasiteyi arttırdığı ve kullanılan opioid miktarını azalttığı gösterilmiştir. Ameliyat sonunda ameliyat yarasının her iki ucuna enjekte edilen ve daha sonra yara içine yerleştirilen kateterden perfüzyona devam edilen uzun etkili lokal anesteziplerin (ör. levopivakain) etkin analjezi sağladığı gösterilmiştir. Buna karşın yapılan bir çalışmada yara yerine levobupivakain enjekte edilen günöbirlik hastalarda 24 saat sonra ağrı algılamasının arttığı belirtilmiştir. Yara yerine enjekte edilen lokal anestezi doku onarımını geciktirebilmektedir.

Genel olarak bu tekniğin yara iyileşmesini geciktirmediği, enfeksiyon sıklığını arttırmadığı kabul edilmektedir. Yeni yapılan bir çalışmada herniorafi ağrısında yara yerine püskürtülen lidokainin topikal etkiyle analjezi sağladığı gösterilmiştir. Tonsillektomi sonrası ağrının tedavisinde de topikal anestezipler oldukça etkilidir. Yara infiltrasyonunda genellikle levobupivakain ve bupivakain kullanılır. Adrenalin içeren lokal anestezipler teorik olarak yara iyileşmesini geciktireceğinden kullanılmamalıdır (36). Yara infiltrasyonu küçük cerrahi girişimlerde tek başına analjezi sağlarsa da, büyük cerrahi girişimlerde opioid desteği gerekir.

Ameliyat sonunda yara infiltrasyonu uygulanarak basit ve etkili postoperatif analjezi yönteminden yararlanılmış olunur (1).

Lokal Anestezikler

Tanım

Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar.

Tarihçe

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivya yerlileri Kokain yapraklarını çiğneyerek yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. Daha sonra Kokain 19.yüzyıl sonunda Avrupalıların ilgisini çekmiş ve 1860 yılında kokain alkaloidi, Neiman tarafından izole edilmiştir. Kokainin lokal anestezik etkisinin klinik önemi ise Karl Koller (1884) tarafından göze damlatılarak gösterilmiştir. Buradaki ilginç nokta lokal anestezinin genel anesteziden yaklaşık 40 yıl sonra başlamasıdır. Kokainin alışkanlık yapıcı ve toksik etkileri fark edildikten sonra diğer lokal anestezikler sentezlenmiştir. Bunların önemlileri prokain (Einhorn, 1905), cinkokain (1920), lidokain(1948) ve bupivakain(1960) olmuştur. Bölgesel anestezi terimi de ilk kez 1901'de Harvey Cushing tarafından kullanılmıştır (15,28,37).

Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları

Lokal anestezikler sinir membranını stabilize ederek depolarizasyona engel olurlar. Başlangıçta elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda iletim yavaşlar ve nihayet tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olmaz, dolayısıyla anestezi meydana gelmiş olur. Lokal anestezikler sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eksik potansiyelini etkilemezler.

Her tip sinir lifi lokal anesteziklerden etkilenir, ancak bu etki ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Buna göre belli çaptaki her sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu söz konusu olup, sinir lifinin çapı, ortam pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızı gibi faktörlerden etkilenir. Bir sinir lifi ne kadar kalınsa, minimum ilaç yoğunluğu o kadar büyüktür. Ortam pH'sı yükseldikçe, minimum ilaç yoğunluğu düşer. Lokal anestezik etki, ortamın kalsiyum içeriği ile ters, sinir uyarı hızı ile doğru orantılıdır. Miyelinli sinirlerde aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletim Ranvier düğümlerinde olmakta ve iletimi etkileyecek etkenler de burada etki göstermektedir. Miyelin lokal anestezinin sinir lifine ulaşmasını güçleştirdiğinden lokal anestezi daha yüksek konsantrasyon ve daha uzun sürede sağlanır. Sinirin en az 2-3 Ranvier düğümü veya 8-10 mm' lik bir kısmı lokal anestezikle temas etmelidir. Miyelinsiz lifler (C) erken etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç ise en son etkilenir. Otonom lifler de (miyelinli B ve miyelinsiz C lifleri) en hızlı etkilenenler olup ilgili alanda vazodilatasyona yol açar ve kaslarda önce tonüs azalmasıyla gevşeme, daha sonra paralizi gelişir.

Klinik olarak fonksiyon kaybı su sırayı izler; Ağrı→ Isı→ Dokunma→ Propriyoseptif duyu →iskelet kas tonusu Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası da bunun tersi seklindedir. Ancak bazı büyük sinirlerin motor lifleri genellikle çevrede yerleştiğinden ilaca daha erken ve daha fazla maruz kalırlar; bu nedenle motor lifler, sensoriyel liflerden daha erken bloke olabilirler. İlacın kitle etkisi ile dağılımında enjeksiyonun yerine göre değişik derecelerde olmak üzere ilacın volümü, özgül ağırlığı, olgunluğu, enjeksiyonun hızı, verildiği alanın genişliği genişleyebilmesi çevreyle ilişkisi, hastanın pozisyonu, hastaya ait fizik özellikler (yaş, boy, şişmanlık) gibi birçok etken söz konusudur. İlacın difüzyonu; yoğunluk farkı, yağda erirlik, ilacın PKa'sı, ortam pH'ı gibi etkenlere bağlıdır. Bunun sonucunda lokal anestezik sinir içine penetre olur ve önce periferdekileri olmak üzere bütün lifleri etkiler. Periferdeki demetler proksimali inerve eder. Bir ekstremitayı ilgilendiren blokta uçlar en son anestezize olur. Bu arada bir yandan da doku içindeki lokal anestezik damarlar içine absorbe olmaya başladığından doku yoğunluğu düşer ve gradiyent tersine döner, lokal anestezik sinirden dokuya geçmeye baslar ve etki en son olarak uçlarda veya en içteki liflerde olmak üzere ortadan kalkar (15).

Lokal Anesteziklerin Yapısı

Lokal anesteziklerin hepsi yağda eriyen alkaloidlerin suda eriyen tuzları olup su 3 bölümden oluşur.

- Aromatik-lipofilik grup
- Ara zincir-ester veya amid
- Hidrofilik grup-sekonder veya tersiyeramin

Aromatik lipofilik grup;negatif yüklü olup, paraaminobenzoik asit, benzoik asit veya anilin olabilir.

Hidrofilik grup;pozitif yüklü olup sekonder veya tersiyer amin yapısındadır. Ara zincir;(6-9 Ao) genellikle 2 veya 3 karbonlu bir alkol veya karboksilik asit yapısındadır. Ara zincirin uzaması etkinliği artırır.

Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Buna göre de lokal anestezikler ester (amino-ester) veya (amino-amid) tipte olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup lokal anestezik arasındaki temel farklılıklar kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Ester bağı esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilirken amid tipi ilaçlara alerjik reaksiyon nadirdir. Bütün lokal anestezikler asitle birleştiğinde suda eriyen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken (+) yüklü kation ve serbest baz şeklinde dissosiyasyon olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlar, kation ise farmakolojik olarak aktif kısımdır. Bunların miktarı bileşiğin dissosiyasyon katsayısı (pKa) ve solüsyon pH'ına bağlıdır (28,37).

Emilim: Lokal anestezikler sağlam ciltten emilmezler. Enjekte edilen bir lokal anestezinin tamamı, dozaj, enjeksiyon yeri, solüsyon pH'sı, yağda erirliği, dokunun kanlanması gibi etkenlere göre değişen bir hızla sitemik dolaşıma geçer. Blok tipine göre absorpsiyon hızı; interkostal > kaudal > brakial pleksus > siyatik-femoral blok olarak sıralanabilir. Emilime uğradıktan sonra ilacın ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük bir kısmı geçici olarak sekestre olur.

Dağılım: Lokal anesteziklerin çoğu plazma proteinlerine bağlanarak bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma ters orantılı olup biri artarken diğeri azalır. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler "alfa-1 asit glikoprotein ve albumindir". Lokal anestezikler kan-beyin ve plasenta engelini kolayca aşarken, mideden emilmezler.

Yıkım: Ester tipi lokal anestezikler plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır, yıkım ürünleri böbrek ile atılır (15,28).

Klinik Profil

Bir lokal anestezinin klinik profilini oluşturan özellikleri; etkinliği, etki süresi, etki hızı ve diferansiyel blok yapma özeliğidir. Bunlar da her ilacın yağda erirlik, proteine bağlanma ve pKa gibi fiziko-kimyasal özellikleri ile belirlenir. Lokal anestezik ilacın etkinliğinde en önemli özellik yağda erirliğidir yağda erirlik arttıkça anestezik etkinlikte de artar.Lokal anestezinin etki süresini etkileyen faktörlerden biri, ilacın membran ve plazma proteinlerine olan afinitesidir, ki bu ikisi birbirine paraleldir. Önemli faktörlerden bir diğeri de periferik damarlardaki etkisidir. Vazokonstriktif etkili kokain dışındaki lokal anestezikler bu bakımdan dual etkili olup düşük yoğunluklarda konstriktör, klinik yoğunlukta dilatasyon yaparlar. Lokal anestezikler etkinlik ve etki sürelerine göre şöyle gruplandırılmaktadır:

- Zayıf güçte, kısa etkililer: Prokain, klorprokain
- Orta etkinlikte, orta etki süreli: Lidokain, mepivakain, prilokain
- Güçlü ve uzun etkililer: Ametokain, bupivakain, etidokain

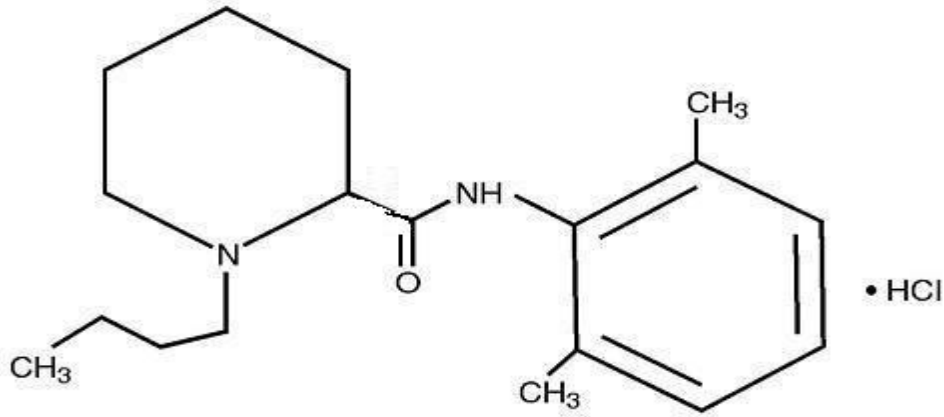
İnvitro olarak lokal anestezinin etki hızını belirleyen en önemli etken ilacın pKa'sı iken, invivo olarak diğer etkenlerde (sinir dokusu dışındaki dokulara difüzyon hızı ve yoğunluğu gibi) söz konusudur.

Diferansiyel blok, bir lokal anestezi ilacının sensoriyel ve motor liflerinin farklı derecelerde etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu, özellikle bupivakainde belirgin olup, motor blok yapmaksızın veya minimal motor blok yaparak analjezi sağlama olanağı verir. Bu da obstetrik analjezi de istenen bir özelliktir (15).

Levobupivakain

Levobupivakain hidroklorid amino asit sınıfı lokal anestezi ilacının bir üyesidir. Bupivakain'in S-enantiomeridir. Molekül formülü C₁₈H₂₈N₂O. HCl' dir. Moleküler ağırlığı 324.9 (Sekil:3) pKa 8.09 olup ticari ismi "Chirocaine" dir.

Levobupivakainin diğer lokal anestezi ilacının farmakodinamik özelliklerini paylaşması beklenbilir. Terapötik dozlarla erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte ileti, uyarılabilirlik, kasılma gücü ve periferik vasküler dirençte değişimler olduğu bildirilmiştir. Toksik kan konsantrasyonları kalp iletimi ve uyarılabilirliğinde baskılanma sonucunda atriyoventriküler blok, ventriküler aritmiler ve bazen ölümle sonuçlanan kardiyak arreste yol açabilmektedir.



Sekil 3: Levobupivakainin açık formülü

Sistemik emilimi takiben MSS' de stimülasyon, depresyon veya her ikisine de neden olabilir. Faz II/III çalışmalarda % 5'ten fazla görülen yan etkileri; hipotansiyon, bulantı, ateş, kusma, anemi, kaşıntı, ağrı, baş ağrısı, kabızlık, baş dönmesi olmuştur. Bir cerrahi uygulama sırasında epidural dozu bölünmüş miktarlar halinde 375 mg'a kadar uygulanmalıdır. İntraoperatif blok ve postoperatif ağrı tedavisi için 24 saatte uygulanan maksimum doz 695 mgr' dır. Postoperatif epidural infüzyon için 24 saatte uygulanan maksimum doz 570 mgr' dır. Brakial pleksus bloğu için hastalara tek bir bölünmüş enjeksiyon olarak uygulanan maksimum 300 mg'dır. İntravenöz bölgesel anestezide (Bier bloku) kontrendikedir (38,39).

Hasta kontrollü analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Yöntem, önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirli bir yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan, özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon yöntemidir (13). HKA yönetiminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. Ayrıca konvansiyonel intramusküler opioid uygulamalarında intramusküler opioid absorpsiyonundan veya hemşireden kaynaklanan gecikmelerin olumsuz etkisi HKA yönteminde ortadan kaldırılabilir, böylece daha iyi ağrı kontrolü sağlanmaktadır. HKA, belirli bir grup analjezik veya belirli bir veriliş yolu ile sınırlı değildir. Herhangi bir yolla verilen herhangi bir analjezik, hasta tarafından, hemen ve gereken miktarda verilebiliyorsa bu yöntem HKA olarak tanımlanabilir.

Tarihçe

Roe'nin (1963) küçük dozlarda intravenöz opioidlerin konvansiyonel metodlara göre daha etkili olduğunu göstermesi ile ve Philip Sechzer' in (1965) analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirmesi ile HKA' ya karşı bir ilgi doğmuştur. Sechzer bu yöntemle total dozda azalma olurken daha etkin bir analjezi sağlandığını da bulmuştur. Fakat bu dönemde başka yöntemlerin tercih edilmesi nedeniyle yaygınlaşmamıştır. Daha sonra 1980' lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir.

HKA' da Kullanılan Kavramlar

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

Yükleme dozu (loading dose): Yüklem dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır. Yeterli yüklem dozu hastanın ağrısının hızla azalmasını sağlar.

Bolus doz (demand doz): HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Her bolus uygulaması sırasında sinyal duyulması hastanın anksiyetesinin azalmasına sebep olur. Bu da daha iyi ağrı kontrolü sağlar. Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery (DEL/DEM) ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA' yı anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

Kilitli kalma süresi (lockout time): Kilitli kalma süresi, HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Bu süre, hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir dozun alınmasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı hesaba katılmalıdır. Ek olarak analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır. Kilitli kalma süresi, bolus miktarından da etkilenir. Bolus doz yüksekse süre uzayabilir.

Limitler: Limitler, HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcuttur. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç, ortalamadan daha fazla HKA

kullanımına dikkati çekmektir. Bu limitler aşılabılır. Fakat önce hastanın ağrısının kaynağı dikkatle değerlendirilmelidir.

Bazal infüzyon: HKA' nın sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Analjeziğin plato düzeyine varması için gereken zamanı, seçilen ilacın yarı ömrü belirler. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yüklem dozu eklenmeli ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Sabit hızlı infüzyon hastalar arası analjezik ihtiyacı farklılıklarına cevap vermez. Bu nedenle infüzyon hızı, hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır.

Program seçimi: Birçok HKA sistemi geliştirilmiştir. Modern HKA sistemlerinin ortak özelliği; hastanın kendisine belirli bir uygulama yolu üzerinden, bir infüzyon pompası ile, bir mikroçip aracılığıyla önceden belirlenmiş doz sınırları ve kilitli kalma süresi içinde etkileşimini sağlamaktır. Hastalar cihaza bağlı, aktive edici bir düğmeye basarak pompayı çalıştırırlar. Her düğmeye basma "analjezik istek" olarak ifade edilmekte, sadece başarılı olan pompa aktivasyonları "bolus" doz verilmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu bolus dozun sınırları birinci nesil cihazlarda 0.5-2.5 ml arasında, ikinci nesil cihazlarda ise 0.1-5 ml arasında değişmektedir. Bu doz 10-30 saniyelik bir süre içerisinde verilmektedir. Bolus dozun verilmişindeki doğruluk ile ilgili endüstri standardı, programlanan dozun %0.5' i kadardır.

Kullanılan teknolojiye bağlı olarak bolus doz, ilaç konsantrasyonuna göre (mg/ml veya µg/ml), solüsyonun hacmine göre (ml) veya her ikisine göre verilebilir. Birçok HKA cihazı tedavinin son 12-24 saati boyunca verilen bolusların toplam sayısını ve yapılan istek sayısını hafızasına alır, İyi bir hasta

eğitimi ve yeterli bolus doz ile istek ve bolus sayısı arasındaki oran 1.0' a yaklaşır. Bazı HKA pompaları başarılı bolus verildiğini ifade eden duysal veya görsel işaret verir. Bolus verilmesini takiben kilitli kalma süresi devreye girmekte ve önceden belirlenmiş olan bu zaman zarfında yeni bir doz verilmemesi garanti altına alınmaktadır. Bu durum HKA güvenlik mekanizmasının anahtarıdır. Kilitli kalma süresi hastanın belirli bir zaman içerisinde kendisine verebileceği bolus sayısını sınırlar. Dolayısıyla hasta kendisine doz aşımı yaratacak miktarda analjezik ilaç vermemiş olur. Doz aşımı riskini azaltan ikinci güvenlik mekanizması ise maksimum doz sınırıdır. Cihazın tipine bağlı olarak maksimum doz sınırı 1 veya 4 saat olarak seçilebilir. Bir saatlik maksimum doz sınırının sağladığı avantaj pompanın programlanmiş doz miktarının üzerinde ilaç vermesi durumunda uyarıcı sinyal vermesidir. Maksimum doz sınırı, yüksek düzeyde opioid toleransı olan hastalarda ve çok ağrılı bir girişim geçirmiş olan hastalarda kullanılmayabilir. Bolus doz, bazal infüzyon hızı ve kilitli kalma süresi birçok HKA sisteminin klinisyen tarafından programlanan fonksiyonlarıdır. Hastalar sadece bolus sayısını belirler. Bolus miktarı, hastaya yaklaşık 30-60 dakika ek doz gerektirmeden analjezi sağlayacak, ancak aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde olmalıdır.

HKA' da çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır. Bunlar sadece bolus doz, bolus doz+bazal infüzyon, sadece bazal infüzyon ve bolus doz + ek doz şeklindedir. En popöler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmiş doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı, hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanabilmesidir. Bolus doz + bazal infüzyon, genellikle fentanil gibi kısa etkili opioidlerde kullanılır. Üçüncü bir bazal infüzyon seçeneği ise hasta ayarlı infüzyon sistemidir. Bu sistem, bir mikroçip aracılığıyla belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılayarak infüzyon hızını buna göre artırır veya azaltır. Dezavantajı hastanın sistemin hızını artırarak doz aşımına uğrayabilmesidir.

HKA Cihazının Özellikleri

Günümüzde HKA teknolojisinin ulaştığı noktada bir HKA sisteminde mutlaka bulunması gereken özellikler şunlardır:

1. Güç Kaynağı: Tekrar şarj edilebilir alkalın ve lityum piller kullanılabilmesi ve pilin ömrü uzun olmalıdır.
2. Güvenlik Özellikleri: Güvenlik kod girişi mümkün olmalı, kilitlenme özelliği ve geri akımı önleyen valvler olmalıdır.
3. Programlanabilme: Konsantrasyon ve hacim ayarlayabilme, infüzyon ve bolus parametreleri ayarlanabilmelidir.

HKA Kontendikasyonları

1. Allerji hikayesi
2. İlaç bağımlılığı hikayesi
3. Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
4. Psikiyatrik hastalar
5. Deneyimsiz sağlık personeli
6. Hastanın reddetmesi

HKA' da Kullanılan İlaçlar

HKA' nın klinik olarak yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1980' li yılların sonlarından itibaren HKA ile ilgili birçok klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunu intravenöz HKA uygulamaları oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda neredeyse tüm opioid ajanlar kullanılmıştır. Son yıllarda opioid dışı ajanların da HKA kullanımına girmesi ile;

- Lokal anestezipler
- Antiemetikler

-NSAİİ' ler (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar)

-Klonidin

-Ketamin

gibi birçok farklı ajan HKA uygulamalarında kullanılmaya başlanmıştır.

HKA Uygulama Yolları

-iv

-im

-Subkutan

-Oral

-Rektal

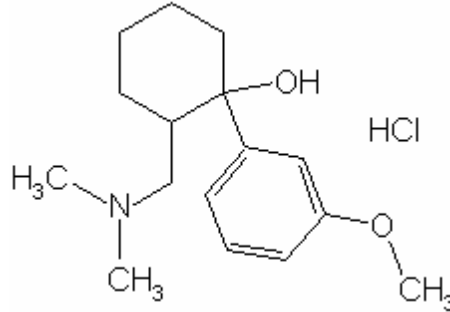
-Epidural

-İntranazal

-Diğer (sublingual, transdermal)

Son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan subkutan HKA ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda iv HKA kadar etkin olduğu bildirilmektedir. Bazı klinik çalışmalarda subkutan HKA uygulamalarında daha az dozda ilaç ile iv uygulamalara eşdeğer analjezi bildirilmesi ile giderek daha fazla uygulama alanı bulmaktadır. Genel olarak lipid solubilitesi düşük ajanlar önerilmektedir. Subkutan-HKA' nın yeni bir uygulama şekli de insizyon hattına yerleştirilen bir kateter yolu ile kullanılması olup, lokal anesteziklerin kullanıldığı bu çalışmalarda iv HKA kadar etkili olduğunu bildiren sonuçların yanı sıra, yeterli analjezinin sağlanamadığını bildiren sonuçlar da vardır (1, 13).

Tramadol HCl (Contramal®)



Şekil 4: Tramadol HCl

Tramadol hidroklorid (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)- sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir (Şekil 4). Analjezik sınıflamasında zayıf opiyoid grubunda yer alan Tramadol, aslında hem opiyoid hem de nonopiyoid etki mekanizmasına sahip, çift etkili ilginç bir ilaçtır. Zayıf mü opiyoid reseptör agonist etkisini delta ve kappa reseptörlerine daha da zayıf olarak göstermekte, ek olarak noradrenalin ve serotoninin (5-hidroksi triptamin) (5-HT) presinaptik geri alımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Mü reseptör afinitesi kodeinden 10 kez, dekstrapropoksifenden 60 kez ve morfinden 6000 kez daha azdır. Tramadol 1960'lı yıllarda Almanya'da keşfedilmiş, 1977'de ampul formu, 1980'de oral formu kullanılmaya başlanmıştır.

Tramadol her biri farklı mekanizmaya sahip, iki ayrı kimyasal yapıdan oluşan bir rasemik karışımdır [(+) Tramadol, (-) Tramadol]. Santral etkisinin; opioid reseptörlerini etkilemesinden çok, ağrının noradrenerjik ve serotonerjik modülasyonunu güçlendirmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Akson uçlarına serotonin ve noradrenalin re-uptake'ini azaltır. Rasemik Tramadol oral uygulama sonrası ince barsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (%95-100). Dokulara; özellikle beyin, karaciğer, böbrek gibi kanlanması yüksek organlara kolay ve yüksek oranda geçer. Tek doz intravenöz veya oral Tramadolün plazma yarılanma ömrü 5.1 ± 0.8 saattir. Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize olur. Onbir metaboliti vardır. Tramadolün %30'u değişmeden, %60'ı metabolitlerine dönüşerek, %1'den azı safra yoluyla, geri kalanı dışkı ile atılır (40,41).

Uygulama Formları ve Yolları

Tramadol oral (damla 2.5 mg, kapsül 50 mg ve yavaş salınımlı tablet 100 mg), rektal (suppozituar 100 mg), parenteral İV-İM (ampul 100 mg) ve intraartiküler olarak uygulanmaktadır. Önerilen günlük dozu 200-400 mg'dir.

Endikasyonları

- 1-Preemptif, peroperatif ve postoperatif dönem ağrıları
- 2-Travma ve kırık gibi akut ağrılar
- 3-Osteoartrit ve romatoid artrit
- 4-Nöropatik ağrı
- 5-Fibromyalji olarak sayılabilir.

Yan Etkileri

Özgün etki mekanizması sayesinde ne güçlü bir opioidin ne de bir trisiklik antidepresanın yan etki profilini gösterir. Mü reseptör afinitesi düşük olduğundan morfin ve türevlerine oranla çok daha olumlu bir yan etki profiline sahiptir. Opioid komponentine bağlı ortaya çıkan yan etkiler; bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler ise; baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terlemedir (40,41)

Materyal Metod

Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (EK I) ve olguların onayları alınarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'nda, gerçekleştirildi. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, elektif total abdominal histerektomi planlanan, American Society of Anesthesiologists (ASA) risk skorlaması I-II grubuna giren, 18-65 yaş arası toplam 60 olgu çalışmaya alındı. Gastrointestinal ülser, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kardiyovasküler sistem hastalığı, kanama diyatezi öyküsü olanlarla, opioid ve NSAİ kullanan hastalar ya da bu ilaçlara alerjisi olan olgular çalışmaya alınmadı. Ameliyattan bir gün önce, olgular Kadın Hastalıkları Servisi'nde ziyaret edilerek uygulanacak anestezi yöntemi ve ilaçlar hakkında bilgi verilerek, vizüel analog skala (VAS) ve hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazını nasıl kullanacakları anlatıldı.

Çalışmaya 60 hasta dahil edildi ve tüm olguların operasyondan önce en az 6 saat süreyle oral alımları kesildi ve hastalar hazırlık odasına alındıklarında, sol el sırtından 20 Gauge İV kanül yerleştirilerek %5 Dekstroz Ringer Laktat solüsyonu 2 mL/kg/saat gidecek şekilde infüzyona başlandı. Olgulara premedikasyon amacıyla, operasyondan 1 saat önce 0.07 mg/kg midazolam(Dormicum®,ampul,5 mg/ml, Roche, Fontenay, Fransa) ve 0.01 mg/kg atropin İM olarak uygulandı. Daha sonra operasyon odasına alınan hastalara, Drager Cato PM 8040 monitörü kullanılarak, noninvaziv olarak sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH),periferik oksijen saturasyonu (SpO2) monitorizasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonu; İV 2-2.5 mg/kg propofol (Pofol®,10 mg/ml, ampul, Dongkook Fharm. Co. Ltd., Choong Cheong Blok-Do, Korea) , 2 µg/kg fentanil (fentanyl-Janssen®, 0.05 mg/ml, ampul Janssen-Cilag, Beerse, Belgium) ve 0.6 mg/kg atrakuryum besilat (Tracrium®,10mg/ml, ampul GlaxoSmithKline, İngiltere, Brentford) ile gerçekleştirildi.Anestezi idamesi %50 N2O +%50 O2 içinde % 2-2.5 sevofluran ile sağlandı. Operasyon boyunca ek analjezik verilmedi.

Operasyonun sonunda cerrah tarafından, Grup I (n=20)'e cilt altı 20 mL serum fizyolojik, Grup II (n=20)'ye cilt altına 20 mL %0,25 levobupivakain (Chirocaine®, 25 mg/10 ml, ampul, Abbott, Elverum, Norveç) , Grup III (n=20)'e çok delikli cilt altı infiltrasyon kateteri (On-q Pain Buster®, I-Flow Corporation, Braunfels, Germany), distal ucu cerrahi kesinin orta noktasına gelecek şekilde yerleştirildi, 9 ml/saat infüzyon halinde %0,25 levobupivakain 6 saat süresince verildi (42). Operasyon bitiminde olgular İV 0.01 mg/kg atropin ve 0.03 mg/kg neostigmin verilerek ekstübe edildiler.

Tüm hastalara operasyon odasından çıkmadan önce İV HKA takıldı (AbbottPain Management Provider APMTM/AIM® Series Pump, Ireland-Donegal) . HKA solüsyonu 3 mg/mL tramadol (Contramal®, ampul, 100 mg, Abdi İbrahim, İstanbul) içerecek şekilde hazırlandı. HKA parametreleri şu şekilde ayarlandı: istek dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 20 dakika, 4 saatlik limit 200 mg ve bazal infüzyon 5 mg/saat .

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde; 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde, çizginin en solunun ağrısızlığı (0), en sağının ise dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı (10) gösterdiği Visual Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastaların ağrı değerlendirmesi oturur ve yatar pozisyonda yapıldı.

Olguların; postoperatif ½, 1, 2, 4, 6, 12 ve 24 saatlerde KTA, SAB, DAB, SpO2, dakika solunum sayıları, HKA istek /alım ek analjezik ihtiyacı, yatarken ve otururken VAS değerleri ve yan etkileri (bulantı, kusma, baş dönmesi, uyku hali, ishal, kabızlık, üriner retansiyon, kaşıntı) kaydedildi. Postoperatif ilk 24 saat süresince hastaların solunum sayısı 12/dak ve periferik oksijen saturasyonları % 95'in altına düştüğünde tramadol HKA sonlandırıldı, ayrıca hastalar ilk 24 saatte bulantı, kusma gibi yan etki olup olmadığı konusunda sorgulandı. Hastalara bulantı kusma olursa 8 mg ondansetron (Zofer®, ampul, 8 mg, Adeka İlaç Kimyasal Ürünler San. Tic. Samsun, Türkiye) İV olarak verilmesi planlandı. 24 saat sonunda hasta ve cerrah memnuniyeti kaydedildi. Cerrah ve hasta memnuniyet değerlendirmesi; (0-Memnun değil, 1-Memnun, 2-İyi, 3-Mükemmel) olarak yapıldı (43).

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda, gruplar arasında yaş, ağırlık, operasyon süreleri ve anestezi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p >0.05), (Tablo 1).

ASA Skoru

Gruplar arasında ASA skorları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,247), (Tablo 2).

Tablo 1: Gruplara Göre Yaş Değerlendirilmesi*

	Yaş (Yıl)	Ağırlık (kg)	Anestezi süresi (Dakika)	Operasyon süresi (Dakika)
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD
Grup I(n=20)	47,30±5,48	67.05 ± 13.40	149.23 ± 21.17	129.43 ± 30.07
Grup II(n=20)	48,40±4,60	68.36 ± 12.33	150.42 ± 23.05	130.82 ± 27.51
GrupIII(n=20)	46,90±5,03	66.33 ± 13.42	154.46±20.34	130.66±23.54

*: Oneway ANOVA Test kullanıldı.

P: >0.05

Tablo 2: Gruplara Göre ASA Değerlendirilmesi*

ASA	Grup I (n =20)	Grup II (n =20)	Grup III (n =20)
1	7 (%35,0)	12 (%60,0)	11 (%55,0)
2	13 (%65,0)	8 (%40,0)	9 (%45,0)

*:Ki-kare test kullanıldı.

p:>0.05

Hemodinamik Veriler

Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen kalp atım hızı değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).Tablo 3-4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kalp atım hızı (vuru/dak.)ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi*

Postoperatif Dönem	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
1/2. saat	80,95±8,9	84,35±17,9	82,20±9,5
1. saat	80,65±9,1	84,01±18,06	81,30±8,7
2. saat	80,35±9,6	83,85±17,7	81,20±9,5
4. saat	82,75±10,9	82,10±15,0	80,50±10,1
6.saat	82,25±10,0	81,00±14,7	81,10±7,9
12. saat	81,70±11,2	81,20±14,39	79,95±8,5
24.saat	81,25±10,2	81,60±15,08	79,00±7,8

*: Student t test.

p: >0.05

Grupların Postoperatif Sistolik Kan Basıncı Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen sistolik kan basıncı değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 4)

Tablo 4. Sistolik kan basıncı(mm Hg) ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi*

Postoperatif Dönem	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
1/2. saat	126,70±14,7	122,90±15,6	128,50±17,0
1. saat	122,90±12,0	119,40±12,1	121,30±7,9
2. saat	114,45±13,9	112,25±13,2	117,40±8,3
4. saat	112,50±10,6	115,25±10,9	111,70±11,4
6. saat	113,50±9,8	116,40±7,2	115,70±13,2
12. saat	120,30±15,9	119,40±13,7	122,20±16,3
24. saat	112,25±15,1	115,70±13,2	113,25±12,3

*: Student t test.

$p>0,05$

Grupların Postoperatif Diastolik Kan Basıncı Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen diastolik kan basıncı değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 5)

Tablo 5. Diastolik kan basıncı(mmHg) ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi*

Postoperatif Dönem	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
1/2. saat	81,4±14,11	79,13±13,43	82,50±17,0
1. saat	85,1±15,75	87,73±16,81	84,30±7,9
2. saat	84,23±17,51	87,77±14,91	87,40±8,3
4. saat	88,2±14,71	83,6±17,95	85,70±11,4
6. saat	87,93±13,59	81,33±17,48	85,70±13,2
12. saat	86,87±12,35	83,3±16,27	84,20±16,3
24. saat	85,83±12,09	81,73±16,4	83,25±12,3

*: Student t test.

$p>0,05$

Grupların Postoperatif Solunum Sayıları

Gruplar postoperatif solunum sayıları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 6). Olguların hiçbirinde solunum depresyonu, apne gözlenmedi.

Tablo 6. Postoperatif solunum sayıları(dk) ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi*

Postoperatif Dönem	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
1/2. saat	15,90±4,11	16,13±1,43	15,50±7,0
1. saat	15,55±5,75	16,73±1,81	15,30±3,9
2. saat	16,23±7,51	15,77±4,91	15,40±5,3
4. saat	15,52±8,71	15,6±7,95	14,75±1,4
6.saat	16,73±3,59	15,93±1,48	14,65±3,2
12. saat	16,80±2,35	16,30±6,27	15,70±6,3
24.saat	15,83±2,09	16,73±1,4	16,25±2,3

*: Student t test.

p:>0.05

Grupların Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen oksijen satürasyon değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05),(Tablo 7). Çalışma süresince hiçbir olguda periferik oksijen saturasyonu 95'in altına düşmedi.

Tablo 7. Postoperatif oksijen saturasyon ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi*

Postoperatif Dönem	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
1/2. saat	98,30±2,1	99,13±1,3	99,50±2,0
1. saat	99,25±3,5	99,20±1,8	99,30±1,9
2. saat	99,23±2,5	99,27±4,91	98,20±2,3
4. saat	98,80±3,7	98,85±2,5	99,75±1,4
6.saat	98,73±3,5	98,63±2,4	98,65±3,2
12. saat	98,80±2,35	98,70±3,2	98,60±3,3
24.saat	98,53±2,09	98,73±1,4	98,50±2,3

*: Student t test.

p:>0.05

Yatarken VAS Dağılımları

Tüm olguların başlangıçtan 24. saate kadar ki yatarken VAS düzeyleri, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 8, Şekil 5'de görülmektedir.

Tablo 8: Gruplara Göre Yatarken VAS Değerlendirilmesi*

VAS Yatarken	Grup I(n=20)	Grup II(n=20)	Grup III(n=20)
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD
1/2. Saat	5,75±0,63**	3,25±0,55	2,25±0,63
1. Saat	5,55±0,51	4,30±0,47	2,20±0,61 ε
2. Saat	5,40±0,50	5,20±0,20	2,20±0,41 ε
4. Saat	5,45±0,51	5,25±0,31	2,25±0,63 ε
6. Saat	5,55±0,51	5,35±0,31	2,20±0,6 ε
12. Saat	4,15±0,74	4,25±0,44	2,15±0,74 ε
24. Saat	2,20±0,61	2,40±0,31	2,20±0,51

*: Kruskal Wallis Test kullanıldı.

** : p<0.01 Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

ε : p<0.01 Grup III, Grup I ve II ile karşılaştırıldığında.

Gruplara göre olguların 1/2. saatteki yatarken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 1/2. saatteki yatarken ki VAS düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II ve Grup III'ün 1/2. saatteki yatarken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 1. saatteki yatarken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 1. saatteki yatarken ki VAS düzeyi, Grup II (p<0.05) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II ve Grup III'ün 1. saatteki yatarken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

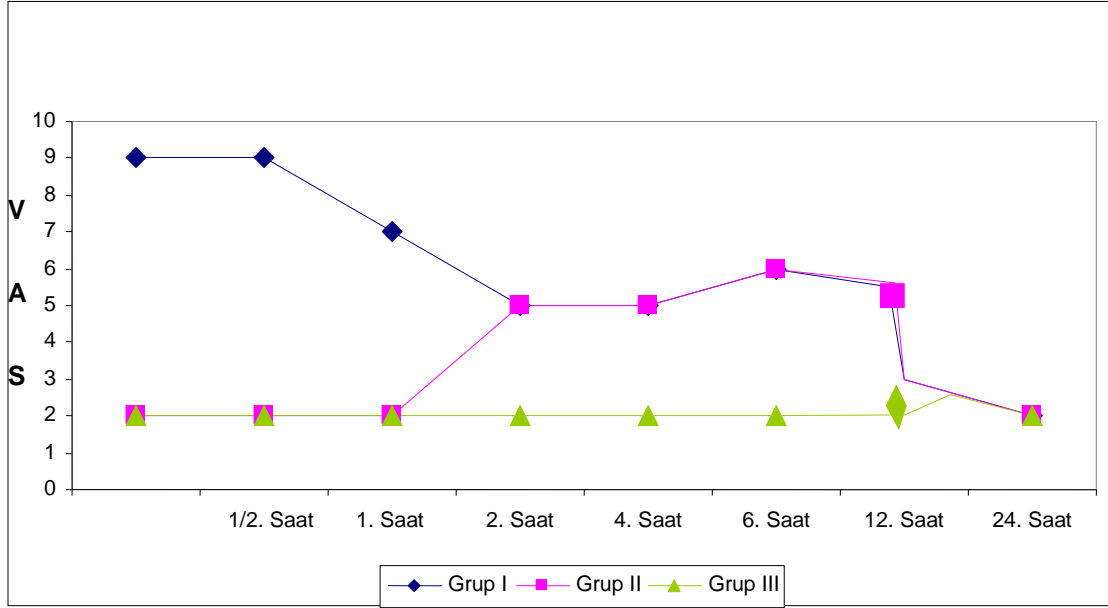
Gruplara göre olguların 2. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup III'ün 2. saat yatarken ki VAS düzeyi, Grup I (p<0.01) ve Grup II'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 2. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 4. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup III'ün 4. saat yatarken ki VAS düzeyi, Grup I (p<0.01) ve Grup II'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 4. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 6. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup III'ün 6. saat yatarken ki VAS düzeyi, Grup I (p<0.01) ve Grup II'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 6. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 12. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup III'ün 12. saat yatarken ki VAS düzeyi, Grup I (p<0.01) ve Grup II'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 12. saat yatarken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 24. saatlerdeki yatarken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 5: Vüzüal Analog Skalası Yatarken

Otururken VAS Dağılımları

Tüm olguların başlangıçtan 24. saate kadar ki otururken VAS düzeyleri, minimum-maksimum düzeyleri ile ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 9, Şekil 6'de görülmektedir.

Tablo 9: Gruplara Göre Otururken VAS Değerlendirilmesi*

VAS Otururken	Grup I(n=20) Ort ± SD	Grup II(n=20) Ort ± SD	Grup III(n=20) Ort ± SD
1/2. Saat	9,70±0,47**	4,10±0,71	3,15±0,74
1. Saat	8,40±0,50	6,10±0,71	3,31±0,54 ε
2. Saat	6,55±0,51	6,35±0,35	3,75±0,44 ε
4. Saat	6,50±0,51	6,22±0,55	3,32±0,46 ε
6. Saat	6,45±0,51	6,55±0,21	3,22±0,76 ε
12. Saat	5,45±0,51	5,55±0,31	3,06±0,78 ε
24. Saat	3,15±0,74	3,06±0,44	3,19±0,34

*: Kruskal Wallis Test kullanıldı

** : p<0.01 Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

ε : p<0.01 Grup III, Grup I ve II ile karşılaştırıldığında.

Gruplara göre olguların 1/2. saatteki otururken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 1/2. saatteki otururken ki VAS düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin VAS düzeyi Grup III'ten anlamlı yüksektir (p<0.05).

Gruplara göre olguların 1. saatteki otururken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Grup I'in 1. saatteki otururken ki VAS düzeyi, Grup II ($p<0.01$) ve Grup III'ten ($p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin VAS düzeyi Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$).

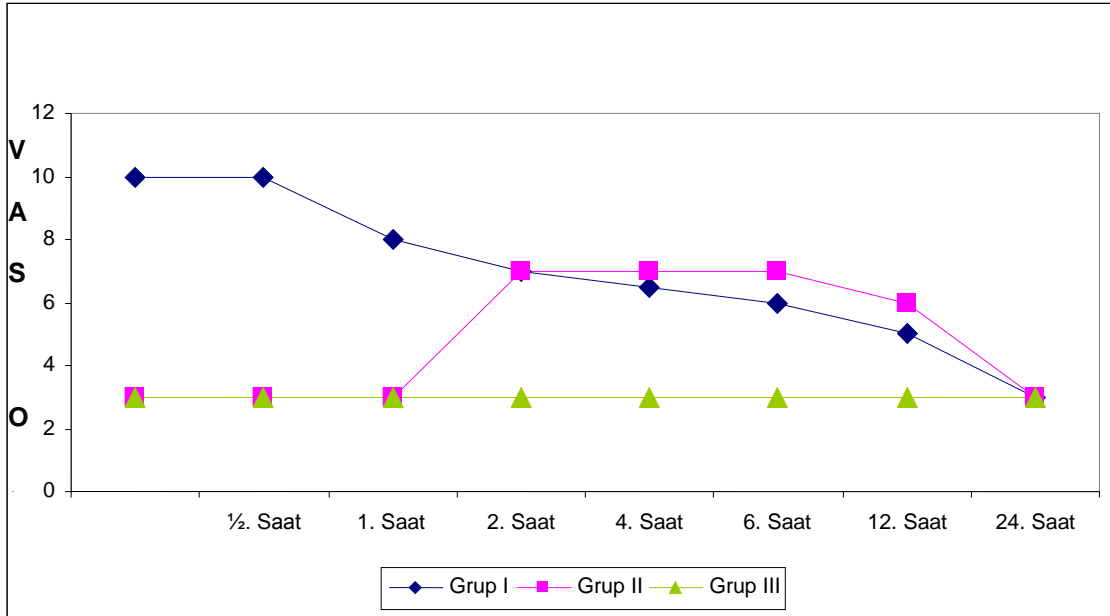
Gruplara göre olguların 2. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Grup III'ün 2. saat otururken ki VAS düzeyi, Grup I ($p<0.01$) ve Grup II'ten ($p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 2. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplara göre olguların 4. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Grup III'ün 4. saat otururken ki VAS düzeyi, Grup I ($p<0.01$) ve Grup II'ten ($p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 4. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplara göre olguların 6. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Grup III'ün 6. saat otururken ki VAS düzeyi, Grup I ($p<0.01$) ve Grup II'ten ($p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 6. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplara göre olguların 12. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Grup III'ün 12. saat otururken ki VAS düzeyi, Grup I ($p<0.01$) ve Grup II'ten ($p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Grup I ve Grup II'nin 12. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplara göre olguların 24. saat otururken ki VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 6: Vüziyel Analog Skalası Otururken

Tramadol Tüketimi Dağılımları

Gruplara göre olguların tramadol tüketimi Tablo 10, Şekil 7'te görülmektedir.

Tablo 10: Gruplara Göre Tramadol (mg) Tüketimi Değerlendirilmesi*

Tramadol Tüketimi	Grup I(n=20)	Grup II(n=20)	Grup III(n=20)
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD
1/2.Saat	12,10±0,91**	2,35±0,48	2,25±0,44
1. Saat	11,05±1,22	8,00±0,00	2,75±0,00 ε
2. Saat	22,15±2,05	17,50±0,00	5,00±0,00 ε
4. Saat	28,25±4,24	23,85±2,10	10,00±0,00 ε
6. Saat	42,60±3,99	41,10±3,75	23,85±2,10 ε
12. Saat	48,55±3,85	39,90±2,88	34,10±3,75 ε
24. Saat	111,55±7,57	94,30±8,18	71,55±3,85 ε

*: Oneway ANOVA Test kullanıldı.

** : p<0.01 Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

ε: p<0.01 Grup II, Grup III ile karşılaştırıldığında.

Gruplara göre olguların 1/2. saat tramadol tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 1/2.saat tramadol tüketim düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II ve Grup III'ün 1/2.saat tramadol tüketim düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 1. saatteki tramadol tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 1. saatteki tramadol tüketim düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin 1. saat tramadol tüketim düzeyi, Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 2. saatteki tramadol tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 2. saatteki tramadol tüketim düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin 2. saat tramadol tüketim düzeyi, Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 4. saatteki tramadol tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 4. saatteki tramadol tüketim düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin 4. saat tramadol tüketim düzeyi, Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 6. saatteki tramadol tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 6. saatteki tramadol tüketim düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin 6. saat tramadol tüketim düzeyi, Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 12. saatteki tramadol tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 12. saatteki tramadol tüketim düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin 12. saat tramadol tüketim düzeyi, Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 24. saatteki tramadol tüketim düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I'in 24. saatteki tramadol tüketim düzeyi, Grup II (p<0.01) ve Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin 24. saat tramadol tüketim düzeyi, Grup III'ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Analjezik İstem Dağılımları

Tüm olguların başlangıçtan 24. saate kadar ki analjezik istem miktarları, minimum-maksimum düzeyleri ile ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 11, Şekil 8’da görülmektedir.

Tablo 11: Gruplara Göre Analjezik İstem Sayısı Değerlendirilmesi*

Analjezik İstem Sayısı	Grup I(n=20)	Grup II(n=20)	Grup III(n=20)
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD
1/2. Saat	3,60±0,82**	0,00±0,00	0,00±0,00
1. Saat	8,70±0,92**	1,23±0,42 ε	0,00±0,00
2. Saat	19,00±1,52**	2,65±0,76 ε	0,00±0,00
4. Saat	26,445±1,35**	3,60±0,82 ε	1,05±0,22
6. Saat	32,25±1,61**	8,70±0,92 ε	2,00±0,00
12. Saat	38,45±2,32**	13,10±1,71 ε	6,25±1,06
24. Saat	41,05±1,87**	19,00±1,52 ε	9,70±1,55

*: Kruskal Wallis Test kullanıldı.

** :p<0.01 Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

ε:p<0.01 Grup II, Grup III ile karşılaştırıldığında.

Gruplara göre olguların 1/2. saatteki analjezik istem sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I’in 1/2. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II (p<0.01) ve Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II ve Grup III’ün 1/2. saatteki analjezik istem sayıları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplara göre olguların 1. saatteki analjezik istem sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I’in 1. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II (p<0.01) ve Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II’nin 1. saat analjezik istem sayısı, Grup III’ten (p<0.05) anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 2. saatteki analjezik istem sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I’in 2. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II (p<0.01) ve Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II’nin 2. saat analjezik istem sayısı, Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 4. saatteki analjezik istem sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I’in 4. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II (p<0.01) ve Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II’nin 4. saat analjezik istem sayısı, Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 6. saatteki analjezik istem sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I’in 6. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II (p<0.01) ve Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II’nin 6. saat analjezik istem sayısı, Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 12. saatteki analjezik istem sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Grup I’in 12. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II (p<0.01) ve Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II’nin 12. saat analjezik istem sayısı, Grup III’ten (p<0.01) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların 24. saatteki analjezik istem sayıları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Grup I'in 24. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II ($p<0.01$) ve Grup III'ten ($p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Grup II'nin 24. saat analjezik istem sayısı, Grup III'ten ($p<0.01$) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Yan Etkiler

İki grupta görülen yan etkiler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Gruplarda görülen yan etkilerin karşılaştırılması*

Yan etki	Grup I(n=20)	GrupII(n=20)	Grup III(n=20)
Bulantı	12**	5	3
Kusma	1	–	–
Baş dönmesi	–	–	1
Uyku hali	1	–	–
İshal	1	2	–
Kabızlık	3	2	2
Kaşıntı	–	1	1
Üriner retansiyon	–	1	–

*:Ki-kare testi

** : $p<0.05$ Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

Gruplara göre olguların bulantı yan etkisi dağılımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Grup I, Grup II ve Grup III ile karşılaştırıldığında yan etki sıklığı anlamlı yüksektir. Grup II ve Grup III arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Diğer yan etkiler bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hasta Ve Cerrah Memnuniyeti Dağılımları

Hastaların %33.3'ü orta düzeyde memnun iken, %41.7'si memnun %25'i ise çok memnundur. İstatistiksel olarak cerrahların %21.7'si orta düzeyde memnun iken, %56.7'si memnun, %21.7'si çok memnundur. Tablo 13-14'da gösterilmiştir.

Tablo 13: Hasta Memnuniyeti Dağılımı

Hasta Memnuniyeti	Grup I(n=20)	GrupII(n=20)	Grup III(n=20)
Orta	20*	–	–
Memnun	–	20**	5
Çok Memnun	–	–	15

*: $p<0.05$ Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

** : $p<0.01$ Grup II, III ile karşılaştırıldığında.

Tablo 14: Cerrah Memnuniyeti Dağılımı

Cerrah Memnuniyeti	Grup I(n=20)	GrupII(n=20)	Grup III(n=20)
Orta	13*	–	–
Memnun	7*	20**	7
Çok Memnun	–	–	13

*: $p < 0.05$ Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

** : $p < 0.01$ Grup II, III ile karşılaştırıldığında.

Özet

Çalışmamızın amacı; abdominal histerektomi operasyonu geçirecek hastaların cilt altına yerleştirilen infiltrasyon kataterinden levobupivakain infiltrasyonunun, cilt altına tek doz levobupivakain kullanılması ve kontrol grubu ile karşılaştırarak postoperatif ağrı, opioid tüketimi, yan etkiler, hasta ve cerrah memnuniyeti üzerine etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Randomize, prospektif, çift kör olarak planlanan çalışmada, abdominal histerektomi operasyonu geçirecek 60 hasta çalışma kapsamına alındı. Standart genel anestezi uygulanan hastalara, operasyonun sonunda cerrah tarafından Grup I (n=20)'e cilt altı 20 ml serum fizyolojik, Grup II (n=20)'ye cilt altı 20 ml %0,25 levobupivakain, Grup III (n=20)'e cilt altı infiltrasyon kateteri yerleştirilip, 9 ml/saat infüzyon halinde %0,25 levobupivakain 6 saat süreyle verildi. Tüm hastalara operasyon odasından çıkmadan önce takılan İV hasta kontrollü analjezi yöntemiyle, tramadol istek dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 20 dakika, 4 saatlik limit 200 mg ve bazal infüzyon 5 mg/saat olarak uygulandı.

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde; yatarken ve otururken 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde, çizginin en solunun ağrısızlığı (0), en sağının ise dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı (10) gösterdiği Visual Analog Skala (VAS) kullanıldı. Postoperatif 1/2, 1, 2, 4, 6, 12 ve 24 saatlerde otururken ve yatarken VAS değerleri, tramadol tüketimi, yan etkiler kaydedildi. 24 saat sonunda hasta ve cerrah memnuniyet düzeyleri sorgulandı.

Yatarken VAS değerleri postoperatif 1/2 saat e Grup I'de Grup II ve Grup III'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Postoperatif 1, 2, 4, 6 ve 12. saat VAS değerleri Grup III'te Grup I ve II'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$).

Otururken VAS değerleri postoperatif 1/2 saatte Grup I'de, Grup II ve III'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Postoperatif 1, 2, 4, 6 ve 12. saat VAS değerleri Grup III'te Grup I ve II'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$).

Tramadol tüketimi, postoperatif 1/2 saatte Grup I'de, Grup II ve III'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Postoperatif 1, 2, 4, 6, 12 ve 24. saat tramadol tüketimi Grup III'te Grup I ve II'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$).

Postoperatif bulantı, kusma Grup III'te Grup II ve I'e göre daha az görüldü ($p < 0.05$). Hasta ve cerrah memnuniyeti açısından Grup III'te Grup II ve I'e göre anlamlı olarak iyi bulundu ($p < 0.05$). Diğer yan etkiler(baş dönmesi, uyku hali, ishal, kabızlık, kaşıntı) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastalara cilt altına yerleştirilen infiltrasyon kataterinden levobupivakain infiltrasyonunun, cilt altına tek doz levobupivakain verilmesine göre yan etki sıklığı daha az olup, daha etkin bir analjezi sağlamaktadır.

Sonuçlar

1. Gruplar arasında ASA, yaş, ağırlık, anestezi ve ameliyat süreleri gibi demografik veriler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

2. Postoperatif hemodinamik parametreler(KTA, SAB, DAB, SpO₂, dakika solunum sayısı) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

3. Yatarken VAS değerleri postoperatif 1/2 saat e Grup I’de, Grup II ve Grup III’e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Postoperatif 1. , 2. , 4. , 6. ve 12. saat VAS değerleri Grup III’te Grup I ve II’ye göre anlamlı derecede düşük bulundu.

4. Oturuken VAS değerleri postoperatif 1/2 saatte Grup I’de, Grup II ve III’e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Postoperatif 1. , 2. , 4. , 6. ve 12. saat VAS değerleri Grup III’te Grup I ve II’ye göre anlamlı derecede düşük bulundu.

5. Tramadol tüketimi, postoperatif 1/2 saatte Grup I’de, Grup II ve III’e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Postoperatif 1. , 2. , 4. , 6. , 12. ve 24. saat tramadol tüketimi Grup III’te Grup I ve II’ye göre anlamlı derecede düşük bulundu.

6. Grup I’in ½. , 1. , 2. , 4. , 6. , 12. ve 24. saatteki analjezik istem sayısı, Grup II ve III’ten anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup II’nin 4. , 6. , 12. ve 24. saat analjezik istem sayısı, Grup III’ten anlamlı derecede yüksek bulundu.

7. Yan etkiler açısından karşılaştırıldıklarında; bulantı, kusma açısından Grup I’in yan etki sıklığı Grup II ve III’e göre anlamlı derecede yüksek bulundu. En sık görülen yan etki bulantı olarak saptandı. Diğer yan etkiler karşılaştırdığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

8. Hasta memnuniyeti açısından karşılaştırıldıklarında Grup I’de orta memnun, Grup II’de memnun, Grup III’te ise hastaların 5’i memnun 15’i ise çok memnun olarak bulundu.

9. Cerrah memnuniyeti açısından karşılaştırıldıklarında Grup I’de 13’ü orta memnun 7’si memnun, Grup II’de 20 memnun, Grup III’te ise hastaların 7’si memnun 13’i ise çok memnun olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda; abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastalara cilt altına yerleştirilen infiltrasyon kataterinden levobupivakain infiltrasyonunun, cilt altına tek doz levobupivakain verilmesine göre daha etkin bir analjezi sağladığını, tramadol tüketimi ve yan etki sıklığını azalttığını saptadık.

Kaynaklar

1. Erdine S. Postoperatif Ağrı tedavisi. Ağrı’da. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002 s.124-41,111-9,231-5.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from anational survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97(2):534-40.
3. McGrath B, Elgendy H, Chung F, Kamming D, Curti B. Thirty percent of patients havemoderate to severe pain 24 hr after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients. *Can J Anaesth* 2004;51(9): 886-91.
4. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperativepain treatment. *Anesth Analg* 1993;77(5): 1048-56.
5. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound cathetersdelivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006;203(6):914-32.
6. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Wu JL. Efficacy of postoperative epiduralanalgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(18):2455-63.
7. Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J et al. Doescontinuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A metaanalysis. *Anesth Analg* 2006;102(1):248-57.

8. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateralsalpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001;93(2):482-7.
9. Lau H, Patil NG, Lee F. Randomized clinical trial of postoperative subfascial infusion with bupivacaine following ambulatory open mesh repair of inguinal hernia. *Dig Surg* 2003;20(4):285-9. 71
10. Fredman B, Zohar E, Tarabykin A, Shapiro A, Mayo A, Klein E et al. Bupivacaine wound instillation via an electronic patient-controlled analgesia device and a double-catheter system does not decrease postoperative pain or opioid requirements after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;92(1):189-93.
11. Pfeiffer U, Dodson ME, Van Mourik G, Kirby J, Mcloughlin GA. Wound instillation for postoperative pain relief: A comparison between bupivacaine and saline in patients undergoing aortic surgery. *Ann Vasc Surg* 1991;5(1):80-4.
12. Borsook D, LeBel AA, McPeck B. *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. New York: Brown and Company, 1996:65-72.
13. Yücel A. *Hasta kontrollü analjezi el kitabı*. 2. Baskı. İstanbul: And Matbaacılık, 1998:5-30,243-53.
14. Esener Z. *Klinik anestezi*. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık 2007:28-30,435-52,544-637.
15. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. London: Appleton & Lange 2002;p.309-58.
16. Apaydın Ş, Yegül İ. *Ağrı Nörofizyolojisi*. İstanbul: Galenos yayınevi 1997:4-14.
17. Ertekin C. *Ağrının Nörofizyolojisi*. Yegül İ (Editör) *Ağrı ve Tedavisi*. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993. s.1-17.
18. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987;67(1):67-109.
19. Pasero C, Paice JA, McCaffery M. Basic Mechanisms underlying the causes and effects of pain. In: *Pain Clinic Manual*, 2nd ed. McCaffery M, Pasero C (eds). St Louis: Mosby Inc; 1999. p. 15-9.
20. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14(1):2-31.
21. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: *Bonica's Management of Pain*, 3rd ed. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds): Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.73-169.
22. Cesare P, McNaughton P. Peripheral pain mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7(4):493-6.
23. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989;63(2):139-46.
24. Ferrante FM, Vadebonconer TR. *Postoperative Pain Management*. 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone Inc. 1993:485-518.
25. Cousins M. Acute and postoperative pain. In: Wall PD, Melzack R (Eds.). *Textbook of Pain*. 3th Ed. New York: Livingstone Inc; 1994.p.357-85. 72
26. Wall PD, Melzack R. *Acute and Postoperative Pain*. 3th Ed. London: Churchill Livingstone Inc, 1994: 361-85.
27. Collins VJ. *Principles of Anesthesiology*. Philadelphia: Lea Febiger, 1993:1232-81,1317-49.
28. Uyar M. *Postoperatif Ağrı tedavisi*. İstanbul: Galenos, 1997:87-96.
29. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am* 1999;79(2):231-52.
30. Türkoğlu M, *Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi*. Yegül İ (Editör). *Ağrı ve Tedavisi'nde*. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993.s.19-27.

31. Özcengiz D, Özbek H. Anestezi El Kitabı. 1. Baskı. Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti;1998.s.45-52.
32. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. İn:Barash PG, Culler BF, Stoelting RK (Eds.). Clinical Anesthesia. 3th Ed. Philedelphia: JBLippincott Company; 1995.p.1547-77.
33. Önal A. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2006:15-25.
34. Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993:313-44.
35. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Drugs in anaesthetic practice. London: Oxford İnc,1991:200-8.
36. Miller RD, Hondeghem LM. Lokal Anestezikler (çeviri: Z. Özüner). Katzung BG (Ed)Temel ve Klinik Farmakoloji Lange. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995.s.520-40.
37. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer acting local anaesthetic agent.Expert Opin Investig Drugs 1999;8(6).861-76.
38. Bardsley H,Gristwood R, Watson N, Nimmo W. The local anaesthetic activity oflevobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine: first clinical evidence. ExpertOpin Investig Drugs 1997;6(12):1883-5.
39. Keskinbora K, Aydın I. Tramadol HCL farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri.Ağrı Derneği Bülteni 2004;6:32-43.
40. Bamigbade TA, Langford RM. Tramadol hydrochloride: an overview of current use[Review]. Hosp Med 1998;59(5):373-6.
41. Çakmak M, Abdominal Histerektomi Operasyonunda Fasya Altına Veya ÜstüneUygulanan Bupivakainin Postoperatif Analjezik Etkinliğinin Karşılaştırılması (tez). İzmir:T.C. Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi I. Anesteziyoloji veReanimasyon Kliniği; 2007.
42. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing theestablishment of central sensitization [Review]. Anesth Analg 1993;77(2):362-79. 73
43. Gümrükçü A, Laparoskopik Kolesistektomilerde Levobupivakain ya da Bupivakain ileYara Yeri infiltrasyonunun Postoperatif Analjezi Açısından Karşılaştırılması (tez).İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi II.Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği; 2006.
44. Memedov C, Menteş Ö, Şimşek A, Kece C, Yağcı G, Harlak A ve ark. Laparoskopikkolesistektomi sonrası postoperatif ağrının önlenmesinde çoklu bölgeye lokal anestezikinfiltrasyonu: ropivakain ve prilokainin plasebo kontrollü karşılaştırılması. Gülhane TıpDergisi 2008;50:84-90.
45. Kingsnorth AN, Cummings CG, Bennett DH. Local anaesthesia in elective inguinal herniarepair: a randomised, double-blind study comparing the efficacy of levobupivacaine withracemic bupivacaine. Eur J Surg 2002;168:391-6.
46. Wright JE. Controlled trial of wound infiltration with bupivacaine for postoperative painrelief after apendectomy in children. Br J Surg 1993;80(1):110-1.
47. Yaşar MA, Erdoğan M, Özmiş M, Akkuş MA, Erhan ÖL. Tiroid cerrahisinde uygulanan bupivakain infiltrasyonunun postoperatif analjezik etkinliği. Ağrı dergisi 1994;9:35-7.
48. Cherian MN, Mathews MP, Chandy MJ. Local wound infiltration with bupivacaine inlumbar laminectomy. Surg Neurol 1997;47(2):120-3.
49. Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, Kouroukli IK, Georgiou LG, Bramis JP.Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2005;19:1503-6.
50. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitatesrecovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1996;82:44-51.

51. Helvacioğlu A, Weis R. Operative laparoscopy and postoperative pain relief. *Fertil Steril* 1992;57(3):548-52.
52. Sarac AM, Aktan AO, Baykan N, Yegen C, Yalin R. The effect and timing of local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:362-6.
53. Papagiannopoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, Papaziogas B, Sfyra E, Kanakoudis F. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1961-4.
54. Alessandri F, Lijoi d, Mistrangelo E, Nicoletti A, Ragni N. Effect of presurgical local infiltration of levobupivacaine in the surgical field on postsurgical wound pain in laparoscopic gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(7):844-9.
55. Moïniche S, Mikkelsen S, Weetterslev J, Dahl JB. A qualitative systematic review of incisional local anesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *British Journal of Anesthesia* 1998;81:377-83.
56. Kristensen B, Christensen DS, Ostergaard M, Skjelsager K, Nielsen D, Mogensen TS. Lack of postoperative pain relief after hysterectomy using preperitoneally administered bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24(6):576-80. 74
57. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain [Review]. *Anesth Analg* 2005;101:5-22.
58. Başgöl E, Kaynak Ş, Öcal T, Erçelen Ö, Şahin A. İnsizyon bölgesine bupivakain infiltrasyonunun geniş karın insizyonuna bağlı postoperatif ağrı ve narkotik analjezik gereksinimi üzerine etkisi. *Ağrı dergisi* 1992;4:32-5.
59. Adams WJ, Avramovic J, Barraclough BH. Wound infiltration with 0.25 % bupivacaine not effective for postoperative analgesia after cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1991;61(8):626-30.
60. Klein JR, Heaton JP, Thompson JP, Cotton BR, Davidson AC, Smith G. Infiltration of the abdominal wall with local anesthetic after total abdominal hysterectomy has no opioid-sparing effect. *Br J Anaesth* 2000;84(2):248-9.
61. Gibbs P, Purushotham A, Auld C, Cuschieri RJ. Continuous wound perfusion with bupivacaine for postoperative wound pain. *Br J Surg* 1988;75(9):923-4.
62. Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thorn SE, Crafoord K, Rawal N. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg* 2004;99(4):1173-9.
63. Ng A, Swami A, Smith G, Davidson AC, Emembolu J. The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2002;95(1):158-62.
64. Vintar N, Pozlep G, Rawal N, Godec M, Rakovec S. Incisional self-administration of bupivacaine or ropivacaine provides effective analgesia after inguinal hernia repair. *Can J Anaesth* 2002;49(5):481-6.
65. Ke RW, Portera SG, Bagous W, Lincoln SR. A randomized, double-blinded trial of preemptive analgesia in laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1998;92(6):972-5.
66. Rafa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267(1):331-285.
67. Spacek A. Combination infusion analgesia: an alternative to PCA [Review]. *Anesthesiol Intensivmed* 1999;34:363-6.
68. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Mec* 1997;25:207-13.

Presentation ID/Sunum No= 47

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pediatric Posterior Fossa Tumors: A Single Center Surgical Experience

Ahmet Çetinkal¹

¹*Istanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD. Bağcılar/İstanbul*

Özet

Amaç: Pediatric beyin tümörleri, lösemiden sonra ikinci sıklıktadır ve sıklıkla infratentorial yerleşimlidir. En ideal cerrahi seçenek, semptomların toparlmasına ve hidrocefalinin düzelmesine neden olan gross total rezeksiyondur. Özellikle 4ncü ventrikül proksimalindeki tıkanıklığa bağlı oluşan obstrüktif hidrocefali en önemli sorundur. Amacımız, İstanbul Medipol Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD'daki pediatric posterior fossa tümör serimizi sunmaktır. Tüm bilgiler, cerrahi, histopatolojik sonuçlar, komplikasyonlar ve prognoz başlıklarında literatür eşliğinde tartışıldı. **Metod:** Eylül 2017 ile Şubat 2020 tarihleri arasında, İstanbul Medipol Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD., Medipol Mega Üniversite Hastanesinde opere edilen tüm pediatric hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm medikal kayıtlar çok dikkatlice çalışıldı. **Sonuçlar:** Çalışmaya 30 hasta dahil edildi, hastaların ortalama yaşı 7.7 (dağılım; 1-17) ve %56'sı erkekti. Ortalama takip süresi, 2,3 yıldır (dağılım; 1,1-2,9). Piloitik astrositomdan (%40) sonraki en sık patolojiler medülloblastom (%16) ve ependimomdu (%10). Baş ağrısından (n=14, %46) sonraki en sık semptom, dengesizlikti (n=12, %40). Bu hasta grubunda, hastaların %6'sında (n=2) postoperatif hidrocefali saptandı ve kalıcı olarak şantlandı. Cerrahi sonrası BOS kaçağı ile karşılaşılmadı. Ayrıca, hastaların 9'unda (%30) tekrarlayan cerrahiler uygulandı. **Karar:** Bu araştırma, tek bir merkezin deneyimini ve literatür karşılaştırmasını içermektedir. Bulgularımız, komplikasyonların azaltılmasına yönelik uygun cerrahi yaklaşımların amaçlanması için daha fazla bir örnekleme iyi tanımlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: pediatric, posterior fossa tümörü, cerrahi

Pediatric Posterior Fossa Tumors: A Single Center Surgical Experience

Abstract

Objective: The prevalence of pediatric brain tumors is second only to leukemia and mostly seen infratentorial. The optimal treatment option is surgery aiming gross total resection to relief of symptoms and hydrocephalus. The most difficult problem is obstructive hydrocephalus, which is caused by obstruction, particularly in the proximal region of the fourth ventricle. Our aim was to present our pediatric posterior fossa tumor surgery series at Istanbul Medipol University, Neurosurgery Department. All of our data including surgery, histopathological result, complication and prognosis, were analyzed in

the light of the literature. *Methods:* From September 2017 to February 2020, all pediatric surgically treated patients with a posterior fossa tumor at the Istanbul Medipol University's Medipol Mega Hospital were included. All medical records meticulously studied. *Results:* Thirty patients were included in the study, with a mean age of 7.7 (range; 1-17) years and 56% of whom were males. Mean follow-up period was 2.3 (range; 1.1 – 2.9) years. Pilocytic astrocytoma (40%) was the most common tumor pathology, followed by medulloblastoma (16%) and ependymoma (10%). Headache (n=14, 46%) was the most common symptom, followed by disequilibrium (n=12, 40%). In this patient group, 6% (n=2) of the patients experienced hydrocephalus postoperatively and were permanently shunted. There was no CSF leakage after surgery. Furthermore, nine of the patients (30%) were operated repeatedly. *Conclusion:* This research is based on a single center's experience and includes a comprehensive literature review. Our findings point to the need for prospective studies with well-defined protocols enrolled with larger of samples directed at assessing novel ways and approaches to reduce the risk of the complications.

Keywords: pediatric, posterior fossa tumor, surgery

Introduction

Primary CNS (Central Nervous system) tumors are the most common solid pediatric tumors comprising 40% – 50% of all tumors. Childhood primary nonmalignant and malignant CNS tumors have an average prevalence of 5–6 cases per 100,000 in U.S. Primary CNS tumors predominate in children, with more than half of them appearing in the posterior fossa. Moreover, adult brain tumors are particularly supratentorial, metastatic and only 15–20% are in the posterior fossa (1-3).

The clinical appearance varies depending on the location of the tumor. These tumors can cause a variety of nonspecific signs and symptoms that are similar to those seen in less severe childhood illnesses. The most common presenting symptom is headache followed by nausea and vomiting (3).

In this retrospective study, we studied our patient population characteristics along with literature review in the surgical treatment of pediatric posterior fossa tumors.

Methods

All of medical records of pediatric patients with brain tumors operated on at Istanbul Medipol University, Medipol Mega University Hospital, Neurosurgery Department between September 2017 and February 2020 were reviewed retrospectively. Patients with a posterior fossa tumor under the age of 18 were included in the study. We examined at a variety of factors, including demographics, tumor histology, and development of postoperative complications including CSF leak, collection and hydrocephalus.

Results

Our study included 30 patients, with a mean age of 7.7 (range; 1-17) years and 56% of whom were males (**Table 1**). The majority of these patients (n=21, 70%) had primary surgery for their tumors, while the remaining 9 (30%) had secondary surgery for a recurrent tumor after undergoing their primary surgery at a different hospital.

On 29 patients (96%), a craniotomy and tumor removal were performed, while one patient (3%) received biopsy. The most common tumor pathology observed was pilocytic astrocytoma (n=12, 40%) (**Figure 1**), followed by medulloblastoma (n=5, 16%) (**Figure 2**), ependymoma (n=3, 10%), and others (n=4, 13%) (**Figure 3 and 4**) (**Table 2**). Headache was the most common presenting symptom for our patients (46%), followed by disequilibrium (40%), cranial nerve palsy (30%), and vomiting (26%) (**Table 1**). Moreover, two (6%) of our patients required permanent shunt. Without percutaneous CSF drainage, only two (6%) of patients suffered from pseudomeningocele as a CSF leak. Additionally, we identified multiple surgeries in 9 (30%) patients (**Table 3**).

Discussion

Astrocytomas, medulloblastomas, ependymomas, and brainstem gliomas are the most common pediatric posterior fossa tumors. They typically peak in the first decade of life (4). Cerebellar

astrocytomas are the most common pediatric posterior fossa tumors, with an incidence ranging between 30 % and 40%. They are most common in cerebellar hemispheres (5-7).

On the other hand, medulloblastomas, which are second after astrocytomas, tend to develop in the vermis of the cerebellum (midline) with extension into the fourth ventricle. Ependymomas are the third most common tumors in children, accounting for 8–15% of all tumors. Brainstem gliomas are fourth and correspond to gliomas originating in the medulla oblongata, pons, and midbrain. They comprise 10–20% of all brain tumors in children (8,9).

Surgery on the posterior fossa carries a high risk of complications. First one of them is posterior fossa syndrome (PFS) (cerebellar mutism syndrome). Unlike cerebellar mutism, it includes cerebellar mutism, hypotonia, ataxia, neurobehavioral perturbations, emotional lability, cranial nerve palsies, oropharyngeal apraxia and speech disorders, and long-term neurocognitive complications. The incidence of this syndrome fluctuates between 11 and 29%, and the cerebellar vermis being the most frequently affected structure. Medulloblastoma is the most commonly associated with PFS among all posterior fossa tumors, particularly when the tumor size exceeds 5 cm. Other important risk factors for the development of this syndrome are brainstem involvement and the midline location of a tumor. The pathophysiology of PFS is unknown, although several hypotheses have been proposed to explain this condition (5,10-13).

Pseudomeningocele and CSF leak are two other well-known postoperative complications of resection of posterior fossa tumors in infants. These complications range between 7.1% and 33%. Hydrocephalus, subarachnoid scarring, incomplete dural closure, and performing a craniectomy rather than a craniotomy are some of the factors thought to be involved in pathogenesis (14,15).

Furthermore, the formation of hydrocephalus, which can be the presenting sign of a tumor or a postoperative complication, is one of the most important features shared by the pediatric posterior fossa tumors remains. Numerous studies have shown that posterior fossa tumors are associated with high rates of hydrocephalus, with ranging from 70% to 90%. The most common cause of hydrocephalus in these tumors is obstructed CSF flow, but it can also caused by poor absorption (16).

Despite this, the treatment of hydrocephalus in pediatric posterior fossa tumors is still a source of controversy. Pre-resection and post-resection options, as well as, the resection of the tumor obstructing the CSF flow, are all options for treating hydrocephalus. These options comprise procedures that assist in either temporary or permanent CSF diversion: they include ventriculoperitoneal (VP) shunt, endoscopic third ventriculostomy (ETV), and external ventricular drainage (EVD). Additionally, various studies highlight the importance of preoperative steroid administration to minimize tumor and hydrocephalus-related edema, as well as resection of the obstructing tumor as soon as possible to reduce the risk of hydrocephalus development (17,18).

Hydrocephalus is one of the major concerns faced by surgeons in pediatric posterior fossa surgery, in addition to the aforementioned complications. According to the literature, the global average incidence of recurrent hydrocephalus after surgery is 30% (17,19,20). In our study, 2/30 (6%) patients had persistent hydrocephalus requiring a VP shunt postoperatively.

Conclusion

Posterior fossa tumors are among the most common childhood cancers. The mainstay of treatment is surgery with safe resection. This study from a single center experience discusses the characteristics of childhood posterior fossa tumors. Future prospective studies with well-defined protocols are needed, with the aim of evaluating novel ways and approaches to reduce the complications.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: This study was conducted in accordance with Medipol University Ethics Committee (*E-10840098-772.02-66582*).

CONFLICT OF INTEREST: The corresponding author states that there is no conflict of interest.

DISCLOSURE: The authors have no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

1. Q.T. Ostrom, H. Gittleman, G. Truitt, et al., CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015, *NeuroOncol* 20 (suppl_4) (2018) iv1–iv86.
2. K.J. Johnson, J. Cullen, J.S. Barnholtz-Sloan, et al., Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 23 (12) (2014) 2716–2736.
3. S. Wilne, J. Collier, C. Kennedy, et al., Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Oncol.* 8 (8) (2007) 685–695.
4. K.S.V. Prasad, D. Ravi, V. Pallikonda, et al., Clinicopathological study of pediatric posterior Fossa tumors, *J. Pediatr. Neurosci.* 12 (3) (2017).
5. A.R. Cohen, *Pediatric Neurosurgery: Tricks of the Trade*, 1st ed., Thieme, New York, NY, 2016.
6. L. Albright, Posterior Fossa tumors, *Neurosurg. Clin. N. Am.* 3 (4) (1992) 881–891.
7. L.A. Brandão, T. Young, Poussaint. Posterior Fossa tumors, *Neuroimaging Clin. N. Am.* 27 (1) (2017) 1–37.
8. S. Alli, S. Isik, J.T. Rutka, et al., 11- posterior fossa and brainstem tumors in children, in: R.G. Ellenbogen (Ed.), *Principles of Neurological Surgery*, Elsevier, Philadelphia, 2018, pp. 183–203.
9. M. Karajannis, K.J. Marcus, in: J.S. Loeffler, P.Y. Wen, A. Gajjar (Eds.), *Focal Brainstem Glioma*, UpToDate, 2019.
10. P.L. Robertson, K.M. Muraszko, E.J. Holmes, et al., Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group, *J. Neurosurg.* 105 (6 Suppl) (2006) 444–451.
11. B. Renne, J. Radic, D. Agrawal, et al., Cerebellar mutism after posterior fossa tumor resection in children: a multicenter international retrospective study to determine possible modifiable factors, *Childs Nerv. Syst.* (2019).
12. M.P. Korah, N. Esiashvili, C.M. Mazewski, et al., Incidence, risks, and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 77 (1) (2010) 106–112.
13. K. Kotil, M. Eras, M. Akcetin, et al., Cerebellar mutism following posterior fossa tumor resection in children, *Turk. Neurosurg.* 18 (1) (2008) 89–94.
14. K.K. Gnanalingham, J. Lafuente, D. Thompson, et al., Surgical procedures for posterior fossa tumors in children: does craniotomy lead to fewer complications than craniectomy? *J. Neurosurg.* 97 (4) (2002) 821–826.
15. P. Solomon, V. Sekharappa, V. Krishnan, et al., Spontaneous resolution of postoperative lumbar pseudomeningoceles: a report of four cases, *Indian J. Orthop.* 47 (4) (2013) 417–421.
16. F. Frisoli, M. Kakareka, K.A. Cole, et al., Endoscopic third ventriculostomy prior to resection of posterior fossa tumors in children, *Childs Nerv. Syst.* 35 (5) (2019) 789–794.
17. J. Riva-Cambrin, A.S. Detsky, M. Lamberti-Pasculli, et al., Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors, *J. Neurosurg. Pediatr.* 3 (5) (2009) 378–385.
18. S. Lam, G.D. Reddy, Y. Lin, et al., Management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors, *Surg. Neurol. Int.* 6 (Suppl 11) (2015) 346–348.
19. L. Lu, H. Chen, S. Weng, et al., Endoscopic third ventriculostomy versus ventriculoperitoneal shunt in patients with obstructive hydrocephalus: meta-analysis of randomized controlled trials, *World Neurosurg.* 129 (2019).

20. H.L. Srinivasan, M.T. Foster, K. van Baarsen, et al., Does pre-resection endoscopic third ventriculostomy prevent the need for post-resection CSF diversion after pediatric posterior fossa tumor excision? A historical cohort study and review of the literature, *J. Neurosurg. Pediatr.* (2020).

Tables and Figures & Tables and Figures Legends:

Figure 1: A cystic pilocytic astrocytoma sample. Preoperative, a. T2 axial, b. T1 sagittal, c. contrasted T1 sagittal, and postoperative, d. T2 axial, e. T1 sagittal, f. contrasted T1 sagittal MRI images (Arrows shows the cystic tumor).

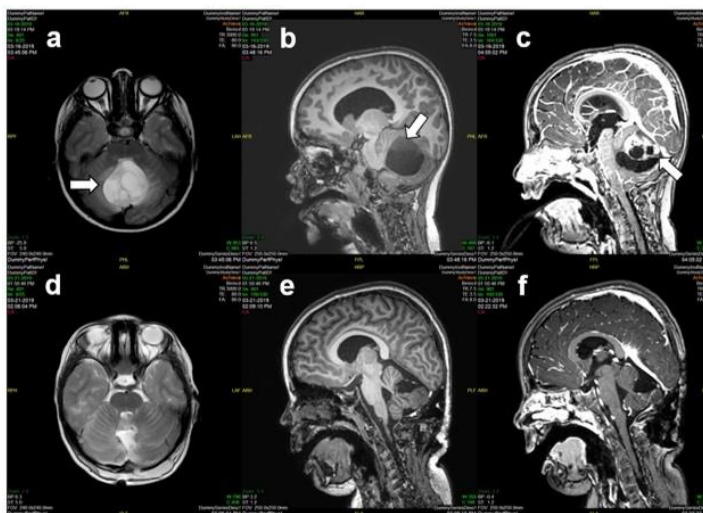


Figure 2: A medulloblastoma sample. Preoperative, a. T2 axial flair, b. T1 sagittal, c. contrasted T1 sagittal, and postoperative, d. T2 axial, e. T1 sagittal flair, f. contrasted T1 sagittal MRI images (Arrows shows the solid tumor).

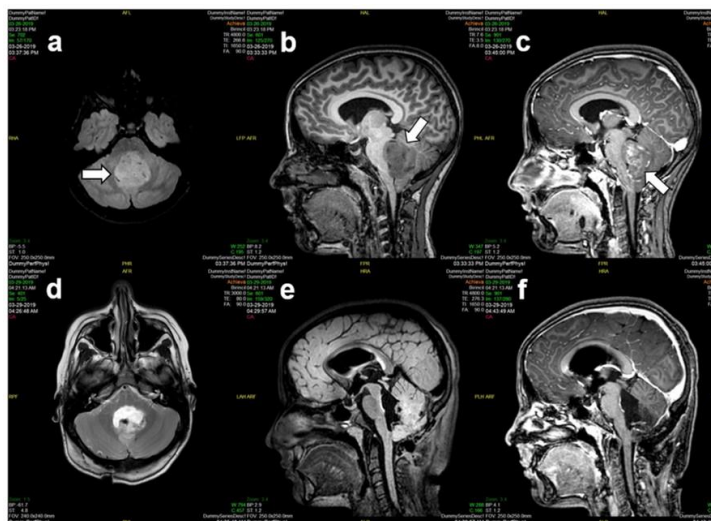


Figure 3: An atypical teratoid rhabdoid tumor (ATRT) sample. Preoperative, **a.** T2 axial, **b.** T1 sagittal flair, **c.** contrasted T1 sagittal, and postoperative, **d.** T2 axial, **e.** T1 sagittal, **f.** contrasted T1 sagittal MRI images (Arrows shows the tumor).

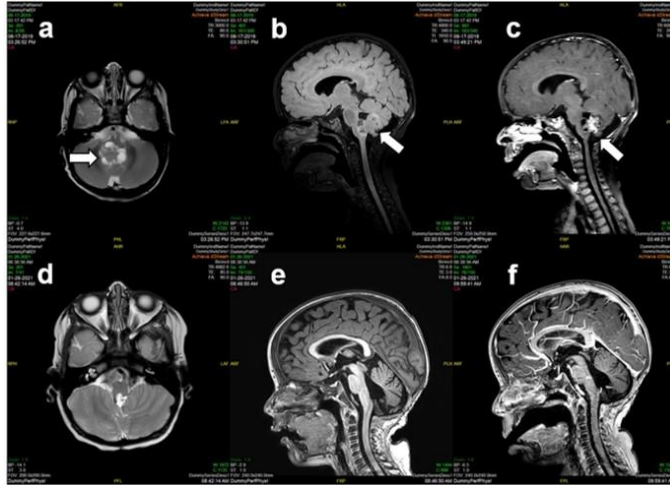


Figure 4: A rosette forming glioneuronal tumor sample. Preoperative, **a.** T2 axial, **b.** T1 sagittal flair, **c.** contrasted T1 sagittal, and postoperative, **d.** T2 axial, **e.** T1 sagittal flair, **f.** contrasted T1 sagittal MRI images (Arrows shows the cystic tumor).



Table 1: Patient characteristics.

Table 1: Patient characteristics			
		n	%
Gender	Female	3	43%
	Male	7	56%
Type of Surgery	Biopsy	1	3%
	GTR	9	30%
	STR	20	66%
Surgical Approach	Telovolar	2	40%
	Transcerebellar	1	36%
	Subtemporal	4	13%
	Retrosigmoid	2	6%
	Supracerebellar infratentorial	1	3%
Surgical Position	Sitting	2	76%
	Park bench	4	13%
	Prone	3	10%
CSF Shunt	Preoperative shunt	0	0%
	Permanent shunt	2	6%
Presenting symptoms	Headache	4	46%
	Disequilibrium	2	40%
	Cranial nerve palsy	9	30%
	Vomitting	8	26%
	Focal weakness	7	23%
	Other	4	13%

	None	2	6 %
--	------	---	--------

Table 2: Pathological characteristics of patients.

Table 2: Pathological characteristics of patients.			
Pathology		n	%
	Cavernoma	2	6 %
	Glial	16	53 %
	Grade I, Pilocytic	12	40%
	Grade II, Pilomyxoid	1	3%
	Grade IV, Diffuse midline	3	10%
	Ependymoma	3	10 %
	Grade II, clear cell	1	3%
	Grade III, anaplastic	2	6%
	Medulloblastoma, Grade IV	5	16 %
	Other	4	13 %
	ATRT	1	3%
	Glioneuronal tumor	1	3%
	Giant cell tumor	1	3%
	Rosette forming	1	3%

Table 3: Characteristics of multiple surgical treated patients.

Table 3: Characteristics of multiple surgical treated patients.				
Case no.	Age / Gender	Location	Pathology	Description
1	4 / M	Mesencephalon	Pilocytic astrocytoma	2 surgeries
2	9 / F	Mesencephalon	Pilocytic astrocytoma	2 surgeries
3	8 / M	Right PCA	Anaplastic ependymoma	5 surgeries (3 tumor, 2 shunt)
4	16 / F	Cerebellar	Diffuse midline glioma, WHO Grade IV	2 surgeries
5	4 / M	Mesencephalon	Pilocytic astrocytoma	2 surgeries
6	3 / F	Mesencephalon	Pilocytic astrocytoma	2 surgeries
7	17 / M	4th ventricle	Pilocytic astrocytoma	2 surgeries
8	2 / M	Cerebellar	Medulloblastoma, WHO Grade IV	2 surgeries
9	3 / M	Cerebellar	Medulloblastoma, WHO Grade IV	2 surgeries

Presentation ID/Sunum No= 51

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Diz Protezi Ameliyatlarında Uygulanan Anestezi Yöntemlerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Dr. Musa ZENGİN¹, Dr. Güvenç DOĞAN², Dr. Derya GÖKÇINAR³, Dr. Özgür ALDEMİR³, Dr. Mustafa BAYDAR⁴

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara / Türkiye

² Hitit Üniversitesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Çorum / Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara / Türkiye

⁴ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara / Türkiye

Özet

Giriş ve Amaç: Total diz protezi ameliyatı geçiren hastalarda uygulanan anestezi metodlarının perioperatif ve postoperatif etkilerinin retrospektif değerlendirilmesi üzerine Türkiye’de yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada amacımız total diz protezi ameliyatı geçiren hastalarda uygulanan rejyonel anestezi tekniklerinin genel anesteziye göre daha iyi sonuçlar sağladığı hipotezini test etmektir. Gereç ve Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilimsel araştırmalar değerlendirme komisyonu onayı alındıktan sonra 01 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında diz protezi cerrahisi geçiren 247 hastanın medikal arşiv ve anestezi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kayıtları tutuldu. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 istatistik paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma olarak verilirken, kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher’in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlendi. Bulgular: Araştırmaya katılan 247 hastanın; %82,2’si kadın, %17,8’i erkek idi. Yaş ortalamasının $67,3 \pm 8,3$ olduğu, %60,3’ünün sigara kullandığı bulundu. %3,6’sının ASA I, %64,8’inin ASA II, %31,6’sının ASA III risk sınıfına dahil edildi. Hastaların %37,2’sine genel %62,8’ine rejyonel anestezi yöntemi uygulandığı tespit edildi. %93,1’ine total %6,9’una revizyon ameliyat tipi uygulandığı belirlendi. Bu hastaların %61,9’unda kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu gözlemlendi. Hastaların %2,0’inin postoperatif yoğun bakım gereksinimi olduğu ve bu hastaların ortalama yoğun bakım kalış sürelerinin $2,2 \pm 1,1$ gün olduğu, ortalama preoperatif hemoglobin değerlerinin $13,0 \pm 1,4$ postoperatif hemoglobin değerlerinin $9,3 \pm 4,5$ olduğu gözlemlendi. Ortalama operasyon süresi $79,2 \pm 13,3$ dakika idi. Ortalama taburculuk süresi ise $10,8 \pm 3,6$ gün olduğu ve mortalite gözlenmediği saptandı. Sonuç: Diz artroplastisi operasyonu geçiren 247 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle yaptığımız çalışmada; benzer yaş grupları ve yandaş hastalıklara sahip hastalarda rejyonel anestezi uygulamaları ve genel anestezi uygulamaları arasında peroperatif morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik. Bu konuda daha kapsamlı meta analizlere ve çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Total diz protezi, Rejyonel anestezi, Genel anestezi

Retrospective Review Of Anesthesia Methods Used In Knee Arthroplasty Surgery

Abstract

Background: There are few studies conducted in Turkey on the retrospective evaluation of the perioperative and postoperative effects of anesthesia methods applied in patients undergoing total knee arthroplasty surgery. Our aim in this study is to test the hypothesis that regional anesthesia techniques applied in patients undergoing total knee replacement surgery provide better results than general anesthesia. **Materials and Method:** The medical archives and anesthesia records of 247 patients who underwent knee arthroplasty surgery between January 01, 2012 and December 31, 2012 were retrospectively analyzed after the approval of the scientific research evaluation commission of Ankara Numune Training and Research Hospital. Preoperative, intraoperative and postoperative records were kept. Statistical analysis of the data was done in SPSS 16.0 statistics package program. Descriptive statistics of continuous variables were given as mean \pm standard deviation, while categorical variables were expressed as number (n) and percentage (%). Pearson Chi-square test and Fisher's Exact Chi-square test were used in the analysis of categorical data. The level of significance was determined as $\alpha = 0.05$. **Results:** Of the 247 patients participating in the study; 82.2% were female and 17.8% were male. It was found that the average age was 67.3 ± 8.3 , 60.3% of them smoked. 3.6% was included in ASA I, 64.8% in ASA II, 31.6% in ASA III risk class. It was found that 37.2% of the patients had general anesthesia and 62.8% had regional anesthesia method. It was determined that 93.1% had a total and 6.9% revision surgery type. It was observed that 61.9% of these patients needed blood transfusion. It was found that 2.0% of the patients needed postoperative intensive care and the mean length of stay in intensive care was 2.2 ± 1.1 days, mean preoperative hemoglobin values were 13.0 ± 1.4 , postoperative hemoglobin values were 9.3 ± 4.5 was observed. The mean operation time was 79.2 ± 13.3 minutes. The mean discharge time was 10.8 ± 3.6 days and no mortality was observed. **Conclusion:** In our study by retrospectively examining the data of 247 patients who underwent knee arthroplasty; We observed that there was no significant difference in terms of perioperative morbidity and mortality between regional anesthesia applications and general anesthesia applications in patients with similar age groups and concomitant diseases. We think that more comprehensive meta-analyzes and studies are needed on this subject.

Keywords: Total knee replacement, Total knee arthroplasty, Regional anesthesia, General anesthesia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anestezi metodunun perioperatif sonuçlar üzerine etkileri merak konusu olmuştur. Rejyonel ya da genel anestezi uygulamalarının ameliyat esnasında ve sonrasındaki sonuçları üzerine birçok çalışma yapılmıştır (1). Total diz artroplastisi ameliyatlarında rejyonel anestezi ve genel anestezi yöntemleri uygulanabilir (2). Her yıl artan sayıda total diz protez ameliyatı gerçekleştirildiğinden, bu konu ile ilgili yapılan araştırmaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle ameliyat için kullanılacak anestezi yöntemi ve anestezi yönteminin komplikasyonları merak konusu olmuştur. (3).

Total diz artroplastisi dünya çapında sıklıkla uygulanan ameliyatlardandır (2,4). Total total diz artroplastisi ameliyatı uygulamasındaki amaç; hareketi sağlamak, ağrıyı gidermek ve deformiteyi düzeltmektir. Total diz artroplastisi rejyonel ya da genel anestezi altında uygulanabilir. Hastanın tıbbi durumuna göre bu iki yöntemden biri seçilir. Rejyonel ya da genel anestezinin bilişsel fonksiyonlar, kardiyovasküler durum ve mortalite oranlarına etkileri açısından birbirlerine üstünlüğü tam olarak gösterilememiştir (5).

Nöroaksiyel anestezinin uygulanan kalça kırığı hastalarında hasta düzeyinde anestezi tipinden ve diğer faktörlerden bağımsız olarak sağkalımı artırdığı ileri sürülmüştür (6). Ortopedik girişimlerde nöroaksiyel anestezi uygulanmasının tromboemboli riskini arttırdığını ileri süren çalışmalar olsa da (7) tromboemboli riskini azalttığı, intraoperatif kan kaybını azalttığı, ameliyat odasında kalma süresini kısalttığını ileri süren çalışmalar yayınlanmıştır (8). Randomize kontrollü çalışmaların içerdiği hasta sayıları genellikle düşüktür. Gerçekçi sonuçlar elde etmek için retrospektif Kohort çalışmaları ile geniş çaplı çok sayıda hastayı içeren incelemeler yapılmaktadır.

Postoperatif ilk 24 saat yakın takip önemlidir. Her 30 total diz artroplasti geçiren hastadan 1'i postoperatif dönem de yoğun bakım ihtiyacı duyar (9-11). Yeterli hidrasyon ve analjezi sağlanmalıdır. Etkili ağrı tedavisi çok önemlidir, çünkü postoperatif ağrı yaşam kalitesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir (4). Postoperatif analjezi intraoperatif yerleştirilen epidural katetere, hasta-kontrollü intravenöz anestezi ya da oral yoldan sağlanabilir. Fizyoterapist kontrolünde diz egzersizleri postoperatif erken dönemde yaptırılır (10). Genellikle 5-14 günde taburcu edilirler. Nöroaksiyal anestezi ile yapılan ortopedik ameliyatlardan sonra hastanede kalış süresi çok kısadır ve hastanedeki mortalite çok düşüktür (12). Tromboembolizm profilaksisi evde de devam ettirilir.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 130 yılı aşan geçmişiyle gelişmiş sistemlere sahip, cerrahi branşlarında tecrübeli hekimleri olan, 1150 yataklı ve yılda yaklaşık 50.000 ameliyatın yapıldığı multidisipliner bir hastanedir. Bu hastanede retrospektif olarak anestezi yöntemlerinin sonuçlarının incelenmesi kanıta dayalı tıbbi katkıda bulunabileceği gibi anestezi branşının kendini öz değerlendirmesi ve gelecek hedeflerinin belirlenmesine de yardımcı olabilir.

Total diz artroplasti ameliyatı geçiren hastalarda uygulanan anestezi metodlarının perioperatif etkilerinin retrospektif değerlendirilmesi üzerine Türkiye'de yapılan çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada amacımız total diz artroplasti ameliyatı geçiren hastalarda uygulanan rejyonel anestezi tekniklerinin genel anesteziye göre daha iyi sonuçlar sağladığı hipotezini test etmektir.

2. MATERYAL VE METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi bilimsel araştırmalar değerlendirme komisyonu onayı alındıktan sonra 01 Ocak 2012 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında diz protezi cerrahisi geçiren 247 hastanın medikal arşiv ve anestezi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların **preoperatif döneme ait olarak**; demografik verileri (ad, soyad, yaş, sigara kullanımı), ASA fiziksel durum skorları, Eşlik eden sistemik hastalıkları, Preoperatif hemoglobin değerleri, **intraoperatif döneme ait olarak**; uygulanan anestezi şekli, uygulanan cerrahi şekli, operasyon süresi, verilen sıvılar ve miktarları, kan ve kan ürünleri miktarı, kan basınçları, kalp hızları, peroperatif komplikasyon varlığı (hipotansiyon, kanama, emboli, arrest), ortaya çıkan morbidite ve mortaliteler ve **postoperatif döneme ait olarak**; postoperatif hemoglobin değeri, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı varlığı, yoğun bakımda kalış süresi, hastaneden taburculuk süresi, postoperatif morbidite ve mortalite nedenleri kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 istatistik paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma olarak verilirken, kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı.

Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlendi.

3. BULGULAR

Araştırmaya katılan 247 hastanın; %82,2'si kadın, %17,8'i erkek idi. Yaş ortalamasının $67,3 \pm 8,3$ olduğu, %60,3'ünün sigara kullandığı bulundu. %3,6'sının ASA I, %64,8'inin ASA II, %31,6'sının ASA III risk sınıfına dahil edildi. %37,2'sine genel %62,8'ine rejyonel anestezi yöntemi uygulandığı tespit edildi. %93,1'ine total %6,9'una revizyon ameliyat tipi uygulandığı belirlendi. Bu hastaların %61,9'unda kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu gözlemlendi. Hastaların %2,0'ünün postoperatif yoğun bakım gereksinimi olduğu ve bu hastaların ortalama yoğun bakım kalış sürelerinin $2,2 \pm 1,1$ gün olduğu, ortalama preoperatif hemoglobin değerlerinin $13,0 \pm 1,4$ postoperatif hemoglobin değerlerinin $9,3 \pm 4,5$ olduğu gözlemlendi. Ortalama operasyon süresi $79,2 \pm 13,3$ dakika idi. Ortalama taburculuk süresi ise $10,8 \pm 3,6$ gün olduğu ve mortalite gözlenmediği saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırmaya Katılanların Özellikleri

			n	%
Cinsiyet		Kadın	203	82,2
		Erkek	44	17,8
			n	Ort. ± SS
Yaş			247	67,3 ± 8,3
			n	%
Sigara		Yok	98	39,7
		Var	149	60,3
ASA		I	9	3,6
		II	160	64,8
		III	78	31,6
Anestezi Yöntemi		Grup I (Genel)	92	37,2
		Grup II (Rejyonel)	155	62,8
Ameliyat Tipi		Total	230	93,1
		Revizyon	17	6,9
Kan Verilme Durumu		Yok	94	38,1
		Var	153	61,9
			n	Ort. ± SS
Verilen Kan Miktarı			153	1,9 ± 1,0
Verilen Sıvı Miktarı			247	1.761,1 ± 551,8
			n	%
Postoperatif Gereklinimi	YB	Yok	242	98,0
		Var	5	2,0
			n	Ort. ± SS
YB Kalış Süresi (gün)			5	2,2 ± 1,1
HB Değeri Preoperatif			247	13,0 ± 1,4
HB Değeri Postoperatif			247	9,3 ± 4,5
Operasyon Süresi (dakika)			247	79,2 ± 13,3
Taburculuk Süresi (gün)			247	10,8 ± 3,6
			n	%
Mortalite		Yok	247	100,0
		Var	--	--

Araştırmaya katılan hastaların; %4,5'inde hipotansiyon ve %1,2'sinde kanama komplikasyonlarının olduğu bulunmuştur.

Gruplar arası karşılaştırmada; cinsiyetler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$)

Gruplar arası karşılaştırmada; yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$)

Gruplar arası karşılaştırmada; sigara kullanma durumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada; ASA seviyesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada; kan verilme durumu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunurken ($p>0,05$), verilen kan miktarı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak fark anlamlıydı ($p<0,05$). Grup I hastalarına verilen kan miktarının Grup II hastalarına verilen kan miktarından daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Kan Verilme Durumu ve Miktarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

		Grup I (Genel) (n=92)		Grup II (Rejyonel) (n=155)		χ^2	P
		n	%	n	%		
Kan Verilme Durumu	Yo	34	37,0	60	38,7	0,019	0,890
	Var	58	63,0	95	61,3		
		Ort.+SS (n=58)		Ort.+SS (n=95)		t	P
Verilen Miktarı	Kan	2,1 ± 1,2		1,7 ± 0,8		2,519	0,013

Gruplar arası karşılaştırmada; ameliyat tipi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Verilen sıvı miktarı yönünden gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur. Grup II hastalarına verilen sıvı miktarının Grup I hastalarına verilen sıvı miktarından daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Verilen Sıvı Miktarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Grup I (Genel) (n=92)	Grup II (Rejyonel) (n=155)	t	P
Verilen Sıvı	1.657,6 ± 569,0	1.822,6 ± 533,7	-2,291	0,023

Gruplar arası karşılaştırmada; postoperatif Hb değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunurken ($p>0,05$), preoperatif Hb değerleri yönünden fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup II hastaların Preoperatif HB değerlerinin Grup I hastalarınınkinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Grup içi karşılaştırmalarda; her iki grupta da preoperatif HB değerleri ile postoperatif HB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki grupta da postoperatif HB değerlerinin preoperatif HB değerlerinden daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Preoperatif ve Postoperatif Hb Değerlerinin Gruplar Arasında ve Gruplar İçinde Karşılaştırılması

	Grup I (Genel) (n=92)	Grup II (Rejyonel) (n=155)	t	P*
Hb Preoperatif	12,8 ± 1,5	13,1 ± 1,3	-2,103	0,037
Hb Postoperatif	8,9 ± 1,3	9,6 ± 5,6	-1,080	0,281
t	26,981	7,856		
P**	0,000	0,000		

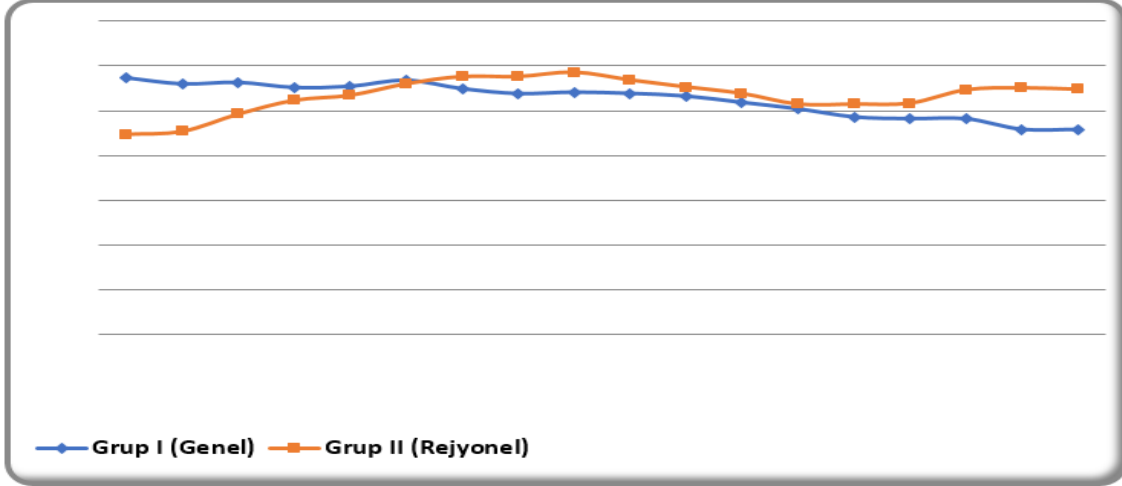
*Gruplar arası karşılaştırma. **Grup içi karşılaştırma.

Gruplar arası karşılaştırmada; postoperatif yoğun bakım gereksinimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada; operasyon ve taburculuk süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada; ortalama arter kan basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada; kalp atım hızı yönünden 10. dakikadan 75. dakikaya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunurken ($p>0,05$), 5. dakikada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Grup I hastalarının KAH değerlerinin Grup II hastalarınınkinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Kalp Atım Hızının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Araştırmaya katılan hastaların; %72,9'unda HT, %26,7'sinde DM, %32,0 KOAH, %16,6'sında KAH, %2,0'ında AF, %4,0'ında KBY, %4,5'inde KKY, %1,6'sında SVO, %0,4'ünde Parkinson, %2,4'ünde RA ve %2,4'ünde obezite gibi yandaş hastalıklar gözlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada; eşlik eden hastalıklar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Eşlik Eden Hastalıkların Gruplar Arasında Karşılaştırılması

		Grup I (Genel) (n=92)		Grup II (Rejyonel) (n=155)		χ^2	P
		n	%	n	%		
HT	Yok	22	23,9	45	29,0	0,765	0,382
	Var	70	76,1	110	71,0		
DM	Yok	62	67,4	119	76,8	2,596	0,107
	Var	30	32,6	36	23,2		
KOAH	Yok	61	66,3	107	69,0	0,197	0,657
	Var	31	33,7	48	31,0		
KAH	Yok	73	79,3	133	85,8	0,174	0,187
	Var	19	20,7	22	14,2		
AF	Yok	91	98,9	151	97,4	0,649	0,420
	Var	1	1,1	4	2,6		
KBY	Yok	86	93,5	151	97,4	2,308	0,129
	Var	6	6,5	4	2,6		
KKY	Yok	88	95,7	148	95,5	0,004	0,951
	Var	4	4,3	7	4,5		
SVO	Yok	90	97,8	153	98,7	0,283	0,595
	Var	2	2,2	2	1,3		
Alzheimer	Yok	92	100,0	155	100,0	--	--
	Var	--	--	--	--		
Parkinson	Yok	91	98,9	155	100,0	0,070	0,792
	Var	1	1,1	0	0,0		
GUATR	Yok	78	84,8	135	87,1	0,102	0,610
	Var	14	15,2	20	12,9		
RA	Yok	89	96,7	152	98,1	0,051	0,821
	Var	3	3,3	3	1,9		
Obezite	Yok	91	98,9	150	96,8	0,395	0,530
	Var	1	1,1	5	3,2		

Gruplar arası karşılaştırmada; komplikasyonlar yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Ortopedik girişimlerde nöroaksiyel anestezi uygulanmasının tromboemboli riskini düşürdüğü, intraoperatif kan kaybını azalttığı, ameliyat odasında kalma süresini kısalttığını ileri süren çalışmalar yayınlanmıştır (8). Nöroaksiyel rejyonel anestezi teknikleri genel anestezi tekniklerine göre hava yolu gereksinimine bağlı komplikasyonlardan kaçınılması ve hasta ile iletişimin devam ettirilmesi gibi avantajlara sahiptir (4).

Total diz artroplastisi cerrahisi geçiren hastalarda uygulanan anestezi yöntemlerini incelediğimiz bu çalışmamızda peroperatif komplikasyonlar açısından genel anestezi ve rejyonel anestezi grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna vardık. Anestezistler için hasta açısından total diz artroplastisi cerrahisinde uygulanacak en uygun anestezi yönteminin belirlenmesi önemlidir.

Rejyonel ve genel anestezi tekniklerini farklı hasta popülasyonlarında karşılaştıran çalışmalar literatürde yer almaktadır. Rodgers ve ark. (11) rejyonel ve genel anesteziyi postoperatif mortalite ve morbidite açısından karşılaştıran meta-analizlerinde rejyonel anestezinin majör postoperatif komplikasyonları azalttığı sonucuna varmıştır. Özellikle ortopedik cerrahi geçiren hasta popülasyonunda derin ven trombozu, pulmoner embolizm, kan transfüzyon gereksinimi, pnömoni ve solunum depresyonunun rejyonel anestezi altında daha az görüldüğünü bildirmişlerdir (11). Biz bu çalışmamızda genel anestezi ve rejyonel anestezi uygulanan hastalar arasında komplikasyonlar bakımından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna vardık.

Sharrock ve ark. (13) ortopedik cerrahi gerçekleştiren bir hastanede 1981'den 1985'e kadar hastane mortalite hızının %36 iken 1987 ile 1991 arasında mortalite hızının %0.01'e azaldığını ve bu azalmanın anestezi uygulamalarındaki değişikliklerle eşzamanlı görüldüğünü bildirdiler. Ortopedik prosedürlerde genel anestezi uygulamalarının yerine hipotansif epidural anestezi uygulamaları ile mortalitenin azaldığını ileri sürdüler (13). Waren ve ark. (8) ise spinal anestezi ile genel anesteziyi karşılaştırdıkları çalışmalarında ameliyat sonrası 30 günlük mortalite için fark olmadığını ileri sürdüler. Biz bu çalışmamızda genel anestezi ve rejyonel anestezi uygulanan hastalar arasında morbidite ve mortalite bakımından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna vardık.

Total diz artroplastisi cerrahisi geçiren ve postoperatif ağrı tedavisi için sürekli epidural infüzyonlar uygulanan hastalarda derin ven trombozu görülme oranının azaldığı rapor edilmiştir (14,15).

Total diz artroplastisi cerrahisi geçiren ve rejyonel anestezi altında opere edilen hastalarda genel anestezi altında opere edilen hastalara oranla postoperatif dönemde daha fazla oranla tromboemboli görüldüğünü ileri süren çalışmalar olduğu gibi rejyonel anestezi ile opere edilen hastalarda daha az tromboemboli görüldüğünü ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (7,8).

Total diz artroplastisi ameliyatlarında turnike açıldıktan sonra bir dakika içerisinde ortalama arteriyel basınçta yaklaşık %20 azalma olduğu bildirilmiştir (16). Yeterli sıvı verilmesi, hipotansiyon ve bradikardinin hızlı tedavisi turnike açıldıktan sonraki hemodinamik instabiliteyi azaltabilir.

Spinal ve epidural anestezinin turnike şişirilmesi sırasında oluşan kan basıncı yükselmesini genel anestezi uygulananlara göre daha fazla baskıladığı gösterilmiştir (17). Bu durum rejyonel anestezinin turnike ağrısını genel anesteziye göre daha iyi giderdiği şeklinde yorumlanmaktadır. Rejyonel anestezinin turnike ağrısını gidermesinin total diz artroplastisi ameliyatı sonrasında hiperkoagülabilitede bir azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (18). Diz artroplastisi ameliyatı için epidural anestezi uygulanan vakalarda cerrahiye takip eden süreçte proksimal tromboz insidansının önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (15).

Bazı çalışmalarda diz artroplastisi cerrahisi uygulanan nöroaksiyel anestezinin genel anesteziye üstünlüğünü gösterememiştir. Örneğin Anderson ve ark. Diz artroplastisi geçiren 262 ileri yaş hastada uzun dönemde kognitif fonksiyonlar ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından epidural ve genel anestezi arasında fark olmadığını ortaya koymuşlardır (19). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde komplikasyonlar açısından rejyonel anestezinin genel anesteziye üstünlüğü gösterilemedi.

Hipotansif epidural anestezi tekniğinin ortopedik prosedürlerde kan kaybını azaltarak perioperatif kan transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (20,21). Operasyon sahasında kanamanın az olması operasyon süresini kısaltır ve dolaylı olarak kısa operasyon süresi derin ven trombozu gelişme riskini azaltır. (22).

Hipotansif epidural anestezi tekniğinde amaç ameliyat boyunca ortalama arter basıncının 50-60 mmHg arasında tutulmasıdır. Epidural anestezi ile oluşan sempatik blokaj ve kardiyak akseleratör liflerin bloğu sistemik vasküler rezistansı düşürür ve kontrolsüz olursa şiddetli hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak outputta düşüğe neden olabilir (23). Norepinefrin ya da fenilefrin gibi vazopressorlerin infüzyonu ile 50-60 mmHg arasında ortalama arter basıncı sürdürülebilir.

5. SONUÇ

Diz artroplastisi operasyonu geçiren 247 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle yaptığımız çalışmada; benzer yaş grupları ve yandaş hastalıklara sahip hastalarda rejyonel anestezi uygulamaları ve genel anestezi uygulamaları arasında peroperatif morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik. Bu konuda daha kapsamlı meta analizlere ve çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

Greimel F, Maderbacher G, Zeman F, Grifka J, Meissner W, Benditz A. No Clinical Difference Comparing General, Regional, and Combination Anesthesia in Hip Arthroplasty: A Multicenter Cohort-Study Regarding Perioperative Pain Management and Patient Satisfaction. *J Arthroplasty*. 2017 Nov;32(11):3429-3433. doi: 10.1016/j.arth.2017.05.038. Epub 2017 May 26. PMID: 28641966.

Kopp SL, Børglum J, Buvanendran A, Horlocker TT, Ilfeld BM, Memtsoudis SG, Neal JM, Rawal N, Wegener JT. Anesthesia and Analgesia Practice Pathway Options for Total Knee Arthroplasty: An Evidence-Based Review by the American and European Societies of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 Nov/Dec;42(6):683-697. doi: 10.1097/AAP.0000000000000673. PMID: 29053504.

Wilson JM, Farley KX, Erens GA, Guild GN 3rd. General vs Spinal Anesthesia for Revision Total Knee Arthroplasty: Do Complication Rates Differ? *J Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7):1417-1422. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.048. Epub 2019 Mar 28. PMID: 31005435.

Donauer K, Bomberg H, Wagenpfeil S, Volk T, Meissner W, Wolf A. Regional vs. General Anesthesia for Total Knee and Hip Replacement: An Analysis of Postoperative Pain Perception from the International PAIN OUT Registry. *Pain Pract*. 2018 Nov;18(8):1036-1047. doi: 10.1111/papr.12708. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29758587.

Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, Stundner O, Liu SS, Banerjee S, Mazumdar M, Sharrock NE. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology*. 2013 May;118(5):1046-58. doi: 10.1097/ALN.0b013e318286061d. Erratum in: *Anesthesiology*. 2016 Sep;125(3):610. PMID: 23612126; PMCID: PMC3956038.

McIsaac DI, Wijesundera DN, Huang A, Bryson GL, van Walraven C. Association of Hospital-level Neuraxial Anesthesia Use for Hip Fracture Surgery with Outcomes: A Population-based Cohort Study. *Anesthesiology*. 2018 Mar;128(3):480-491. doi: 10.1097/ALN.0000000000001899. Erratum in: *Anesthesiology*. 2018 May;128(5):1049. PMID: 28968275.

Nakamura M, Kamei M, Bito S, Migita K, Miyata S, Kumagai K, Abe I, Nakagawa Y, Nakayama Y, Saito M, Tanaka T, Motokawa S. Spinal anesthesia increases the risk of venous thromboembolism in total arthroplasty: Secondary analysis of a J-PSVT cohort study on anesthesia. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(18):e6748. doi: 10.1097/MD.0000000000006748. PMID: 28471968; PMCID: PMC5419914.

Warren J, Sundaram K, Anis H, Kamath AF, Mont MA, Higuera CA, Piuze NS. Spinal Anesthesia Is Associated With Decreased Complications After Total Knee and Hip Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 Mar 1;28(5):e213-e221. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00156. PMID: 31478916

Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, Nurok M, Stundner O, Pastores SM, Mazumdar M. Utilization of critical care services among patients undergoing total hip and knee arthroplasty: epidemiology and risk factors. *Anesthesiology*. 2012 Jul;117(1):107-16. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825afd36. PMID: 22634871; PMCID: PMC3662478.

Labraca NS, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Arroyo-Morales M, Sánchez-Joya Mdel M, Moreno-Lorenzo C. Benefits of starting rehabilitation within 24 hours of primary total knee arthroplasty: randomized clinical trial. *Clin Rehabil*. 2011 Jun;25(6):557-66. doi: 10.1177/0269215510393759. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382863.

Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000 Dec 16;321(7275):1493. doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493. PMID: 11118174; PMCID: PMC27550.

Van Waesberghe J, Stevanovic A, Rossaint R, Coburn M. General vs. neuraxial anaesthesia in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2017 Jun 28;17(1):87. doi: 10.1186/s12871-017-0380-9. PMID: 28659127; PMCID: PMC5490182.

Sharrock NE, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati EA. The John Charnley Award. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1995 Oct;(319):16-27. PMID: 7554626.

Modig J, Borg T, Karlström G, Maripuu E, Sahlstedt B. Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg*. 1983 Feb;62(2):174-80. PMID: 6829920.

Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, Urquhart B, Insall JN, Scuderi G. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Apr;73(4):502-6. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am* 1991 Jul;73(6):952. PMID: 2013588.

Kahn RL, Marino V, Urquhart B, Sharrock NE. Hemodynamic changes associated with tourniquet use under epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Reg Anesth*. 1992 Jul-Aug;17(4):228-32. PMID: 1515391.

Valli H, Rosenberg PH. Effects of three anaesthesia methods on haemodynamic responses connected with the use of thigh tourniquet in orthopaedic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985 Jan;29(1):142-7. doi: 10.1111/j.1399-6576.1985.tb02175.x. PMID: 3976320.

Kohro S, Yamakage M, Arakawa J, Kotaki M, Omote T, Namiki A. Surgical/tourniquet pain accelerates blood coagulability but not fibrinolysis. *Br J Anaesth*. 1998 Apr;80(4):460-3. doi: 10.1093/bja/80.4.460. PMID: 9640150.

Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, Charlson ME. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA*. 1995 Jul 5;274(1):44-50. PMID: 7791257.

Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review. *Acta Orthop Scand*. 1996 Feb;67(1):91-107. doi: 10.3109/17453679608995620. PMID: 8615115.

Planès A, Vochelle N, Fagola M, Feret J, Bellaud M. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. The effect of low-molecular-weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 May;73(3):418-22. doi: 10.1302/0301-620X.73B3.1670442. PMID: 1670442.

Sharrock NE, Ranawat CS, Urquhart B, Peterson M. Factors influencing deep vein thrombosis following total hip arthroplasty under epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1993 Apr;76(4):765-71. doi: 10.1213/00000539-199304000-00014. PMID: 8466014.

Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B. Hemodynamic response to low-dose epinephrine infusion during hypotensive epidural anesthesia for total hip replacement. *Reg Anesth*. 1990 Nov-Dec;15(6):295-9. PMID: 2291884.

Presentation ID/Sunum No= 57

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Malin ve Atipik Meninjomlar

Exp. Dr. Ahmet Günaydın¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara

Giriş:

Menenjiomlar, araknoid kap hücrelerinden kaynaklanan tümörler olup orta-ileri yaşlarda, kadınlarda sık görülen, büyük çoğunluğu benign karakterli ekstraaksiyel yerleşimli tümörlerdir.

Tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık %20'ni oluştururlar. %90 oranında benign, %6 oranında atipik, %2 oranında malign tümörlerdir. Çoğunlukla iyi huylu olmalarına rağmen atipik ve malign olanlar nüks sıklığı ve karakterleri nedeni ile ölümcül olabilmektedirler.

WHO menenjiomlarını üç temel gruba ayırmıştır .

- 1- Menenjioma
- 2- Atipik tip
- 3- Anaplastik tip .

Histopatolojik analizde kullanılan markırlar epitelyumyal membran antijeni, vimentin, laminin, fibronektin, karsinoembriyjenik antijen, S-100 ve keratindir.

Literatürde menenjiomların en sık karşılan histolojik tipinin **meningotelyomatöz tip** olduğu bildirilmiştir. İkinci sıklıkta ise **transizyonel tipin** tespit edildiği bildirilmiştir.

WHO SINIFLAMASI:

1- MENENJİOMA:

- meningotelyal
- transizyonel
- fibröz
- psammomatöz
- angiomatöz
- mikrokistik
- sekretuar
- clear cell
- kordoid

- lenfoplasmositten zengin
- metaplastik varyant (ksantomatöz, miksoid, osseoz, kartilojenöz)

2- ATİPİK.

3- ANAPLASTİK.

Yöntem:

Bu çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH' de yapılmıştır. Beyin cerrahi kliniğinde opere edilen 262 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Atipik ve malign meningiomların klinik özellikleri, histopatolojileri ve tedavi ilkeleri incelenmiş, benign meningiomlardan farklılıkları vurgulanmıştır.

Bulgular:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde Ocak 1992 ile Kasım 2000 tarihleri arasında opere edilen meningiom olgularının (262 hasta;174K/ 88E) klinik izlem ve histopatolojik değerlendirmeleri yapılmıştır.

Bilgiler hasta kayıtlarından, bilgisayarlı beyin tomografi (BT) görüntülerinden, manyetik rezonans görüntülerinden (MRI) , hasta epikrizlerinden ve biyopsi patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Toplanan bilgilere yaş, cinsiyet, şikayet, nörolojik bulgular, lokalizasyonu, komplikasyonlar, postoperatif radyolojik ve nörolojik bulgular eklenmiştir.

Menengioma tanısı konulan hastalarda:

Tanı metotlarının gelişmesi ile kitlelerin erken tanınmaları ve özellikle benign olanlarında tam tedavi şansı mevcuttur.

Menengioma tedavisinde karar hastanın yaşı , risk faktörleri, nörolojik bulguları, tümör büyüklüğü ve semptomlara bağlıdır.

Hasta sayısı: 262 hasta

174 kadın

88 erkek

Patolojilerine göre:

49 malign menengioma

213 benign menengioma

19 malign menengioma

30 atipik menangioma

Hastaların izlemleri :

Birinci cerrahiye takiben 12-48 aylık izlem süresince; **10** olguda nüks gözlenmiş olup, nüks görülen vakaların **6'sı** malign (%60), **4'ü** atipik (%40) histopatolojik tanıya sahiptir. Birinci cerrahi sonrası izlemede nüks saptanan hastalarda ikinci cerrahi işlem yapılmıştır. İkinci cerrahi sonrası ise; bu 10 olgunun 6'sında tekrar nüks görülmüştür.

Tümörü kısmi ve tama yakın çıkarılan 10 olguya ve birinci cerrahiden sonra tümörü nüks eden 4 olguya **radyoterapi** verilmiştir.

Bu olguların izlemlerinde, rezidü bırakılan kitlede büyüme saptanmamıştır.

8 yıllık izlem süresince toplam 3 hasta (%6,1) kaybedilmiştir.

Sonuç:

Malign ve atipik meningiomlar klinikte en sık nüks ile karşımıza çıkarlar.

Meningiomalarda nüks için en önemli faktörler lezyonun yerleşim yeri , cerrahi rezeksiyon ve histopatolojik yapıdır.

Bunlardan en önemlisi histopatolojik yapıdır.

Cerrahi sonrası hasta takiplerinde mutlaka klinik muayene, insizyon yeri muayenesi önemlidir.

Ancak patoloji sonuçlarında ilgili doktor tarafından mutlaka görülmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu nedenle ; Hasta takiplerinin cerrahi ekip, patoloji ekibi ve gerekirse radyasyon onkolojisi tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Menengiomer iyi huylu intrakranial tümörler olmasına rağmen; Atipik ve malign karakterli olanları da vardır. Atipik ve malign karakterli menengiomer sıklıkla ölümcül nüklere yol açmaktadır.

Bu nedenle; Cerrahi sonrası taburcu edilen hastaların yakın takibi gerekmektedir. Özellikle atipik ve malign menengiomer vakalarının histopatoloji sonuçları ile birlikte multidisipliner bir yaklaşım ile cerrahi ekip, patoloji ekibi ve radyasyon onkolojisi ekibi ile koordineli olarak takibi esas olmalıdır.

Kaynaklar:

- 1- Meningioma. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Aug;67(2):153-71.
- 2- 2- An overview of meningiomas. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. Future Oncol. 2018 Sep;14(21):2161-2177.
- 3- 3- Meningioma. Goldsmith B, McDermott MW. Neurosurg Clin N Am. 2006 Apr;17(2):111-20
- 4- 4- Efficacy of adjuvant radiotherapy for atypical and anaplastic meningioma. Zhu H, Bi WL, Aizer A, Hua L, Tian M, Den J, Tang H, Chen H, Wang Y, Mao Y, Dunn IF, Xie Q, Gong Y. Cancer Med. 2019 Jan;8(1):13-20.
- 5- 5- Modern meningioma imaging techniques. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. J Neurooncol. 2010 Sep;99(3):333-40.
- 6- 6- Meningioma. Classification and grading]. Niedermayer I, Kolles H, Henn W, Zang KD, Steudel WI, Feiden W. Pathologe. 1997 Sep;18(5):353-8.
- 7- 7- Meningiomas: Overview and New Directions in Therapy. Wang N, Osswald M. Semin Neurol. 2018 Feb;38(1):112-120.
- 8- 8- The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningioma: A systematic review with meta-analysis. Liu N, Song SY, Jiang JB, Wang TJ, Yan CX. Medicine (Baltimore). 2020 Feb;99(9):e18644.
- 9- 9- Meningiomas. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Lancet. 2004 May 8;363(9420):1535-43.
- 10- Meningiomerin Biyolojisi. Nezih OKTAR türk nöroşirürji dergisi 2011 cilt 21ş sayı 2 79-83.

Presentation ID/Sunum No= 58

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kastamonu Bölgesinde Acil Servise Yılan Isırması Tanısı ile Başvuran Hastalarda Isırmanın Gerçekleştiği Bölge ve Antivenom Kullanımının İlişkisi

Asst. Prof. Dr. Miraç Koç¹, Uzm. Dr. Özgür ÖNEN¹, Uzm. Dr. Okyanus Necdet AYKAN¹,
Prof. Dr. Fatma Mutlu KUKUL GÜVEN¹

¹Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi

Abstract

Background/aim: Snake bites are rarely encountered and often neglected, but extremely fatal injuries. The most critical decision in the treatment of snake bites is the use of antivenom. Materials and methods: A total of 50 patients with snake bites who presented to the emergency department of Kastamonu Public Hospital between 2013 and 2020 were examined. Patients were classified according to whether antivenom was given or not and the locations where the snake bite occurred. Results: It was observed that 14 (28%) of 50 patients who presented with snake bites were administered antivenom. Antivenom was given to all (100%) patients who presented from Doğanyurt, Bozkurt and Taşköprü districts and half (50%) of the patients who presented from Azdavay and Şenpazar. Conclusion: Venomous snakes are seen in Kastamonu and surrounding districts. This study was conducted to determine the locations where the most antivenom-requiring snake bites occur.

Keywords: Kastamonu, Snake, Antivenom

1. Giriş

Yılan ısırıkları 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) İhmal Edilen Tropikal Hastalıklar (NTD) listesinde yeniden gündeme getirildi[1]. Yılan ısırıklarının yıllık hastalık ve ölüm oranı NTD'lerin üst sıralarında yer almıştır[2]. 2019 yılında WHO tarafından bu hastalığın önlenmesi ve kontrolü için çalışma başlatıldı[3]. Bu ilgi yılan ısırıklarına dikkat çekmek ve bu konuda çalışmaların artması için uyarıcı olmuştur. Yılan ısırıkları tüm dünyada yılda tahmini 5 milyon kişiyi etkilemektedir. Yılda 81000 ile 138000 arasında kişi bu hastalıktan ölmekte ve bunun yaklaşık üç katı kişi kalıcı fiziksel ve psikolojik sekillere sahip olmaktadır[4].

Dünyada kabaca 3.000 yılan türü bulunur. Bunların sadece % 15 kadarının insanlar için tehlikeli olduğu kabul edilir[5,6]. Türkiye'de de 40 tür yılan bulunduğu bilinmektedir. En sık Viperidae grubu yılanlarla karşılaşmaktadır. Bu gruptaki yılanların ciddi sistemik ve doku zedelenmesi oluşturacak zehirleri vardır, zehir genellikle hematotoksik, nadiren de nörotoksik etki gösterir[7]. Yılan zehri, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi sistemik zehirlenmeye ya da doku nekrozu etkisiyle ekstremitelerde kayıplara neden olabilir[6,8].

Yılan ısırığı zehirlenmesinin sistemik etkilerini önlemek için tek etkili spesifik panzehirdir antivenomdur[9]. Antivenom, at, koyun veya başka evcilleştirilmiş hayvanlardan zehirle hiperimmünize

edilerek elde edilen konsantre immünglobünleri içerir. Çok değerlikli (polispesifik) antivenomlar, belirli bir bölgede tıbbi açıdan en çok görülen ve en zehirli yılan türlerinin zehirlerine karşı üretilir. Antivenomların, yılan zehirlerinin hemotoksik ve nörotoksik etkilerini engellediği ve sistemik etkilerini önlediği kanıtlanmıştır. [9,10,11,12]. Yılan ısırıklarının tedavisinde en önemli klinik karar antivenom verilip verilmeyeceğidir.

Biz de bu çalışmada Kastamonu ve çevresinde görülen yılan ısırması vakalarında antivenom kullanılma durumlarına göre zehirlenme potansiyeli yüksek olan yılanların en çok hangi bölgede görüldüğünü belirlemeye çalıştık.

2. Gereç ve yöntem

Çalışmaya Kastamonu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 24.12.2020 tarih ve 2020-KAEK-143-14.01 sayılı onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmamız retrospektif olarak yapıldı. Çalışmamıza Ocak 2013 – Aralık 2020 yılları arasında Kastamonu Devlet Hastanesi Acil Servisine yılan ısırması şikayeti ile başvuran 50 hasta dahil edildi. Hastaların dosya kayıtları incelenerek hastanede ne kadar süre kaldığı, antivenom verilip verilmediği, ısırığın hangi extremiteden olduğu, servis ya da yoğun bakım yatışı yapıp yapılmadığına bakıldı. Hastane kayıt sisteminden telefon numaralarına ulaşılarak hastalar arandı ve hastaların onamları alındıktan sonra yılan ısırması olayının geçtiği yer (ilçe, köy) öğrenildi.

3. Bulgular

Çalışmamızda Ocak 2013 - Aralık 2020 tarihleri arasında yılan ısırığı nedeniyle başvuran toplam 50 olgunun 29'u (%58) kadın, 21'i (%42) erkek idi. Yaş ortalaması 46,82 yıl olarak saptandı. Hastalarımızın 5 tanesi 18 yaş altı (%10), 45 tanesi 18 yaş üstü (%90) olduğu görüldü. 11 hastamızda (%22) sistemik bulgu gözlenirken, 39 hastamızda (%78) sadece lokal bulgular olduğu saptandı.

Çalışmamızda hastaların ısırılan bölgelere göre alt ekstremiten ve üst ekstremiten olarak sınıflandırılması yapıldı, hastaların % 52 (n=26) 'sinin alt ekstremitesinden, %48 'inin (n=24) üst ekstremitesinden ısırılmış olduğu görüldü.

Hastaların toplam hastanede kalış süreleri açısından bakıldığında 23 hastanın(%46) 8 saat, 19 hastanın (%38) 24 saat ve 8 hastanın (%16) da 48 saat takip edildiği saptandı. Bu hastalardan 7 olgunun(%14) yoğun bakım yatışı yapıldığı, 12 olgunun(%24) serviste takip edildiği ve 31 olgunun (%62) da acil serviste takip ve tedavisinin tamamlandığı tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların 36'sının (% 72) antivenom tedavisi almadığı, 14'ünün (%28) antivenom tedavisi almış olduğu izlendi(Tablo 1).

Hastalarımız, yılan ısırıklarının gerçekleştiği bölgelere göre değerlendirildiğinde toplam 14 bölgeden hasta başvurusu olduğu tespit edildi. Bu bölgelerin Kastamonu merkez ve 13 ilçe olduğu saptandı. Kastamonu ilinin toplam 19 ilçesi bulunmaktadır. Ele alınan 50 hasta içinde 6 ilçeden hasta başvurusunun olmadığı görüldü. Yılan ısırıklarının görüldüğü yerler; Kastamonu merkez (12 hasta), Azdavay (6 hasta), Daday (5 hasta), Araç (4 hasta), Küre (4 hasta), Şenpazar (4 hasta), Devrekani (3 hasta), Bozkurt (2 hasta), Cide (2 hasta), Çatalzeytin (2 hasta), İhsangazi (2 hasta), Pınarbaşı (2 hasta), Doğanıyurt (1 hasta) ve Taşköprü (1 hasta) olarak öğrenildi.

Antivenom verilme açısından ilçelerden gelen hastalar değerlendirildiğinde; 3 hastanın Azdavay'dan, 2 hastanın Kastamonu merkez'den, 2 hastanın Bozkurt'tan, 2 hastanın Daday'dan, 2 hastanın Şenpazar'dan, 1 hastanın Küre'den, 1 hastanın Doğanıyurt'tan ve 1 hastanın da Taşköprü'den acil servise başvurduğu tespit edildi(Tablo 2).

4. Tartışma

Yılan ısırıkları, yaz aylarında karşılaşılan nadir hastalıklardan biridir. Biz de çalışmamızda Kastamonu ve çevresinde 2013 – 2020 yılları arasında görülen 50 yılan ısırığı olgusunu antivenom verilme kriterine göre değerlendirmeye çalıştık.

Acil servise yılan ısırması şikayetiyle başvuran hastalar monitörize şekilde takip edilmeli, oksijen ve sıvı tedavisine başlanmalıdır. Yara yeri temizlenmeli, ısırılan ekstremiten yüksekte tutulmalı ve

mobilizasyonu engellenmelidir. Ekstremitelerde bulunan takılar çıkarılmalı, tetanoz profilaksisi yapılmalıdır. Antibiyotik rutin önerilmemekle beraber akla gelmeli ve gerekiyorsa erken dönemde antivenom tedavisine başlanmalıdır[13-17].

Çalışmamızda, Kastamonu Merkez dışında ilçelerden başvuran hastaların ilk müdahaleleri, tetanoz profilaksisi, yara bakımı ve antivenom tedavileri ilçe hastanelerinde uygulanarak sevkedilmiştir.

Antivenomlar üretimlerinde kullanılan birkaç türe ait zehirlere karşı spesifik şekilde üretilirler. Yılan ısırması durumlarında yılanın tanınması ve ona göre antivenom kullanılması gerekmektedir. Antivenomların üretimleri çok maliyetli, nakliye ve depolamaları zordur[18]. Yılan ısırıklarının az bir kısmı antivenom kullanımına ihtiyaç duyarlar, bu yüzden antivenom verme kriterlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Antivenom Tedavisinin Endikasyonları

A. Sistemik Zehirlenme Bulguları

- 1- Hemorajik bozukluk: Spontan sistemik kanama, koagulopati
- 2- Kardiyovasküler bozukluklar: Şok, hipotansiyon, akciğer ödemi, elektrokardiyografik bozukluklar
- 3- Yaygın kas yıkımına bağlı oluşan akut böbrek yetmezliği, kreatinin fosfokinaz yüksekliği.
- 4- Ciddi sistemik semptomlar (Hipoksi, metabolik asidoz vb.)
- 5- Nedeni gösterilemeyen şuur bozukluğu, nörolojik tutulum

B. Şiddetli Doku Zedelenme Bulguları

Isırılan ekstremitelerde ciddi ödem (Yaklaşık ekstremitenin yarısını tutan) zedelenme, nekroz, hemorajik büller[19].

Yılan ısırması vakalarında hastanın tedavisini yönetmek ve takibini kolaylaştırmak amacıyla klinik evreleme sistemi geliştirilmiştir (Tablo 3). Bu evrelendirme sayesinde hastalara gereksiz yere antivenom verilmesinden ve antivenoma bağlı oluşabilecek komplikasyonlardan korunulur[19].

Antivenom tedavisi, alerji ve anaflaktik reaksiyon riskinden dolayı rutin olarak önerilmemekle birlikte, sistemik zehirlenme veya ağır lokal doku reaksiyonu olan hastalarda yapılmalıdır. Antivenom yapılmadan önce deri testi ile duyarlılık değerlendirilebilir, ayrıca bu tedavi sırasında antihistaminik, kortikosteroid ve adrenalin kolay ulaşılabilir olmalıdır.

Yılan antivenomu (PoliseratTM, Vetal Serum, Adıyaman) ülkemizde ilk kez 2014 yılında[20], Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından dağıtımı yapılan PolivalanTM yılan antivenomu (5ml) da 2019 yılında üretilmeye başlanmıştır. Her iki antivenomda da ülkemizde en fazla bulunan *Viperidea* grubundan *V. ammodytes*, *V. xanthina*, *V. Lebetina* türlerine karşı immünglobülin bulunmaktadır[21].

Zehirli yılan ısırması vakalarında ana tedavi seçeneği antivenomdur[23]. Lokal veya sistemik bulguları ilerleyen hastalara antivenom tedavisi uygulanmalıdır. Literatürdeki yayınlarda antivenom kullanma oranı % 16-80 arasında değişmektedir[24 -25]. Doğu Karadeniz Bölgesinde yapılan bir çalışmada antivenom kullanma oranının %25,9 olduğu rapor edilmiştir[26]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak antivenom kullanma oranının %28 olduğu görülmüştür.

Sistemik tutulum ve tedavinin gecikmesinden kaynaklanan komplikasyonlar veya yanlış uygulamalar ölüme sebep olabilir[27]. Bizim çalışmamızda antivenom uygulanmayan hastaların hepsi de herhangi bir komplikasyon gözlenmeden taburcu edilmişlerdir. Bu da hastaların yeterli tedaviyi aldıklarını göstermektedir.

Antivenom alan hastalarımızın hemen hepsi servis ya da yoğun bakımda en az 24 saat izlenmiştir. Sadece 1 hasta acil serviste takip edilerek taburcu edilmiş ancak o da yine 24 saat gözlenmiştir. Bu sonuçlarla hastanemizde ve ilçe hastanelerimizde gereksiz yere antivenom verme eğiliminin az olduğu sonucuna varılabilir.

Antivenom verilen hastaların hangi evrede oldukları ile ilgili yeterince bilgiye ulaşamadık. Ancak takip süreleri göz önüne alındığında bu hastaların evre 2- 3 yılan ısırığı bulgularına sahip oldukları tahmin edilmektedir.

Kastamonuda yaptığımız çalışmada ısırın yılanların hangi türlere ait olduğu ile ilgili bir veri elde edemedik. İlimizde en çok hangi yılanların görüldüğü ile ilgili de herhangi bir literatür verisi bulunamadı. Ancak ilimizin bulunduğu Batı Karadeniz bölgesinde de en çok viperidea grubu yılanların görüldüğü bilinmektedir.

En çok hasta başvurusu 12 hasta ile Kastamonu merkezden olmuştur. Ancak bu hastaların sadece 2'sine antivenom verildiği görüldü.

Doğanyurt , Bozkurt ve Taşköprü ilçelerinden başvuran hastaların hepsine(%100), Azdavay ve Şenpazar'dan başvuran hastaların da yarısına(%50) antivenom verilmiş olduğu izlendi. Bu bölgelerden gelen hastaları ısırın yılanların daha zehirli tipte yılanlar olabileceği kanısına vardık.

Araç, Cide, Çatalzeytin, Devrekani, İhsangazi ve Pınarbaşı ilçelerinden yılan ısırmasıyla başvuran hastaların hiçbirine antivenom tedavisi verilmemiş. Ancak yine de sonuçlar bu bölgelerde bulunan yılanların zehirsiz olduğu anlamına gelmemektedir. O bölgelerde görülen tüm yılan ısırıklarının hastanemize başvurmamış olduğu düşünülebilir fakat imkanlar göz önüne alındığında bölgelerdeki hastanelerin hasta takip kapasiteleri sınırlı olduğundan durumu ciddi olan hastaların muhakkak merkezdeki hastaneye sevkini yapıldığı bilinmektedir.

Bu çalışma hem ihmal edilen bir hastalık olan yılan ısırıklarına yeniden dikkat çekmek, hem de Kastamonu ve çevresinde de zehirli yılanlarla karşılaşılabilirliğini göstermek için planlandı. İdeal antivenom üretimi yılan türüne has olması gerektiğinden bu bölgede görülen zehirli yılan türleri ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Chippaux J-P. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis 2017;23:38.
2. Williams D, Gutiérrez JM, Harrison R, et al. The global snake bite initiative: an antidote for snake bite. Lancet 2010;375:89–91.
3. WHO. Snakebite Envenoming- a strategy for prevention and control, 2019. Available: <https://www.who.int/snakebites/resources/9789241515641/en/> [Accessed 22 Oct 2019].
4. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, et al. Snakebite envenoming. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17079.
5. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. PLoS Med. 2008;5:e218.
6. Russell FE. When a snake strikes. Emerg Med. 1990;22(12):33–43.
7. Kuru M. Omurgalı Hayvanlar, 5. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 1999.
8. Mackessy SP. Biochemistry and pharmacology of colubrid snake venoms. Journal of Toxicology-Toxin Reviews. 2002;21(1):43-83.
9. World Health Organization. Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins. WHO http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/en (2010).
10. Warrell, D. A. in Venomous Reptiles of the Western Hemisphere (eds Campbell, J. R. & Lamar, W. W.) 709–761 (Cornell Univ. Press, 2004).
11. WHO Regional Office for Africa. Guidelines for the prevention and clinical management of snakebite in Africa. WHO <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17810en/s17810en.pdf> (2010).
12. WHO Regional Office for South-East Asia. Guidelines for the management of snakebites. WHO http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B5255.pdf?ua=1 (2016).
13. Ertem K, Esenkaya I, Kaygusuz MA, Turan C. Our clinical experience in the treatment of snakebites. Acta Ortop Travmatol. 2005; 39:54-.

14. Uğurtaş İH. Türkiye’de yaşayan zehirli yılanlar, ısırık ve sokmalar. Klinik toksikoloji Derneği 10. Toplantısı Kitabı:5-10. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi. 2004.
15. Clarck RF. Snakebite. In Poisoning and Drug Overdose, 4th ed (Ed KR Olson):343-5. NewYork, McGraw Hill, 2004.
16. Warrell DA. Treatment of snakebite in the Asia Pasific: a personal view. In Snake of Medical Importance Singapore Venom, (Eds P Gopalaksishnakone, LM Chou):641-70. Singapore, University of Singapore, 1990.
17. Hall EL. Role of surgical intervention in the management of crotaline snake envenomation. Ann Emery Med. 2001; 37:175-80.
18. Habib, A. G. & Warrell, D. A. Antivenom therapy of carpet viper (*Echis ocellatus*) envenoming: effectiveness and strategies for delivery in West Africa. *Toxicon* 69, 82–89 (2013).
19. Açıklan A. Yılan ısırıklarında düşük doz antivenom tedavisinin etkinliği ve sistemik tümör nekrozis faktör- α salınımının mortalite ve morbidite ile olan ilişkisi (uzmanlık Tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004.
20. Gümüştekin M, Sarıçoban B, Gürkan MA. Antivenomlar ve uygulama ilkeleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;34:73-83.
21. Product information of Polisera Vial Containing Injectable Solution against snakebites. 10.05.2020. <http://www.vetals serum.com.tr/panel/images/dosyalar/poliserakub.pdf>. Access date 10.05.2020..
22. Şahan M, Taşın V, Karakuş A, et al. Evaluation of patients with snakebite who presented to the emergency department: 132 cases. *Turkish Journal of Trauma&Emergency Surgery* 2016;22(4):333-7.
23. Satar S, Karcioğlu O, Sebe A. An usual localization of snakebite antiven- in Treated without: a case report. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2005;72:116-9.
24. Bulut M, Eren Ş, Özdemir F, Koksall O, Durmuş O, Esen M, et al. Snakebite cases admitted to Uludag University Faculty of Medicine Emergency Department and current management of snake bite. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009;8:31-4.6.
25. Moreno E, Queiroz-Andrade M, Lira-da-Silva RM, Tavares-Neto J. Clinical and epidemiological characteristics of snakebites in Rio Branco, Acre. [Article in Portuguese] *Rev Soc Bras MedTrop* 2005;38:15-21.
26. Unlu et al. Retrospective Evaluation of Snake Bites in Eastern Black Sea Region *Eurasian J Tox.* 2020; 2 (2):40-43
27. Söker M, Haspolat K. Turkey’s southeastern Anatolia region of snake bite in children: 52 cases due. *Gulhane Medical Journal* 1999; 41(3): 331-337

Tablo 1: Antivenom verilme durumuna göre hasta sınıflamaları					
		ANTİVENOM			
		Aldı		Almadı	
Cinsiyet	Kadın	6	%42,85	23	%63,88
	Erkek	8	%57,14	13	%36,11
Yatış	Acil	1	%7,14	30	%83,33
	Servis	7	%50	5	%13,88
	Yoğun bakım	6	%42,85	1	%2,77
Takip süresi	8 saat	0	%0	23	%63,88
	24 saat	7	%50	12	%33,33
	48 saat<	7	%50	1	%2,77
Extremite	Alt	8	%57,14	18	%50
	Üst	6	%42,85	18	%50
Bulgu	Lokal	3	%21,42	36	%100
	Sistemik	11	%78,57	0	%0
Yaş	18 yaş altı	2	%14,28	3	%8,33
	18 yaş üstü	12	%85,71	33	%91,66
Toplam		14	%28	36	%72

Tablo 2: Başvuru yerlerine göre antivenom kullanım durumu					
İLÇELER	TOPLAM HASTA	ANTİVENOM			
		ALDI		ALMADI	
MERKEZ	12	2	%16,66	10	%83,33
AZDAVAY	6	3	%50	3	%50
ARAÇ	4	0	%0	4	%100
BOZKURT	2	2	%100	0	%0
CİDE	2	0	%0	2	%100
ÇATALZEYTİN	2	0	%0	0	%100
DADAY	5	2	%40	3	%60
DEVREKANİ	3	0	%0	3	%100
DOĞANYURT	1	1	%100	0	%0
İHSANGAZİ	2	0	%0	2	%100
KÜRE	4	1	%25	3	%75
PINARBAŞI	2	0	%0	2	%100
ŞENPAZAR	4	2	%50	2	%50
TAŞKÖPRÜ	1	1	%100	0	%0

Tablo 3. Yılan ısırıklarında klinik evreleme, antivenom kullanımı ve takip aşamaları [22]

Zehirlenme derecesi	Klinik	Antivenom kullanımı	Takip
Zehirlenme yok EVRE 0	Diş izi görülebilir ısırıktan sonra yerel ya da sistemik zehirlenme bulgusu yoktur.	Kullanılmaz	8 saat gözlemlenildikten sonra taburcu edilebilir
Hafif zehirlenme EVRE 1	Hafif doku şişliği, hafif ekimoz, sistemik bulgu yok, normal laboratuvar bulguları (Trombosit sayısı normal), Sistolik kan basıncı > 90 mmHg	Kullanılmaz	12 saat gözlemlenildikten sonra taburcu edilebilir
Orta şiddette zehirlenme EVRE 2	Artış gösteren şişlik, o bölgede ağrı, ekimoz, protrombin zamanı (PT) ve "International Normalized Ratio" (INR) uzamış, Trombosit değeri < 80.000, Sistolik kan basıncı > 90 mmHg	Zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 2 vial antivenom önerilir.	Mutlaka monitorize edilebileceği bir bölümde izlenmelidir.
Şiddetli zehirlenme EVRE 3	İlerleyici şişlik, o bölgede ağrı, bül, nekroz gözlenir. PT uzamış, Trombosit değeri < 80.000, Sistolik kan basıncı < 80 mmHg, Ciddi sistemik semptomlar, koagülopati (Burun, mide vb. kanama	Zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 4 vial ve üzeri antivenom önerilir.	Yoğun bakımda izlenmelidir.

Presentation ID/Sunum No= 70

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Osteosarkomların Tedavisindeki Değişimler ve Klinik Yansımaları

Umut Bektaş

*Doktor Öğretim Üyesi, Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Medicana International Ankara Hastanesi*

Özet

Giriş: Osteosarkomlar, kemiğin primer malign tümörleri içinde % 20 oranıyla en sık görülenidir. Tüm iskelet sistemi maligniteleri içinde ise myelomalar ve metastazlardan sonra üçüncü sırayı alırlar. 1970’li yılların başına kadar tedavide yalnızca amputasyon ve Radyoterapi (RT) uygulanırken, prognozu kötü ve sağ kalım oranları düşüktü. 1990 lı yılların başlarına kadar, kemoterapi (KT) ajanlarının ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile prognoz ve sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüş ve rekonstrüktif girişimler ön plana çıkmaya başlamıştır. Günümüzde ise modern cerrahi teknikleri ile kemik ve yumuşak doku rekonstrüksiyonlarının çok daha iyi hale gelmesine bağlı olarak her açıdan çok tatminkar sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Amaç: Yaklaşık 26 yıl önce yaptığım tezime konu olan osteosarkomların tedavisindeki gelişim ve değişimleri karşılaştırarak, hastalığın seyrinin, yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin ne oranda etkilendiğini belirlemek bu yazının amacı olmuştur. Yöntem: Mart 1986 ile Ocak 1995 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında osteosarkoma nedeniyle ameliyat edilen 73 hasta ortalama 22.75 ay takip edilmişlerdir. Cerrahi sınırlara göre 19 hastaya marjinal, 45 hastaya geniş ve 9 hastaya radikal rezeksiyon ya da amputasyon yapılmıştır. 41’ine (% 56,2) amputasyon ya da dezartikülasyon, 32’sine (% 43,8) ise ekstremitte koruyucu cerrahi ya da lokal cerrahi uygulanmıştır. Sonuçlar: Amputasyon yapılan hastalar, 22.4 ay takip edilmiş ve 16 (% 39) hasta hayatını kaybetmiştir. Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan grup ise 23.1 ay takip edilmiş ve 14 hasta (% 43) hayatını kaybetmiştir. Lokal nüks ilk grupta bir hastada (% 2,4), ikinci grupta ise 11 hastada (% 34) görülmüştür. İlk grupta akciğer metastazı, ameliyat sonrası ortalama 23.5 ayda 7 hastada (% 17), ikinci grupta ise ortalama 15,2 ayda yine 7 hastada (% 22) ortaya çıkmıştır. Sağ kalım oranları ise aylara göre şöyle olmuştur: 48 ay 6 hasta(%8,2), 42 ay 10 hasta (%13,7), 36 ay 12 hasta(%16,4), 30 ay 17 hasta (%23,7), 24 ay 25 hasta (%34,2), 18 aya 32 hasta (%43,8), 12 ay 53 hasta (%73,6) ve 6 ay 73 hasta (%100). Tartışma ve Sonuç: Osteosarkomların tedavisindeki amaç, KT ve RT desteği ile mümkün olduğunca ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi yöntemlerle en iyi fonksiyonel sonuçları elde ederek, hastanın yaşam kalitesini ve sağ kalım süresini artırmaktır. Amputasyon bir zamanlar çok fazla uygulanan cerrahi yöntemken, artık yerini ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi yöntemlere bırakmıştır. 1990’lı yılların başlarında uygulanan tedavi yöntemleri, önceki 20 yıldan oldukça iyi iken, günümüzde ulaşılan başarı düzeyi de bu dönemden çok daha ileri duruma gelmiştir. Özellikle KT ajanlarının değişmesi ve çeşitlenmesi, cerrahi tekniklerin ve becerinin daha da gelişmesi, yumuşak doku cerrahi tekniklerinin iyileşmesi ve standart hale gelmesi, biyolojik ve prostetik rekonstrüksiyon yöntemlerinin ve materyallerinin çok daha iyi hale gelmesi sayesinde bu olumlu değişim mümkün olmuştur.

Hastaların yaşam kalitesi artmış, sağ kalım süreleri çok uzamış ve komplikasyon oranları çok azalmıştır. Amputasyon ise neredeyse tarihi bir cerrahi tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Anahtar Sözcükler: Osteosarkoma, Amputasyon, Ekstremitte Koruyucu Cerrahi

Giriş

Osteosarkoma terimi ilk kez 1922 yılında James Ewing tarafından, kemikten köken alan herhangi bir tümöral lezyonu tanımlamak için kullanılmıştır (1,2,3,4). Daha sonraları ise iskelet sisteminden köken alan tüm sarkomaları tanımlamak için kullanılmıştır. Osteosarkomanın tanımını « direk olarak malign osteoid ya da immatür kemik oluşumuna yol açan, iğsi hücre stromalı malign kemik tümörü » şeklinde yapabiliriz (2,3,4,5,6).

OS, tüm yaşlarda görülebilir ama hızlı büyümenin en yoğun olduğu ikinci dekatta en çok görülür. % 75'i 12-25 yaş arasındadır. 60 yaş üstünde de ikinci bir pik olup bu da % 10 civarındadır. Bunlar genellikle sekonder OS lardır. OS ların % 90 ı primer OS lardır (Tablo I). Erkeklerde biraz daha fazla görülür (1.6 kat). Tübüler kemiklerin metafizer bölgesinde daha sık yerleşir. Femur distali, tibia proksimali ve sonrasında da humerus proksimalinde daha sık görülür. Her yıl, yaklaşık milyonda 3-4 oranında yeni olgu görülmektedir. Tanıda, direk grafi, BT, SPECT, MRI, anjiyografi ve sintigrafi gibi yöntemler kullanılır ve sonunda da biopsi yapılarak evrelendirmesi yapılır. Cerrahi evreleme, 1980 yılında Enneking'in tanımladığı sınıflamaya göre sıklıkla yapılmaktadır (Tablo II). OS tanısı konduğunda sıklıkla tümör Evre IIB olarak tespit edilmektedir. Enneking'e göre hem lokal hem de sistemik metastaz kötü prognoz olarak kabul edilmektedir.

1970li yıllara kadar, neoadjuvan ve adjuvant KT nin uygulanmadığı yıllarda, amputasyon cerrahisi ve RT ye rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları % 15-20 civarında idi (2,3,4,8). 1990 lı yıllarda, multiajan KT uygulamalarının sıklıkla kullanılması ve cerrahi tekniklerin iyileştirilmesi ile hem ekstremitte koruyucu cerrahi uygulamaları giderek artmış hem de sağ kalım oranları büyük merkezlerde % 60-70 lere ulaşmıştır. Günümüzde ise, hem ekstremitte koruyucu cerrahi oranı % 90 lara ulaşmış, sağ kalım oranları %80-90 lara ulaşmış ve de rekonstrüktif teknikler sayesinde daha konforlu ve fonksiyonel bir yaşam olanağına hastalar kavuşmuştur.

Gereç ve Yöntem

Mart 1986 ile Ocak 1995 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında 108 hastaya OS tanısı kondu. Cerrahi tedavisi kliniğimizde yapılan 73 hasta ortalama 22.75 ay takip edilmişlerdir. Bu hastaların 44'ü erkek, 29'u kadındı ve ortalama yaş 22.6 idi (6-64). Hastaların 24'üne neoadjuvan KT+cerrahi+adjuvan KT uygulanırken, 49'una cerrahi + Adjuvan KT yapılmıştır. Cerrahi sınırlara göre 19 hastaya marjinal, 45 hastaya geniş ve 9 hastaya radikal rezeksiyon ya da amputasyon yapılmıştır. 41'ine (%56,2) amputasyon ya da dezartikülasyon, 32'sine (%43,8) ise ekstremitte koruyucu cerrahi ya da lokal cerrahi uygulanmıştır. Ameliyat edilen hastalar cerrahi sınırlara göre değerlendirildiğinde ; 19 hastaya marjinal, 45 hastaya geniş ve 9 hastaya radikal rezeksiyon ya da amputasyon yapılmıştır. Cerrahi girişimler ayrıntılı olarak Tablo III'de görülmektedir. KTde kullanılan ajanlar, Cis-platin, Metotrexate, Mitomisin-C, Ifosfamid, Mesna, DTIC. Bleomisin-Siklofosfamid-Daktinomisin (BCD) olup, neoadjuvant ve adjuvant KT de değişik kombinasyonlar uygulanmıştır. Akciğer metastazı olan iki hastaya wedge rezeksiyon yapılmıştır. Neoadjuvan KT uygulanan hastalarda cerrahi sonrası, tedavinin etkinliğini değerlendirmek açısından tümör nekroz oranlarının belirlenmesi, bulunduğumuz koşullarda pratik olmadığından bir kaç hasta dışında yapılamamıştır. İki hastaya ameliyat öncesi, 3 hastaya da ameliyat sonrası local RT uygulanmıştır.

Sonuçlar

Amputasyon yapılan hastalar, 22.4 ay takip edilmiş ve 16(%39) hasta hayatını kaybetmiştir. Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan grup ise 23.1 ay takip edilmiş ve 14 hasta (%43) hayatını kaybetmiştir. Lokal nüks ilk grupta bir hastada (%2,4), ikinci grupta ise 11 hastada (%34) görülmüştür. Amputasyon yapılan grupta 7 hastada (%17) ameliyat sonrası ortalama 23.5 ayda akciğer metastazı ortaya

çıkarken, ekstremitte koruyucu ya da lokal cerrahi grubunda yine 7 hastada (%22) ortalama 15.2 ayda akciğer metastazı görülmüştür. Total komplikasyon oranımız ise toplam 73 hastada %21.9 (12 lokal nüks, 2 enfeksiyon, 1 alt ekstremitte eşitsizliği, 1 implant kırılması) olarak gerçekleşmiştir.

Dönemlere göre sağkalım oranları ise aylara göre şöyle olmuştur: 48 ay ve üstü 6 hasta (%8,2), 42 ay ve üstü 10 hasta (%13.7), 36 ay ve üstü 12 hasta (%16.4), 30 ay ve üstü 17 hasta (%23.3), 24 ay ve üstü 25 hasta (%34.2), 18 ay ve üstü 32 hasta (%43.8), 12 ay ve üstü 53 hasta (%72.6) ve 6 ay ve üstü 73 hasta (%100).

Tartışma ve Sonuç

Osteosarkoma etkin tedavisi yapılmazsa son derece fatal olan kemiğin primer malign sarkomasıdır (3,10). Doğal seyri sırasında, hastaların % 80'inde 9 ay içinde akciğer metastazı ortaya çıkar. Ve bunu takiben ortalama 6 ay içinde ölümler (10). OS hastaları öldüklerinde % 95 oranında akciğer metastazı, % 15-30 oranında da kemik metastazı vardır (10).

Tedavide, neoadjuvan KT, cerrahi ve adjuvan KT altın standarttır. 1970 li yıllara kadar, KT nin yapılmadığı dönemlerde yapılan amputasyon cerrahisi sonrası 5 yıllık sağ kalım %20 civarında idi. KT ajanlarının devreye girmesiyle bu oran dramatik bir şekilde artarak, günümüzde %80-90 lara kadar ulaşmıştır. Yine cerrahi uygulamalarda da değişiklik söz konusu olmuştur. Önceleri amputasyon tek cerrahi seçenekken, cerrahi teknikler ve rekonstrüktif yöntemlerin gelişmesiyle, ekstremitte koruyucu cerrahi çok ön plana çıkmıştır ve günümüzde neredeyse amputasyon hemen hiç uygulanmamaktadır. Burada neoadjuvan KT uygulanmasının da çok önemli katkısı olmuştur (10,12,13,14). Tanı konduğu zaman ekstremitte koruyucu cerrahi için uygun olmayan hastaların %75'i, neoadjuvan KT sonrası bu tür cerrahi için uygun hale gelmektedirler (10).

Neoadjuvan KT için değişik ajanlar kullanılmıştır. Metotrexate, Bleomisin, Daktinomisin, Cisplatin, Vinkristin, Adriamisin, Ifosfamid, Mesna ve Doksorubisin bunlardan bazılarıdır. Kliniğimizde, o dönem çok değişik kombinasyonlar kullanılmıştır ve bu nedenle standard bir protokol uygulanmamıştır. Günümüzde neredeyse tüm KT protokollerinde, Metotrexate, Doksorubisin, cisplatin ve ifosfamide yer almaktadır. Akciğer metastazı olan hastalar için ise protokole etoposid eklenmektedir. O'Kane ve ark. nin yaptığı bir çalışmada, neoadjuvant KT ve cerrahi sonrası, tümör nekroz oranının % 90 ve üzerinde olduğu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 82 iken, bu oranın %90 altında olduğu hastalarda 5 yıllık yaşamın % 68 lere düştüğünü bildirmişlerdir (15). Neoadjuvan KT ye verilen yanıtın iyi olduğu durumlarda ameliyat sonrası genellikle aynı KT ajanları kullanılmaktadır. Burada önemli olan nokta ise cerrahi sonrası olabildiği kadar erken tedaviye başlanmasıdır. Genellikle önerilen, ameliyat sonrası 21 gün içinde KT ye başlanması gerektiğidir (16).

Ekstremitte koruyucu cerrahiye iki şekilde düşünmek gerekir: Rezeksiyon ve rekonstrüksiyon. Rezeksiyonun, tümörün yaklaşık 6-7 cm distalinden osteotomize edilerek yapılmasının, temiz sınır elde etmek için yeterli olduğu kabul edilmektedir. Sonrasında ise değişik rekonstrüktif yöntemlerle ekstremitte koruyucu cerrahi tamamlanır.

Rekonstrüktif yöntemler ise biyolojik ve endoprotetik yöntemler olarak ikiye ayrılır. Endoprotetik materyaller ise modüler, custom-made ve büyümesi tamamlanmamış çocuklar için geliştirilen growing implantlar olarak sayılabilir. İlk üretilen ve uygulanan implantlar custom-made olanlardı. Daha sonraları modüler protezler üretilerek yagın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Schwartz ve ark nin yaptığı bir çalışmada, 15 yıllık protez sağ kalımı açısından modüler olanlardaki oran yaklaşık % 94 iken, custom dizayn olanlarda bu oran % 52 olarak bulunmuştur (17). Büyümesi tamamlanmamış çocuklarda büyüme plağının da rezeke edildiği durumlarda, uzayabilen protezler kısmen de olsa ileride gelişecek ekstremitte eşitsizliğine çare olmuşlardır. Gerekli zamanlarda, bir kaç kez daha küçük bir cerrahi girişimle protez boyunu bir kaç cm uzatmak mümkün olmaktadır.

Biyolojik yöntemlerde kullanılan materyaller ise allograft ve otogrefttir. Bunlar sıklıkla kaynama gerçekleşene kadar grefti korumak amaçlı ve erken harekete de izin vermesi nedeniyle bir metalik implantla desteklenmektedir (18,19,20). Tübüler kemiklerdeki OS rezeksiyonu sonrası masif allogreft ile rekonstrüksiyon ve intramedüller çivileme ile fiksasyon oldukça tatminkar sonuçları olan bir yöntemdir

(ResimI). Fibula ise sıklıkla kullanılan bir otogrefttir. Vaskülarize ya da non-vaskülarize olarak kullanılmaktadır. Diğer yöntemde ise, tümör dokusu temiz sınır elde edilecek şekilde rezeke edilir. Tümör dokusundan iyice temizlendikten sonra ısıtma, dondurma ya da radyasyona maruz bırakma yöntemleriyle tümör hücreleri tamamen yok edilir ve hemen aynı seansta reimplantasyon ve tespit yapılır (ResimII). Bu yöntemdeki en büyük sorunlar, kaynama, enfeksiyon, kırık ve rekürrens olarak sayılabilir (21,22).

Yaklaşık 30 yıl önce, prostetik materyaller çelik alaşımlardan üretilmekteydi. Hasta grubumuzda endoprotez olarak genelde çelik alaşımlı custom-made protezler kullanılmıştır. Titanyum alaşımlı implantlar ya da titanyum kaplamalı, gümüş kaplamalı implantlarda enfeksiyon görülme olasılıkları daha azdır ve yaygın olarak bu tür implantlar kullanılmaktadır artık. Modüler dizayn protezler çok daha sonra gelişmiş olup, custom olanlara göre sağ kalım süreleri daha uzundur (ResimIII). O dönemki çalışmamızda biyolojik rekonstrüktif yöntemlerden olan otogreftler sınırlı olarak kullanılmıştır. Masif allograft sağlanması ise mümkün olamamıştır. Lokal RT toplam 5 hastaya uygulanmıştır. Günümüzde de RT bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemektedir.

Sonuçta, 1970 li yıllara kadar OS tedavisinde uygulanan cerrahi tedavi amputasyon iken ve KT ajanları kullanımda değilken 5 yıllık sağ kalım oranı % 20 lerin altında idi. Çalışmamızı yaptığımız 1990 lı yılların ilk yarısında, KT ajanlarının da kullanılmasıyla, cerrahi tekniklerin ve materyallerin iyileşmesi ile amputasyondan ekstremitte koruyucu cerrahiye geçiş olmuş ve bunlara bağlı olarak hem 5 yıllık sağ kalım oranları artmış hem de daha fonksiyonel bir yaşam mümkün olmuştur. 1990 lı yıllardan günümüze kadar gelişim devam etmiş, biyolojik ve endoprostetik materyaller daha da gelişmiş, cerrahi teknikler daha da iyileşmiş, yumuşak doku destek cerrahileri standart olarak uygulanmaya başlanmış, KT protokolleri belirli bir standarta ulaşmış ve bunların sonucu olarak, implant sorunları azalmış, implant ve hasta sağ kalım oranları daha da artmış (5 yıllık yaşam süresi % 80 lere ulaşmış), komplikasyon oranları çok azalmış ve daha kaliteli ve fonksiyonel yaşam mümkün olmuştur. Hedefe yönelik KT uygulamaları, gen terapileri ya da immünoterapi gibi bir takım yöntemlerin de gelişmesiyle gelecekte OS hastaları çok daha iyi bir şekilde tedavi edileceklerdir.

Kaynaklar

- 1-Cade S. The Classic Osteogenic Sarcoma; Clin Orthop, 264:4-9, 1991.
- 2-Campanacci M. Classic Osteosarcoma; Aulo Gaggi (Ed) Bone and Soft Tissue Tumors; Springer Verlag Wien-New York; 456-505, 1990.
- 3-Glasser DB, Lane JB, Muschler G. Osteosarcoma; C.Mc Collister Evarts (Ed) Surgery of the Musculoskeletal System, 2nd Ed; Churchill Livingstone; New York, Edinburgh, London, Melbourne; 4851-4882, 1990.
- 4-Huvos AG. Osteogenic Sarcoma; Andrew G Huvos (2nd Ed) Bone Tumors; WB Saunders Company; Philadelphia, 85-155.
- 5-Bertoni F, Boriani S, Laus M, Campanacci M. Periosteal Chondrosarcoma and Periosteal Osteosarcoma; JBJS, 64-B:370, 1982.
- 6-Coventry MB, Dahlin DC. Osteogenic Sarcoma; JBJS, 39-A, 4:741-758, 1958.
- 7-Tebbi CK, Gaeta J. Osteosarcoma; Pediatric Annals, 17;4, pp.285-300, 1988.
- 8-Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic Sarcoma; JBJS, 49-A:101, 1967.
- 9-Larsson SE, Lorentzon R, Wedren H, Boquist L. The Prognosis in Osteosarcoma; Int Orthop, 5:305-310, 1981.
- 10-Cohen JJ. Significant Recent Advances in the Treatment of Osteogenic Sarcoma; Isr J Med Sci;29:748-753; 1993.
- 11-Unni KK.Osteosarcoma of Bone; Bone Tumors (Ed Unni KK), Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1988.

12-Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tiengbi A, Prever AB, Gherlionzoni F, Mercuri M, Monti C. Primary Chemotherapy and Delayed Surgery for Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremities; *Cancer*, Vol.72, No.11, 3227-3237, 1993.

13-Bacci G, Springfield D, Capanna R, Picci P, Guerra A, Albissini U, Ruggieri P, Biagini R, Campanacci M. Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma of the Extremity; *Clin Orthop*, 224:268-276, 1987.

14-Brooks PM, McNeil JJ, Moulds RFW, Ravenscroft PJ, Smith AJ. Controversies in the Treatment of Osteosarcoma; *Med J Australia*, 148:405-410, 1988.

15-O'Kane GM, Cadoo KA, Walsh EM, Emerson R, Dervan P, O'Keane C, Hurson B, et al. Perioperative chemotherapy in the treatment of osteosarcoma: a 26-year single institution review. *Clin Sarcoma Res* 5, 1-8, 2015.

16-Imran H, Enders F, Krailo M, Sim F, Okuno S, Hawkins D, Neglia J, et al. Effect of time to resumption of chemotherapy after definitive surgery on prognosis for non-metastatic osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 91, 604-612, 2009.

17-Schwartz AJ, Kabo JM, Eilber FC, Eilber FR, Eckardt JJ. Cemented distal femoral endoprostheses for musculoskeletal tumor, improved survival of modular versus custom implants. *Clin Orthop Relat Res* 468, 2198-2210, 2010.

18-Donati D, Di Liddo M, Zavatta M, Manfrini M, Bacci G, Picci P, Capanna R, Mercuri M. Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 377, 186-194, 2000.

19-Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield DS, Mankin HJ. The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 270, 181-196, 1991.

20-Gitelis S, Rasecki P. Allograft prosthetic composite arthroplasty for osteosarcoma and other aggressive bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 270, 197-201, 1991.

21-Tsuchiya H, Nishida H, Srisawat P, Shirai T, Hayashi K, Takeuchi A, Yamamoto N, Tomia K. Pedicle frozen autograft reconstruction in malignant bone tumors. *J Orthop Sci* 15, 340-349, 2010.

22-Sugiura H, Nishida Y, Nakashima H, Yamada Y, Tsukushi S, Yamada K. Evaluation of long-term outcomes of pasteurized autografts in limb salvage surgeries for bone and soft tissue sarcomas. *Arch Orthop Trauma Surg* 132, 1685-1695, 2012.

Tablo I: Osteosarkomların Sınıflandırması

1-Primer Osteosarkomlar (%90-95)

a-Klasik yüksek grade'li intramedüller OS (%75)

b-Yüzey OS

-Parosteal OS

-Periosteal OS

-Yüksek grade yüzey OS

c-Telenjektatik OS

d-Multisentrik OS

e-Düşük grade intramedüller OS

f-Ekstraosöz (yumuşak doku) OS

2-Sekonder OS (%5-10)

a-Paget hastalığı zemininde gelişen OS

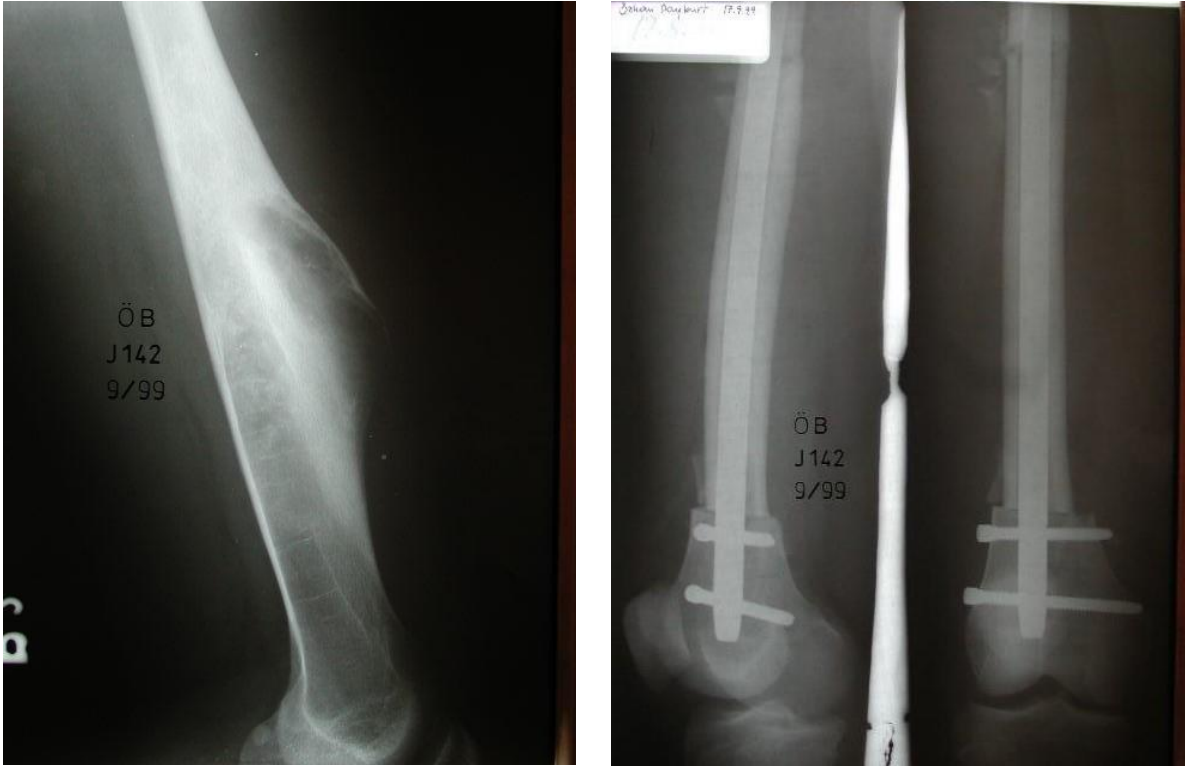
b-Radyasyon sonrası gelişen OS

Tablo II: Enneking Sınıflaması

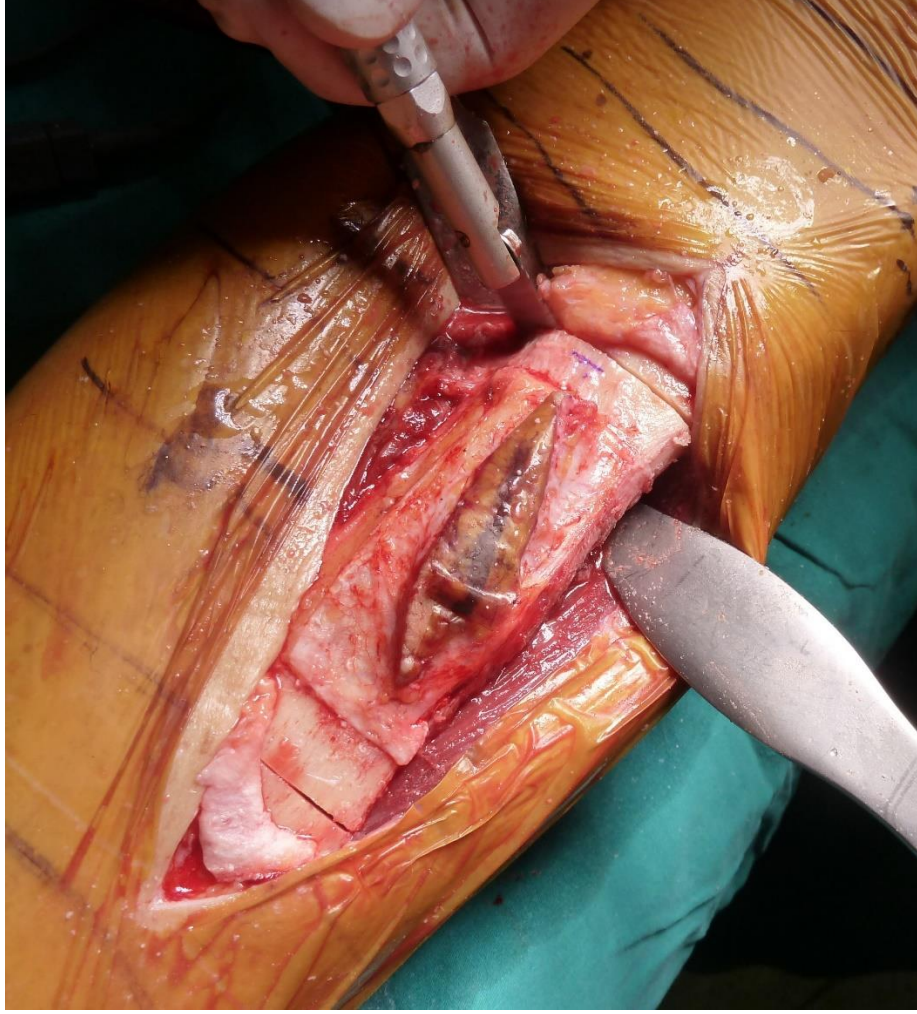
Evre IA	Düşük Grade	İntrakompartmantal	Metastaz –
Evre IB	Düşük Grade	Ekstrakompartmantal	Metastaz –
Evre IIA	Yüksek Grade	İntrakompartmantal	Metastaz –
Evre IIB	Yüksek Grade	Ekstrakompartmantal	Metastaz –
Evre IIIA	Düşük Grade	İntra/Ekstrakompartmantal	Metastaz +
Evre IIIB	Yüksek Grade	İntra/Ekstrakompartmantal	Metastaz +

Tablo III : Cerrahi Girişimler

Cerrahi	Hasta
Dizüstü Amputasyon	23
Kalça Dezartikülasyonu	9
Dizaltı Amputasyon	1
Chopart Amputasyonu	1
İnterskapulotorasik Amputasyon	3
Omuz Dezartikülasyonu	3
Custom-made Total Diz Protezi	10
Custom-made Parsiyel Kalça Endoprotezi	2
Enneking Artrodezi	5
Parsiyel Rezeksiyon + PMMA	3
Fibula Proksimal Rezeksiyonu	2
Marjinal Rezeksiyon + PMMA + Plak	3
Küntscher + PMMA	2
Fibula ile Omuz Rekonstrüksiyonu	1
Marjinal İskion Rezeksiyonu	1
Parsiyel Kot Rezeksiyonu	1
İliak Kanat Rezeksiyonu + PMMA	1
Laminektomi	1
Ters Fibula ile Rekonstrüksiyon	1
Toplam	73



Resim I: Femur distalinde Osteosarkoma. Rezeksiyon ve masif allogreft uygulaması.



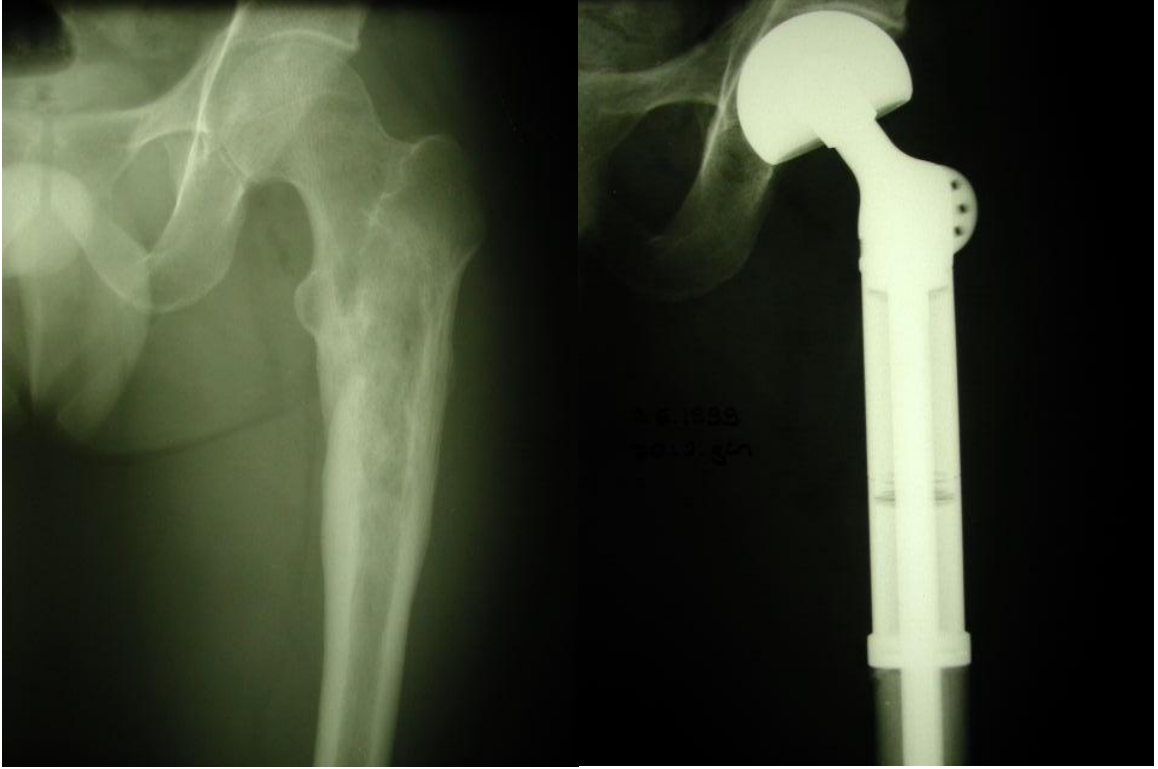
Resim IIa: Tibia proksimalinde OS. Rezeksiyon yapılıyor.



Resim IIb: Sıvı azot ile dondurularak tümör hücrelerinin eliminasyonu.



Resim IIc: Rezektatın reimplantasyonu.



Resim III: Femur proksimalinde OS. Ve parsiyel endoprotez uygulaması.

Presentation ID/Sunum No= 74

Oral Presentation / Sözlü Sunum

**Metanol Zehirlenmesi Sebepi Ventilatöre Bağımlı Hastada
Trakeoözofageal Fistül Tanı ve Tedavisi**

Uzm. Dr. Abdullah KAHRAMAN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı , Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Trakeoözofageal fistül (TÖF) yoğun bakımda takip edilen hastalarda sıklıkla endotrakeal tüp ve trakeostomi kaflarının basınçlarının yüksek olmasıyla gelişmektedir ve ventilasyon problemlerine neden olmaktadır. Tanıda sıklıkla fleksible bronkoskopi, endoskopi ve yüksek çözünürlüklü tomografi kullanılırken; tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Bu yazıda uzun süreli trakeostomiden invaziv pozitif basınçlı ventilasyonda takip edilen; yatak içi pozisyon ve trakeostomi değişiminde ventilasyon problemi yaşanması sebebiyle TÖF tanısı konan hastayı sunduk.

Anahtar kelimeler: trakeoözofageal fistül, trakeostomi, yoğun bakım

Abstract

Tracheo-oesophageal fistula in patients followed in intensive care unit often endotracheal tube and tracheostomy cuffs develop with high pressures and it was caused ventilation problem. Flexible bronchoscopy, endoscopy and high resolution tomography are used diagnosis. In the treatment of medical and surgical methods are applied. In this article we present the patient who was followed up by invasive positive pressure ventilation from long-term tracheostomy and it was diagnosed as tracheo-oesophageal fistula due to a ventilation problem.

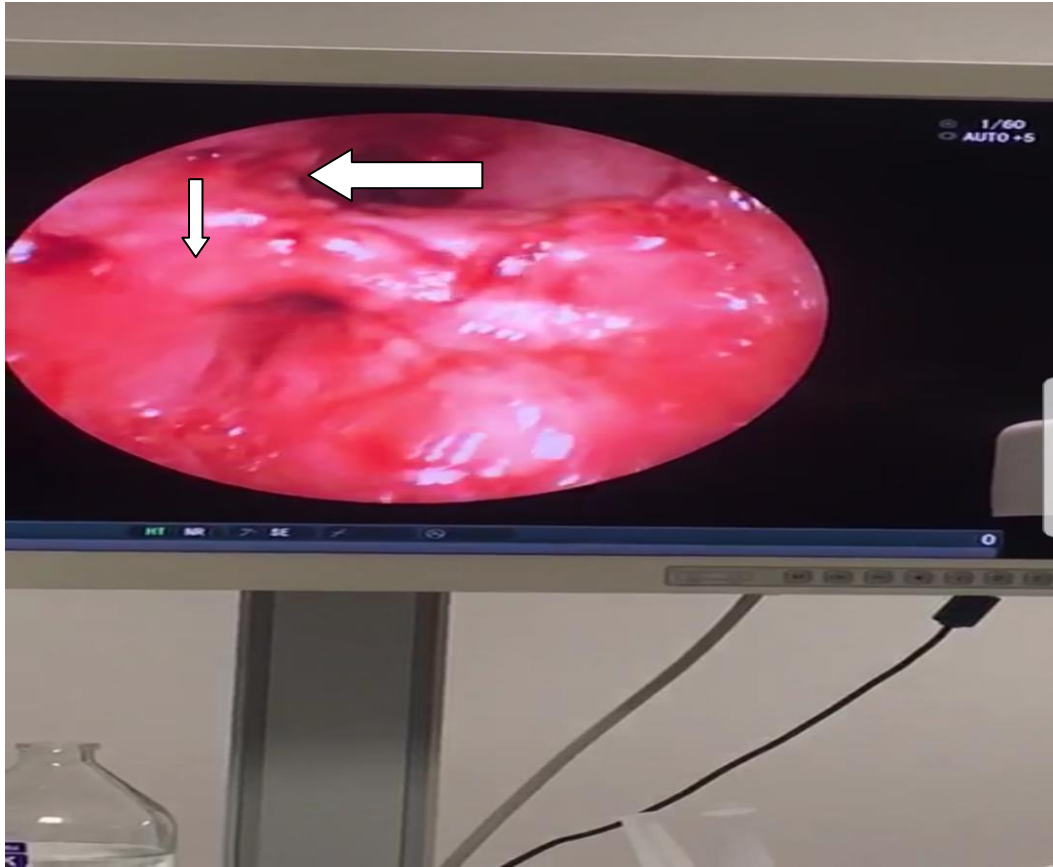
Keywords: tracheo-oesophageal fistula, tracheostomy, intensive care unit

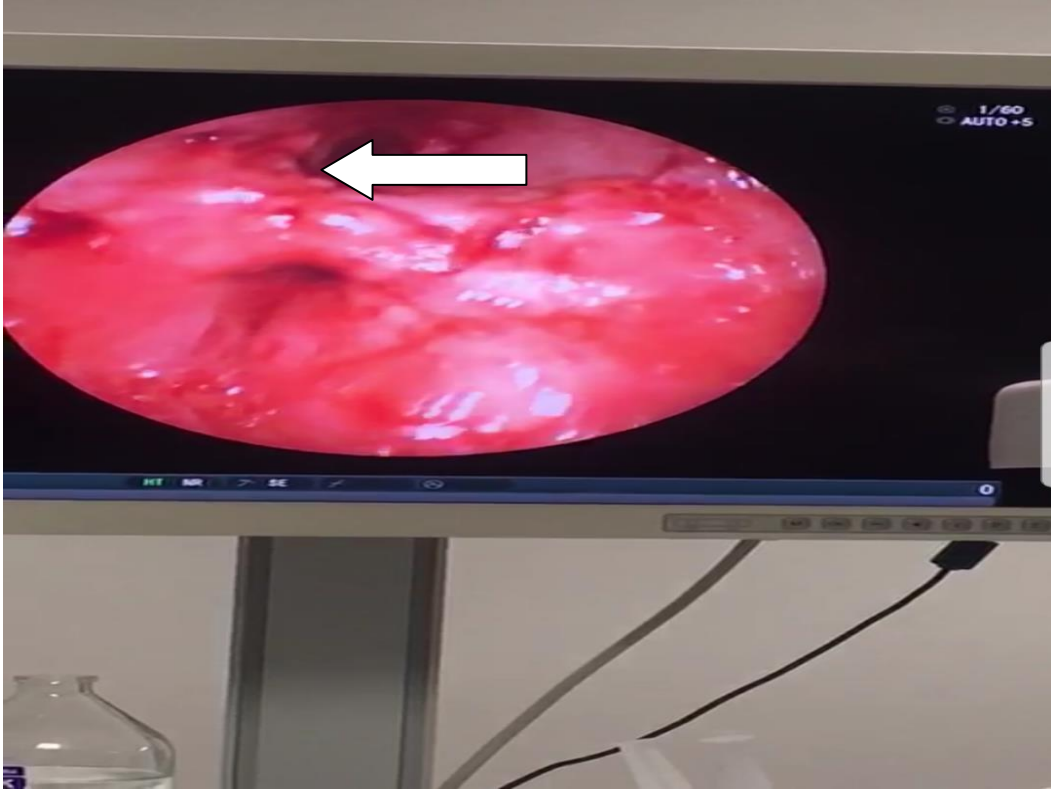
Giriş:

Endotrakeal entübasyon, solunum yetmezliğinde mekanik ventilatör desteği amaçlı oral veya nazal endotrakeal tüplerle veya trakeostomi tüpleri ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla trakeoözofageal fistül (TÖF) travma veya cerrahiye bağlı olarak gelişir, yoğun bakımlarda uzun süreli entübasyon veya trakeostomi uygulamaları ve tekrarlayan entübasyonlara bağlı olarak trakeal mukozada gelişen erozyon sonucu da gelişebilir. Biz de uzun süreli entübasyon sonrası açılan trakeostomi sonrası gelişen trakeoözofageal fistül nedeniyle, pozitif basınçlı ventilasyon sırasından aralıklı ventilasyon problemi yaşanan bir hastayı literatür ışığında sunmayı amaçladık.

Olgu:

48 yaşında kadın hasta (168 cm, 65 kg) metanol intoksikasyonu tanısıyla glaskow koma skalası (GKS) 5 olarak dış merkez yoğun bakımda (YB) endotrakeal tüple mekanik ventilatörde izlenmiş. Yatışının 25. gününde cerrahi trakeostomi, 60. gününde perkutan enterogastrostomi (PEG) işlemi yapılmış. Klinik izleminde trakeostomiden ev tipi mekanik ventilatörle palyatif bakım ünitesinde takibi yapılmış. Takiplerinde trakeostomi kanülü ve hastanın yatak içi pozisyon değişimlerinde yaşanan ventilasyon problemleri sebebiyle YB ünitemize kabul edildi. Hastamıza buradaki ilk değerlendirmemizde PEG'ine bağlanmış serbest drenaj torbasının hava ile dolu olduğu gözlenmiştir. Fleksible bronkoskopi işlemi öncesinde hastaya çekilen anterior-posterior akciğer X-ray grafisinde perkütan trakeostomi kafının ciddi bir şekilde trakeayı sıkıştırdığı ve trakeada genişliğe sebep olduğu gözlenmiştir (Resim 1) Hastaya sedasyon altında perkütan trakeostomiden yapılan fiberoptik bronkoskopi işleminde ana karinada yaklaşık 3 cm üstünde trakeanın posterior duvarında özefagusu açılan fistül gözlendi (Resim 2). Hastanın GKS 6 , genel durumunun kötü olması sebebiyle operasyon veya girişimsel bir işlem planlanmayıp fistülü bypass edecek daha uzun bir trakeostomi kanülü takılarak hastanın ventilasyonu sağlandı. Genel durumunda bir bozulma olmayan, ventilasyon problemi yaşanmayan hasta palyatif bakım merkezine devredildi.





Tartışma:

TÖF uzun süreli mekanik ventilasyonun sık bir komplikasyonu olup;uzun süreli veya yüksek basınçlı endotrakeal tüpün , trakeostomi kanülünün kaf basıncının yüksekliğine bağlı olarak gelişir. YB klinik pratiğinde çap, şekil ve kaf yapısı farklı çok sayıda trakeostomi kanülü mevcuttur. Hastaya uygun kanul seçimi çok önemli olup; TÖF'ten korunmak için kaf basınçlarını monitorize edilmesi gereklidir(1-2).Otopsiler ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki çoğu postentübasyon veya trakeotomi sonrası trakea stenozu ve trakeaözofageal fistüller yüksek basınçlı kafların direkt bası nekrozuna bağlıdır (3).Son yıllarda yüksek volüm düşük basınçlı kafların gelişimiyle kafa bağlı trakeaözofageal fistül insidansı %0.5'e gerilemiştir.Özellikle kaf basıncı 30 cmH₂O basıncını geçtiğinde kapiller dolaşım bozulmaya başlar 50 cmH₂O basıncını geçtiğinde ise tamamen kollebe olması sebebiyle 20 cmH₂O geçmemesi gereklidir(4).TÖF genel olarak sık respiratuar komplikasyonlar ve de gastrik distansiyona neden olur. Kesin tanıda en uygun yöntem özafagoskopi ve fleksible bronkoskopi ile fistülün direkt gösterilmesidir.Yüksek çözünürlüklü tomografi (CT), direk grafi veya kontrastlı grafi kullanılabilir.Tanıda direk grafinin yeri oldukça sınırlı olup çoğunlukla kontrast kullanımı gerektirmektedir(5-6).Bizim olgumuzda uzun süreli endotrakeal tüp ve cerrahi trakeostomiden invaziv mekanik ventilatör takibi olup;kaf basıncı takibi yapıp yapılmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle olgumuz TÖF için riskli grupta değerlendirilmiştir. Aynı zamanda trakeostomi ve yatak içi pozisyon değişiminde ventilasyon problemi yaşanması özellikle PEG torbasında hava tespit edilmesi birçok literatür bilgisiyle uyumlu olarak TÖF düşündürmüştür. Tanısal amaçlı hastaya fleksible bronkoskopi yapılmış ve tanı konmuştur.Olgumuzda farklı olarak işlem öncesi çekilen anterior-posterior X-ray akciğer grafisinde trakeotomi kafının olduğu yerde genişlik ve trakeal sutunda buna bağlı dilatasyon izlenmiştir.

TÖF tedavisinde medikal, cerrahi yöntemler mevcuttur. Küçük hasta grubunda medikal tedavide fistülün spontan kapanması beklenmiştir. Endoskopik yapıstırıcı kullanarak yapılan işlemler ise çoğunda başarısızlıkla sonuçlanmıştır.Cerrahi yapılamayacak hastalarda palyatif tedavi amaçlı endoskopik stent yerleştirilebilmektedir.Genel durumu iyi fistül çevresi kanlanmanın ve doku iyileşmesinin iyi olduğu hastalarda , cerrahi olarak hava yolu bütünlüğü tekrar sağlanıp etkin ventilasyon sağlanabilir (7).Olgumuzun genel durumunun kötü , GKS 6 olması sebebiyle hastada operasyon, girişimsel işlem

planlanamamıştır. Hastamızda tedavide fistülü kapatacak şekilde uzun trakeostomi kanülü takılmış ve invaziv pozitif basınçlı ventilasyonla takibi yapılmıştır.

Sonuç olarak YB rutin pratiğinde sıklıkla kullanılan endotrakeal tüp, trakeostomi kanüllerinin kaf basınçlarının sıkı takibi mortalite ve morbiditeye sebep olan TÖF komplikasyonlarını önleyebileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1-Kucuk C, Arda K, ATA N, et al. Tracheomegaly and tracheoesophageal fistula following mechanical ventilation: A case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2016;17:86-9.

1- Stack Jr BC, Ridley MB, Greene JN, et al. Tracheoesophageal fistula and sinusitis from invasive aspergillosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:116-9.

2- Mooty RC, Rath P, Self M, et al. Review of tracheo-esophageal fistula associated with endotracheal intubation. *J Surg Educ* 2007;64:237-40.

3- Powaser MM, Brown MC, Chezem J, et al. The effectiveness of hourly cuff deflation in minimizing tracheal damage. *Heart Lung* 1976;5:734-41.

4- Jung YH, Baek CW, Park JW, et al. Acquired-tracheoesophageal fistula observed after ventilator care. *Korean J. Anesthesiol.* 2004;46:122-126.

5- Yeh CM, Chou CM. Early repair of acquired tracheoesophageal fistula. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2008;16:318-20.

6- Muniappan A, Wain JC, Wright CD, et al. Surgical treatment of nonmalignant tracheoesophageal fistula: a thirty-five year experience. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1141-46.

Presentation ID/Sunum No= 75

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo Hastalarında Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

Dr. Kadir Şinasi Bulut¹, Assoc. Prof. Dr. Fatih Gül², Dr. Serkan Şerifler³

¹Ankara Şehir Hastanesi KBB Kliniği

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi KBB Anabilim Dalı

³Düzce Atatürk Devlet Hastanesi KBB Kliniği

Özet

Baş dönmesi, yetişkin popülasyonda yaygın bir şikayettir. Baş dönmesi veya dengesizlikle ilgili sorunlar, yaş ilerledikçe daha da sık hale gelmektedir. Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), vestibüler sistem kaynaklı baş dönmesinin en sık nedenidir. Baş dönmesi ve bozulmuş denge semptomları, Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, baş dönmesi ile başvuran hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini araştırmak ve karşılaştırmaktır. Çalışma, üçüncü basamak hastanemizde yapılmış prospektif bir çalışmadır. Nisan 2019-Mart 2020 tarihleri arasında kulak burun boğaz polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük baş dönmesi şikayeti olan hastalardan rastgele örnekleme ile seçilerek 93 kişi dahil edildi. Bütün hastaların demografik özellikleri, şikayetleri ve Dixhall-pike yapılarak nistagmus ve baş dönmesi olup olmadığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen her hasta için kısa form sağlık anketi(SF-36) doldurulmuştur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 55'i (%60) kadın 38'i (%40) erkek kişilerden oluşmaktadır. BPPV'li hastaların yaş ortalaması 47.5 yıl iken sadece baş dönmesi olan grubun ortlaması 51.1 yıldır. BPPV semptomları ve nistagmus olan (n = 9) hastaların ayrı ayrı alt grup analizleri, baş dönmesi olan grupla karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlı bir farklılık yoktu. Bu nedenle, bu iki BPPV grubu birleştirildi ve daha fazla analiz için yalnızca BPPV olarak değerlendirildi. Yatakta dönerek baş dönmesi sorusuna sensitivitesi % 60 ve spesifitesi % 62 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %48 ve negatif prediktif değeri ise %72 olarak hesaplandı. BPPV grubunun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi baş dönmesi hissi olanlara göre daha düşük puanlara sahipti. Baş dönmesi ile ilgili sorunların yaşanması yaşlı vatandaşlar arasında yaygındır, burada BPPV, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve genel refahı etkileyebilecek tanınmayan bir baş dönmesi nedeni olabilir. BPPV yetişkinler arasında yaygın olduğundan ve repozisyon manevraları yoluyla potansiyel olarak iyileştirilebildiğinden test etmek ve tedavi etmek önemlidir. Yatakta dönerken baş dönmesi ile ilgili bilgiler, BPPV için artmış riski olan kişileri belirlemeye yardımcı olabilir.

Giriş

Baş dönmesi, yetişkin popülasyonda yaygın bir şikayettir. Baş dönmesi veya dengesizlikle ilgili sorunlar, yaş ilerledikçe daha da sık hale gelmektedir¹. Baş dönmesi etiyolojisinde birçok neden olabilir, ancak vestibüler sebepler daha yaygındır². Benign paroksizmal pozisyonel vertigo (BPPV), vestibüler sistem kaynaklı baş dönmesinin en sık nedenidir. Kanalolitiazis ve kupulolitiazis teorileri en çok kabul gören teorilerdir^{3,4}.

BPPV'nin klinik özellikleri, pozisyon değişiklikleri ile tetiklenen nistagmus ile birlikte saptanan baş dönmesidir^{5,6}. Tipik BPPV semptomları olan, ancak muayene ve testlerle nistagmusu olmayan hastalar literatürde tanımlanmıştır³. BPPV semptomları olan ancak nistagmus olmayan hastalarda da repozisyon manevralarından faydalanılmaktadır^{7,8,9}.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi kişinin kendi kendine algılanan sağlık durumu veya işlevsel yeteneklerini ifade eder¹⁰. Baş dönmesi ve bozulmuş denge semptomları, Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile negatif olarak ilişkilendirilmiştir^{11,12,13}. BPPV tedavisi, baş dönmesi semptomlarını etkili bir şekilde azaltır ve ayrıca sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirir^{14,15}.

Bu çalışmanın amacı, baş dönmesi ile başvuran hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

Materyal metod

Çalışma, üçüncü basamak hastanemizde yapılmış prospektif bir çalışmadır. Nisan 2019-Mart 2020 tarihleri arasında kulak burun boğaz polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük baş dönmesi şikayeti olan hastalardan rastgele örnekleme ile seçilerek 93 kişi dahil edildi. Bütün hastaların demografik özellikleri, şikayetleri ve dixhall-pike yapılarak nistagmus ve baş dönmesi olup olmadığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen her hasta için kısa form sağlık anketi(SF-36) doldurulmuştur. Hastalar BPPV'li hastalar (dix hall pike testinde nistagmus ve/veya baş dönmesi olanlar) ve baş dönmesi şikayeti olduğun bildirenler(dix hall-pike negatif) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

HRQL: Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36)

36 maddelik Kısa Form-36 anketi, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ölçmek için en çok kullanılan formlardan biridir. Hastalığın derecesinin tahmin edilmesinde ve tıbbi tedavinin etkisinin değerlendirilmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Test sekiz ölçekte dağılmış toplamda 36 sorudan oluşur: Fiziksel İşlevsellik, Fiziksel Rol Güçlüğü, Ağrı, Genel Sağlık Algısı, Canlılık, Sosyal İşlevsellik, Emosyonel Rol Güçlüğü, Ruhsal Sağlık. Her kategori standartlaştırılmıştır. Düşük puanlar düşük sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini temsil ederken puanlar 0 ile 100 arasındadır. SF-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹⁶.

İstatiksel Analiz

Grup karşılaştırmalarında ölçümle elde edilmiş değişkenlerin kesikli (nominal) değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's T Testi kullanılmıştır. İstatiksel analiz için SPSS (IBM Şirketi, versiyon 26.0, Armonk, NY) programı kullanılmış olup istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 55'i (%60) kadın 38'i (%40) erkek kişilerden oluşmaktadır. BPPV'li hastaların yaş ortalaması 47.5(min 25 max 62) yıl iken sadece baş dönmesi olan grubun ortalaması 51.1 (min 30 max 70) yıldır (Tablo 1).

Toplam 35 kişide (% 37) pozisyonel rotasyonel baş dönmesi / vertigo ve / veya nistagmus semptomları olan BPPV vardı. Bu 35 hastanın 9'unda (% 25) Dix Hall-pike testi sırasında nistagmus vardı. Toplam 58 kişi baş dönmesi hissi ile ilgili genel sorunlar bildirmiş, ancak Dix Hall-pike testi sırasında baş dönmesine ilişkin pozisyonel semptom belirtileri göstermemiştir.

Yatakta dönerken veya eğilirken pozisyonel baş dönmesi semptomları ile ilgili sorunlar, nistagmuslu BPPV hastalarında (% 77) ve ayrıca BPPV tipi baş dönmesi olanlarda (% 53) ve aynı zamanda genel baş dönmesi olanlarda (% 37) yaygındır. (Tablo 1).

BPPV semptomları ve nistagmus olan (n = 9) hastaların ayrı ayrı alt grup analizleri, baş dönmesi olan grupla karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlı bir farklılık yoktu. Bu nedenle, bu iki BPPV grubu birleştirildi ve daha fazla analiz için yalnızca BPPV olarak değerlendirildi. Yatakta dönerek baş dönmesi sorusuna

sensitivitesi % 60 ve spesifitesi % 62 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri %48 ve negatif prediktif değeri ise %72 olarak hesaplandı.

BPPV grubunun sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi baş dönmesi hissi olanlara göre daha düşük puanlara sahipti. BPPV'li hastalar arasında sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi açısından hiçbir fark yoktu (**Tablo 2**). Nistagmuslu veya nistagmussuz BPPV'li hastalar arasında sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi açısından önemli bir farklılık olmadığı için bu iki grup neden birlikte değerlendirildi.

Tartışma

Baş dönmesinin nedenlerini belirlemek zor olabilir, ancak BPPV gibi bazı bozuklukların semptomları azaltması yönetilebildiğinden önemlidir. Yatakta dönerken baş dönmesi bildirenlerde BPPV'ye sahip olma oranının % 48.8 olduğunu, yatağa dönerken baş dönmesi bildirmeyenlerin ise % 28 olduğunu bulduk. Dix Hall-pike testi pozitif olanların sadece 9 'unda (% 37) test sırasında nistagmusun olması dikkat çekicidir.

BPPV genellikle Epley veya Semont gibi repozisyon manevraları ile kolayca tedavi edilebilir ¹⁷. Ayrıca BPPV semptomları olan ancak nistagmusu olmayan hastalar da repozisyon manevraları ile tedaviden fayda görebilir ^{9,18}. Huebner ve arkadaşları BPPV'nin objektif bulguları olmayan kişiler için bile tedavi sağlamayı savunan repozisyon manevraları ile tedaviden sonra baş dönmesi handicap ölçeği ile ölçülen semptomlarda anlamlı iyileşme gösterdiler ⁹. Lopez-Escamez ve arkadaşları BPPV'nin repozisyon manevraları ile tedavisinin özellikle fiziksel alanlarda sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir ¹⁹. Bu nedenle denge sorunları ve baş dönmesi olan kişilerde her klinisyenin BPPV testi ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi sahibi olması büyük önem taşımaktadır. Yetişkinler de tipik bir öykü olmasa bile BPPV için test ve tedavi yapılmalıdır.

BPPV'nin yanı sıra diğer baş dönmesi türlerine sahip olmak, daha düşük sağlıklı ilişkili yaşam kalitesine, daha kötü sağlık durumu, daha fazla yorgunluk gibi bir dizi olumsuz sonuçla ilişkilendirildi. SF-36 anketi, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini hem fiziksel hem de psikolojik açıdan değerlendiren bir araçtır ve işleve daha çok odaklanır. Baş dönmesi, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle, baş dönmesi semptomlarını azaltmak ve dolayısıyla genel refahı artırmak için tüm potansiyel tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır.

Baş dönmesi ile ilgili sorunların yaşanması yaşlı vatandaşlar arasında yaygındır, burada BPPV, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ve genel refahı etkileyebilecek tanınmayan bir baş dönmesi nedeni olabilir. BPPV yetişkinler arasında yaygın olduğundan ve repozisyon manevraları yoluyla potansiyel olarak iyileştirilebildiğinden test etmek ve tedavi etmek önemlidir. Yatakta dönerken baş dönmesi ile ilgili bilgiler, BPPV için artmış riski olan kişileri belirlemeye yardımcı olabilir.

Referans

1. Jönsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res.* 2004;14(1):47-52.
2. Ahearn DJ, Umaphy D. Vestibular impairment in older people frequently contributes to dizziness as part of a geriatric syndrome. *Clin Med.* 2015;15(1):25-30. doi:10.7861/clinmedicine.15-1-25
3. von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2015;25(3-4):105-117. doi:10.3233/VES-150553
4. Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg.* 2017;156(3_suppl):S1-S47. doi:10.1177/0194599816689667
5. Lindell E, Finizia C, Johansson M, Karlsson T, Nilson J, Magnusson M. Asking about dizziness when turning in bed predicts examination findings for benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res.* 2018;28(3-4):339-347. doi:10.3233/VES-180637

6. von Brevern M, Radtke A, Lezius F, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):710-715. doi:10.1136/jnnp.2006.100420
7. Alvarenga GA, Barbosa MA, Porto CC. Benign paroxysmal positional vertigo without nystagmus: diagnosis and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(6):799-804.
8. Haynes DS, Resser JR, Labadie RF, et al. Treatment of benign positional vertigo using the semont maneuver: efficacy in patients presenting without nystagmus. *Laryngoscope*. 2002;112(5):796-801. doi:10.1097/00005537-200205000-00006
9. Huebner AC, Lytle SR, Doettl SM, Plyler PN, Thelin JT. Treatment of objective and subjective benign paroxysmal positional vertigo. *J Am Acad Audiol*. 2013;24(7):600-606. doi:10.3766/jaaa.24.7.8
10. Moons P. Why call it health-related quality of life when you mean perceived health status? *Eur J Cardiovasc Nurs J Work Gr Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol*. 2004;3(4):275-277. doi:10.1016/j.ejcnurse.2004.09.004
11. Weidt S, Bruehl AB, Straumann D, Hegemann SCA, Krautstrunk G, Rufer M. Health-related quality of life and emotional distress in patients with dizziness: a cross-sectional approach to disentangle their relationship. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:317. doi:10.1186/1472-6963-14-317
12. Cheng Y-Y, Kuo C-H, Hsieh W-L, et al. Anxiety, depression and quality of life (QoL) in patients with chronic dizziness. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(1):131-135. doi:10.1016/j.archger.2011.04.007
13. Grimby A, Rosenhall U. Health-related quality of life and dizziness in old age. *Gerontology*. 1995;41(5):286-298. doi:10.1159/000213696
14. Salvinelli F, Trivelli M, Casale M, et al. Treatment of benign positional vertigo in the elderly: a randomized trial. *Laryngoscope*. 2004;114(5):827-831. doi:10.1097/00005537-200405000-00007
15. Silva CN da, Ribeiro KMOB de F, Freitas RV de M, Ferreira LM de BM, Guerra RO. Vertiginous Symptoms and Objective Measures of Postural Balance in Elderly People with Benign Paroxysmal Positional Vertigo Submitted to the Epley Maneuver. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(1):61-68. doi:10.1055/s-0035-1565915
16. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. "Kısa Form-36'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği", İlaç ve Tedavi Dergisi, 1999.
17. Hilton MP, Pinder DK. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(12):CD003162. doi:10.1002/14651858.CD003162.pub3
18. Balatsouras DG, Korres SG. Subjective benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2012;146(1):98-103. doi:10.1177/0194599811425158
19. Lopez-Escamez JA, Gamiz MJ, Fernandez-Perez A, Gomez-Fiñana M. Long-term outcome and health-related quality of life in benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch oto-rhino-laryngology Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngological Soc Affil with Ger Soc Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg*. 2005;262(6):507-511. doi:10.1007/s00405-004-0841-x

Tablo 1. Grupların klinik özellikleri

	BPPV(Dix Hall-pike pozitif) (n=35)		p değeri	Baş dönmesi hissi (Dix Hall-pike negatif) n=58	p değeri
	nistagmus pozitif n=9	nistagmus negatif n=26			
Yaş, ortalama	45.5	48.2		51.1	
Cinsiyet, n			-		-
Kadın	7	16		32	
Erkek	2	10		26	
Yatakta dönerken baş dönmesi, n			0.1		0.3
Evet	7	14		22	
Hayır	2	12		36	

Tablo 2. BPPV ve baş dönmesi olan hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

SF-36	BPPV(n=35) Mean(SD)	Baş Dönmesi Hissi(n=58) Mean(SD)	p değeri
Fiziksel İşlevsellik	49.3(20.8)	58.7(22.5)	<0.01
Fiziksel Rol Güçlüğü	62.2(27.5)	56.1(21.1)	0.11
Ağrı	60.0(23.1)	63.3(21.9)	0.15
Genel Sağlık Algısı	55.0(15.2)	58.1(16.9)	0.17
Vitalite (canlılık)	48.1(19.9)	53.2(18.3)	0.26
Sosyal İşlevsellik	75.2.9(23.2)	82.2(25.3)	<0.01
Emosyonel Rol Güçlüğü	68.6(33.7)	71.5(35.8)	0.12
Ruhsal Sağlık	69.4(18.6)	73.3(19.7)	0.09

Presentation ID/Sunum No= 81

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Burunda Yabancı Cisimler: 185 Olgu Deneyimimiz

Dr.Öğrtm.Üyesi Selçuk Kuzu

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışma, nazal yabancı cisim tanısı alan hastalarda klinik bulguları ve tedavi protokollerini araştırmayı amaçlamaktadır. **Hastalar ve Yöntemler:** Haziran 2015-Temmuz 2021 tarihleri arasında nazal yabancı cisim tanısı alan ve tedavi gören 185 hasta (100 erkek, 85 kadın; ort. Yaş 3.65 ± 2.31 yıl; dağılım 15 ay-91 yıl) retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, yabancı cisim tipi, başvuru tarafı, belirti ve semptomlar, tedavi uygulamaları ve sonuçlar kaydedildi. **Bulgular:** Hastaların çoğu 2-5 yaş arası çocuklardı (n = 145). En yaygın yabancı cisimler küçük plastik oyuncaklar (% 51), fındık, ceviz, mısır, fasulye ve diğer tohumluklar (% 29,2) idi. 98 hastada sağ nazal pasajda, 54 hastada (% 41.6) sol nazal pasajda ve iki hastada (% 1.5) her iki burun deliğinde yabancı cisim tespit edildi. Hastaların% 85'i 24 saat içinde kliniğimize başvurdu. **Sonuç:** Burunda yabancı cisim özellikle çocuklarda sıklıkla karşımıza çıkar ve burun tıkanıklığı, tek taraflı pürülan burun akıntısı, burun kanaması, kötü koku oluşturarak klinik olarak kendini gösterebilir. Tespit edilmesinde geç kalınırsa sinüzit, otitis media, rinolit, periorbital selülit, menenjit gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle KBB ve pediatri kliniklerine burun tıkanıklığı, tek taraflı pürülan burun akıntısı, burun kanaması ve burunda kötü koku şikayeti ile başvuran hastalarda burunda yabancı cisim varlığı her zaman düşünülmelidir. Burun içi yabancı cisimler ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için süratle müdahale edilmesi ve gerekli tedavinin uygulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yabancı Cisim, Burun, Nazal Kavite

Nasal Foreign Bodies: Our Experience of 185 Cases

Abstract

Objectives: This study aims to investigate clinical manifestations and treatment protocols in patients with a diagnosis of nasal foreign bodies. **Patients and Methods:** We retrospectively evaluated 185 patients (100 males, 85 females; mean age 3.65 ± 2.31 years; range 15 months to 91 years) who were diagnosed with nasal foreign bodies and received treatment between June 2015 and July 2021. Age and sex of the patients, type of foreign body, side of presentation, signs and symptoms, management practices, and outcomes were recorded. **Results:** Most of the patients were children between the ages of 2 and 5 (n=145). The most common foreign bodies were small plastic toys (51%), nut, walnut, corn, bean, and the

other seed grains (29.2%). Foreign bodies were detected in the right nasal passage in 98 patients, left nasal passage in 54 patients (41.6%), and both nostrils in two patients (1.5%). Of the patients, 85% were admitted to our clinic within 24 hours. Foreign bodies in the nose often appear especially in children and can manifest themselves clinically by creating nasal congestion, unilateral purulent runny nose, nosebleeds, bad smell. If it is late to detect it, it may occur with complications such as sinusitis, otitis media, rhinolite, periorbital cellulite, meningitis. Therefore, the presence of foreign bodies in the nose should always be considered in patients who present to ENT and pediatric clinics with nasal congestion, unilateral purulent runny nose, nosebleeds, and bad smell in the nose. Since intranasal foreign bodies can cause serious complications, it is necessary to intervene quickly and apply the necessary treatment.

Keywords: Foreign Bodies, Nose, Nasal Cavity

Giriş:

Burunda yabancı cisimler genellikle erken çocukluk döneminde çocukların ellerine geçen cisimleri burun deliklerine sokması sonucu meydana gelir. Bu durum tüm toplumlarda özellikle anne ve babalar için endişe verici bir durumdur. Burunda yabancı cisimler çeşitli komplikasyonlara neden olabilmekte birlikte genellikle yaşamı tehdit eden bir duruma yol açmaz (1).

Burun boşluğu ortada yer alan septum aracılığıyla sağ ve sol burun deliklerine ayrılır. Özellikle çocukluk yaş grubunda burun boşluklarına kaza ile veya merak sonucu yabancı cisim konması mümkün olabilir. Erişkinlik döneminde özellikle bilişsel ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerde de burna yabancı cisim yerleştirilmesi görülebilir. Nadir olmakla birlikte çocukluk çağında burna yerleştirilen bu yabancı cisimler çıkarılmazsa çevresine burun salgılarının birikimi ile burun taşı (rinolit) oluşumu ile sonuçlanabilir (2).

Bu çalışmada, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB kliniğinde, nazal yabancı cisim tanısı alan 185 hastada klinik bulguları ve uygulanan tedavi protokollerini retrospektif olarak araştırma amaçlanmıştır

Hastalar ve Yöntemler:

Haziran 2015-Temmuz 2021 tarihleri arasında, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB kliniğinde nazal yabancı cisim tanısı alan ve tedavi gören 185 hasta (100 erkek, 85 kadın; ort. yaş 3.65 ± 2.31 yıl; dağılım 15 ay-91 yıl) retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yabancı cismin türü, burnun hangi tarafında olduğu, klinik semptomları, tanı ve tedavileri ile komplikasyonları kaydedildi. Acil servis ve pediatri kliniğinde tanısı konulan ve tedavisi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sonuçlar:

Hastaların çoğu 2-5 yaş arası çocuklardı ($n = 145$). En yaygın yabancı cisimler küçük plastik oyuncaklar (% 51), fındık, ceviz, mısır, fasulye ve diğer tohumluklar (% 29,2) idi. 98 hastada sağ nazal pasajda, 54 hastada (% 41.6) sol nazal pasajda ve iki hastada (% 1.5) her iki burun deliğinde yabancı cisim tespit edildi. Hastaların % 85'i 24 saat içinde kliniğimize başvurdu.

Tartışma:

Çocuklar kendi başlarına hareket etmeye başlamalarından itibaren, çevresinde ilgilerini çeken birçok objeye ulaşırlar ve her obje çocuklar için hava yolu veya sindirim yolu için yabancı cisim potansiyeline sahiptir. Çocuklar, kendisinin veya başkasının vücut boşluklarına çeşitli yabancı cisimler sokabilirler. Bu durum kendileri için meraklı ve eğlenceli olabilir (3).

Burunda yabancı cisim özellikle çocuklarda sıklıkla karşımıza çıkar. Kulak Burun Boğaz (KBB) kliniklerinde karşılaşılan yabancı cisimlerin %19-49'unu burunda yabancı cisimler oluşturur. Birçok olgu rastlantısal olarak saptanır. Erken dönemde tespit edilemeyen burunda yabancı cisimler; burun tıkanıklığı, tek taraflı pürülan burun akıntısı, burun kanaması, kötü koku oluşturarak klinik olarak kendini gösterebilir. Fark edilemeyen burunda yabancı cisimler sinüzit, otitis media, rinolit, periorbital selülit, menenjit gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle tek taraflı kötü kokulu pürülan burun akıntısı, burun kanaması, burunda kötü koku şikayeti olan hastalarda burunda yabancı cisim varlığından daima şüphelenilmelidir (4,5).

Klinik olarak hastaların semptomları yabancı cismin çeşidine ve nazal kavitede bulunma süresine bağlıdır. Organik maddeler su çekerek hacmini artıracığından dolayı genelde inorganik maddelere göre daha erken bulgu verir. Nazal kavitede bulunma süresi uzadıkça yabancı cisim reaksiyonuna yol açarak sırasıyla mukozal ödeme, mukozal inflamasyona, mukozal kanamalara ve granülasyon dokusu oluşumuna yol açar. Eğer yabancı cismin nazal kavitedeki kalma süresi uzarsa medikal tedaviye dirençli unilateral kötü kokulu pürülan burun akıntısı, burunda kötü koku, burun kanaması, nazal obstrüksiyon ve yüzde ağrı yapabilir. Daha nadir olarak sinüzit, orbital selülit, nazal fronkül ve yüzde stafilokok enfeksiyonlarına yol açabilir. Yabancı cisimler zamanla kalsiyum, magnezyum, fosfat ile kaplanarak rinolitler oluşturabilir (6,7).

Nazal kavite değerlendirmesi, hasta ebeveyn kucağına oturtulup, ebeveyn bir eliyle çocuğun alnını diğer eliyle çocuğun ellerini sabitlerken yapılmalıdır. Geniş bir burun spekülümü kullanılarak anterior rinoskopi yapılmalı, nazal sekresyon mevcut ise aspire edilmelidir. Küçük yabancı cisimler posterior yerleşimli olabileceği için endoskopik değerlendirme gerekebilir. Radyolojik değerlendirme muayene zor olduğunda, yabancı cisim şüphesi olduğunda direkt grafi veya tomografi çekilerek yapılabilir (1). Yabancı cismin şekline, büyüklüğüne, erişilebilirliğine, hastanın kooperasyonuna göre birçok çıkarma şekli tanımlanmıştır. İşlemin başarısı klinisyenin tecrübesine ve müdahale için gerekli aletlerin (aspiratör, hook, forseps, küret) bulunmasına bağlıdır. Pürülan akıntı aspire edilmeli ve gerekirse topikal vazokonstriktif ilaçlar kullanılmalıdır. Çıkarılması zor olgularda, kooperasyon zayıflığında ve canlı yabancı cisimlerin varlığında genel anestezi altında müdahale gerekir (8).

Sonuç:

Burunda yabancı cisim özellikle çocuklarda sıklıkla karşımıza çıkar ve burun tıkanıklığı, tek taraflı pürülan burun akıntısı, burun kanaması, kötü koku oluşturarak klinik olarak kendini gösterebilir. Tespit edilmesinde geç kalınırsa sinüzit, otitis media, rinolit, periorbital selülit, menenjit gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle KBB ve pediatri kliniklerine burun tıkanıklığı, tek taraflı pürülan burun akıntısı, burun kanaması ve burunda kötü koku şikayeti ile başvuran hastalarda burunda yabancı cisim varlığı her zaman düşünülmelidir. Burun içi yabancı cisimler ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için süratle müdahale edilmesi ve gerekli tedavinin uygulanması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Endican S, Garap JP, Dubey SP. Ear, nose and throat foreign bodies in Melanesian children: an analysis of 1037 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1539-45
2. Mukherjee A, Haldar D, Dutta S, Dutta M, Saha J, Sinha R. Ear, nose and throat foreign bodies in children: a search for socio-demographic correlates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:510-2
3. Van der Veen J, Thorne S. Bacterial meningitis: A rare complication of an unrecognised nasal foreign body in a child. *BMJ Case Rep* 2017;2017
4. Cetinkaya EA, Arslan İB, Cukurova İ. Nasal foreign bodies in children: Types, locations, complications and removal. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1881-5
5. Bakhshae M, Hebrani P, Shams M, Salehi M, Ghaffari A, Rajati M. Psychological status in children with ear and nose foreign body insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;92:103-7

6. Abou-Elfadl M, Horra A, Abada RL, Mahtar M, Roubal M, Kadiri F. Nasal foreign bodies: Results of a study of 260 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:343-6
7. Regonne PE, Ndiaye M, Sy A, Diandy Y, Diop AD, Diallo BK. Nasal foreign bodies in children in a pediatric hospital in Senegal: A three-year assessment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134:361-4
8. Chan TC, Ufberg J, Harrigan RA, Vilke GM. Nasal foreign body removal. *J Emerg Med* 2004;26:441-5

Presentation ID/Sunum No= 82

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Skolyozun Cerrahi Tedavisinde USS ve Isola Posterior Spinal Enstrümantasyon Sistemlerinin Orta Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması

Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Derviş Güner

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Bu çalışmanın amacı, skolyozun cerrahi tedavisinde günümüze değin başarıyla uygulanmış ve hala uygulanmakta olan Universal Spine System (USS, AO) ve Isola sistemlerinin sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı'nda Haziran 1996-Eylül 2004 tarihleri arasında skolyoz cerrahi tedavisinde Isola posterior enstrümantasyon sistemi uygulanan 22 hasta ile, Şubat 2001-Eylül 2007 tarihleri arasında skolyoz cerrahi tedavisinde USS posterior enstrümantasyon sistemi uygulanan 25 hasta alınmıştır. Yapılan çalışma retrospektif bir çalışma olup iki grup, skolyoz cerrahisi açısından önemli olduğu kabul edilen yönler göz önüne alınarak birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Isola posterior enstrümantasyon sistemiyle tedavi edilen 22 hastanın yaş ortalaması 13.9 (11-22), USS posterior enstrümantasyon sistemi kullanılan 25 hastada ise 14.4 (10-19) olarak saptanmıştır. Kız/erkek oranı Isola grubunda 17/5 iken USS grubunda 22/3'tür. Hastaların ameliyatları sonrası ortalama izlem süresi Isola sistemi uygulanan grupta 52.5 (23-97) ay, USS grubunda 25.8 (12-61) aydır. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında izlem süreleri (Mann-Whitney testi) bakımından anlamlı bir fark varken; yaş (Mann-Whitney testi) ve cinsiyet dağılımı (chi-square testi) bakımından anlamlı bir fark yoktur. Gerek kendi yaptığımız çalışmada gerekse literatür bilgilerinde saptanan o ki postoperatif korreksiyon miktarı, Isola ile USS posterior spinal enstrümantasyon sistemlerinde birbirlerine yakın orandadır. İki grup arasında istatistiksel olarak (chi-square test) ameliyat sonrası nörolojik defisit açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca Isola ve USS grupları arasında toplam postoperatif komplikasyonlar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (chi-square test). Elde ettiğimiz bulgular USS ve Isola sistemlerinin eğriliğin korreksiyonunu sağlama açısından birbirlerine yakın yöntemler olduğunu göstermektedir. Korreksiyonun devamlılığını koruma açısından ise USS posterior spinal enstrümantasyon sistemi daha üstündür. Ayrıca ameliyatta kullanılan eritrosit süspansiyonu ve ameliyat süresi açısından da USS daha başarılı gözükmektedir.

Giriş

Skolyozun gerek sık karşılaşılan bir ortopedik problem olması gerekse çok eski çağlardan bu yana bilinen bir deformite olması bu konudaki merak ve ilginin yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Günümüzde skolyozun tedavisi ile ilgili çok önemli adımlar atılmış olmakla birlikte bu deformitenin tedavisinde hala birtakım sorunlarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu tez çalışmasında sublaminar telleme yöntemi esas alınarak uygulanan Isola Posterior Spinal Enstrümantasyon yöntemi ile USS Posterior Spinal Enstrümantasyon yöntemi mevcut literatür bilgileri ışığında karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı'nda Haziran 1996-Eylül 2004 tarihleri arasında skolyoz cerrahi tedavisinde Isola posterior enstrümantasyon sistemi uygulanan 22 hasta ile Şubat 2001-Eylül 2007 tarihleri arasında skolyoz cerrahi tedavisinde USS posterior enstrümantasyon sistemi uygulanan 25 hasta alınmıştır. Yapılan çalışma retrospektif bir çalışma olup iki grup, skolyoz cerrahisi açısından önemli olduğu kabul edilen yönler göz önüne alınarak birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ameliyat öncesi hastalardan ve ailelerinden hikâye alınarak tüm hastaların genel ve ortopedik fizik muayeneleri yapılmış ve dosyalarına kaydedilmiştir. Radyolojik olarak tüm hastalara uzun skolyoz kasetine ön-arka, yan, sağa ve sola eğilerek ön-arka ve traksiyonda ön-arka grafileri çekilmiştir. Ön-arka grafilerinde torakal ve torakolomber-lomber eğriliklerin derecesi Cobb yöntemiyle saptanmış ve ayrı ayrı "preoperatif açı" adı altında kaydedilmiştir. Eğilme ve traksiyon grafileriyle eğriliklerin fleksibilitesi saptanmıştır. Hastaların T5-T12 arası kifoz değerleri Cobb metoduyla ölçülüp 'preoperatif kifoz açısı' adı altında not edildi. Vertebral rotasyon Nash ve Moe'nun belirttiği şekilde hesaplandı. Hikâye, fizik muayene ve röntgen filmleriyle konjenital anomali düşünülen hastalara spinal MRG tetkiki yapılarak spinal anomali varlığı aranmıştır. Tüm hastalar eğriliklerine göre SRS ve Lenke sınıflandırma sistemlerine göre sınıflandırılmıştır. İdiopatik skolyozlar ayrıca King sınıflamasına göre de sınıflandırılmıştır.

Hastalara gruplar arası fark gözetmeksizin uygulanan ameliyat endikasyonları şunlardır:

- 1- 40°'nin altındaki eğriliğin takipler sırasında progresyon göstermesi (6 aylık takiplerde 5°'nin üzerinde ilerleme göstermesi).
- 2- Eğriliğin 50°'nin üzerinde olması.
- 3- 40°-50° arası eğriliklerde hastanın yaşı, iskelet matüritesi, eğriliğin tipi, Risser evresi, triradiat kırıkdağın durumu ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi göz önüne alınarak cerrahi tedavi ile konservatif tedavi arasında karar verilmiştir.
- 4- Konjenital skolyozlarda hızlı progresyona meyilli anomalilerin varlığı.
- 5- Konservatif yöntemlerle önüne geçilemeyen sırt ve/veya bel ağrısı.
- 6- Koronal ve/veya sagittal imbalans.
- 7- Eğriliğe sekonder gelişmiş kardiyak ve/veya pulmoner fonksiyon bozukluğu.

Eğriliği rijid olup posterior enstrümantasyon öncesi anterior gevşetme, füzyon ve enstrümantasyon yapılan hastalar belirlendi. Ameliyat sırasında bir zorluk veya komplikasyonla karşılaşılıp karşılaşılmadığı, füzyon sahasına dahil edilen seviyeler ve segment sayısı ameliyat raporlarında belirtildi. Ameliyat süresi ve ameliyat sırasında hastaya verilen kan (eritrosit süspansiyonu) miktarı anestezi ekibi tarafından kaydedilmiştir. Ameliyat sonrası 1. veya 2. gün tüm hastaların uzun skolyoz kasedine ön-arka ve yan vertebra grafileri çekilerek Cobb yöntemiyle ameliyat öncesi ölçülen aynı seviyelerden yeni eğrilik açıları ölçüldü ve "postoperatif açı" adı altında kaydedildi. Ölçülen değer ameliyat öncesi saptanan açı değerinden çıkarılarak "intraoperatif korreksiyon" değeri saptandı. Hastalar ameliyat sonrası 6. haftada, 3. ayda, 6. ayda, 9. ayda, 1.yılda ve daha sonra yılda bir kontrollere çağırılarak takip edildi. Her kontrolde hastaların şikayetleri olup olmadığı sorularak fizik muayeneleri yapıldı ve uzun skolyoz kasedine ön-arka ve yan vertebra grafileri çekildi. Füzyon derecesi ve komplikasyon oluşup oluşmadığı irdelendi. Hastaların takiplerinin son kontrollerinde şu kriterler kaydedilmiştir:

- 1- Ameliyat öncesi aynı seviyelerden Cobb açıları ölçüldü ve "son eğrilik açısı" adı altında kaydedildi.
- 2- Son eğrilik açısından postoperatif açı değeri çıkarılarak eğrilikte saptanan "korreksiyon kaybı" belirlendi.
- 3- T5-T12 kifoz değeri ölçülerek 'postoperatif kifoz' adı altında not edildi.
- 4- Hastalara SRS-30 anketi uygulandı ve anketten aldıkları puanlar kaydedildi.

Tüm veriler her iki gruptaki tüm hastalar için çıkarıldı ve bu veriler kullanılarak iki ameliyat tekniği şu yönlerden istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırıldı: İntraoperatif korreksiyon, korreksiyon kaybı, preoperatif kifoz, postoperatif kifoz, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, ameliyat süresi, kanama miktarı (hastaya ameliyat sırasında ve sonrası ilk 2 gün içinde verilen eritrosit süspansiyonu miktarı göz önüne alındı), füzyona dahil edilen segment sayısı ve hastaların SRS-30 skorları. İstatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney testi, chi-square testi ve t-testi kullanılmıştır.

Bulgular

Isola posterior enstrümantasyon sistemiyle tedavi edilen 22 hastanın yaş ortalaması 13.9 (11-22), USS posterior enstrümantasyon sistemi kullanılan 25 hastada ise 14.4 (10-19) olarak saptanmıştır. Kız/erkek oranı Isola grubunda 17/5 iken USS grubunda 22/3'tür. Hastaların ameliyatları sonrası ortalama izlem süresi Isola sistemi uygulanan grupta 52.5 (23-97) ay, USS grubunda 25.8 (12-61) aydır. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında izlem süreleri (Mann-Whitney testi) bakımından anlamlı bir fark varken; yaş (Mann-Whitney testi) ve cinsiyet dağılımı (chi-square testi) bakımından anlamlı bir fark yoktur. Isola posterior enstrümantasyon sistemi uygulanan hastaların eğriliklerine bakıldığında 1'i (%4,5) konjenital, 21'i (%95,5) idiopatik idi. USS grubunda ise eğriliklerin 2'si (%8) konjenital, 23'ü (%92) ise idiopatik olarak tespit edildi. Bu parametreler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (chi-square testi). İdiopatik olan eğriliklerin King sınıflamasına göre dağılımı ise şöyle bulunmuştur: Isola grubunda 3 olgu (%14,3) tip I, 13 olgu (%61,9) tip II, 4 olgu (%19) tip III, 1 olgu (%4,8) tip V iken; USS grubunda 1 olgu (%4,3) tip I, 19 olgu (%82,6) tip II, 1 olgu (%4,3) tip III, 2 olgu (%8,7) tip IV'tür. (Şekil 4.2). Lenke sınıflamasına göre eğrilik paternlerine bakıldığında Isola grubunda 15 olgu (%68,2) tip 1, 4 olgu (%18,2) tip 3, 1 olgu (%4,5) tip 5 ve 2 olgu (%9,1) tip 6 idi. Aynı grupta lomber belirleyici olarak 14 olgu (%63,6) A, 4 olgu (%18,2) B, 4 olgu (%18,2) C idi. Isola grubunda Lenke sınıflamasına göre sagittal torasik belirleyici 2 olguda (%9,1) +, 14 olguda (%63,6) N, 6 olguda (%27,3) – idi. USS grubunda ise 16 olgu (%64) tip 1, 6 olgu (%24) tip 3, 3 olgu (%12) tip 5 idi. USS grubunda lomber belirleyici ise 10 olguda (%40) A, 7 olguda (%28) B, 8 olguda (%32) C idi. Aynı grupta sagittal torasik belirleyici 8 olguda (%32) +, 15 olguda (%60) N, 2 olguda ise (%8) – idi.

Hastaların kemik matüritesini değerlendirmek için saptanan Risser değerleri Isola grubunda ortalama 2.74 (1-5) iken USS grubunda ortalama 2.79 (1-5) olarak saptanmıştır. Mann-Whitney testi sonucu istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur.

Eğriliği rijid olup posterior cerrahi öncesi anterior gevşetme ve/veya füzyon ameliyatı yapılan hasta sayısı Isola grubunda 1 (%4,5), USS grubunda ise 3'tür (%12). Chi-square testi kullanılarak yapılan istatistiksel çalışma sonucunda iki grup arasında bu konuda anlamlı bir fark yoktur.

Ortalama preoperatif Cobb açısı Isola grubunda torakal ve lomber eğrilikler için sırasıyla 52,4° (38° - 100°) ve 34,1° (10° -70°); USS grubunda ise 49,9° (30°-108°) ve 35,3° (14° -68°); postoperatif Cobb açıları ise Isola grubunda ortalama 22,5° (5°-50°) ve 15,5° (0° -45°); USS grubunda 22,3° (5°-50°) ve 15,3° (0° -40°) olarak ölçülmüştür. Ameliyatlar sonunda saptanan ortalama intraoperatif korreksiyon ise Isola grubunda 29,9° (%58,6) ve 18,5° (%62,5); USS grubunda 27,6° (%57,2) ve 19,3 (%58) olarak bulunmuştur. Hastaların takip sürelerinin sonunda ölçülen son Cobb açıları ise Isola grubunda ortalama 32° (10°-60°) ve 17,3° (0° -50°), USS grubunda ortalama 25,9° (5°-50°) ve 16,5° (0° -40°) olarak ölçülmüştür. Yapılan Mann-Whitney testine göre istatistiksel olarak ortalama preoperatif torakal ve lomber Cobb açısı, ortalama postoperatif torakal ve lomber Cobb açısı, ortalama son Cobb açısı ve intraoperatif korreksiyon açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. İzlem sürelerinin sonunda saptanan korreksiyon kaybı torakal ve lomber eğrilikler için sırasıyla Isola grubunda ortalama 9,4° (%18,4) ve 3,5° (%6,9), USS grubunda 3,9° (%9) ve 1,9° (%6,5)'tir. Ancak, korreksiyon kaybı açısından Mann-Whitney testi sonucu göre istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark vardır. Isola grubundaki hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ortalama T5-T12 kifoz değerleri sırasıyla 23° (7° -50°) ve 25,1° (8° -40°) iken aynı değerler USS sistemi uygulanan grupta 31,8° (5° -70°) ve 26,8° (12° -50°) dir. Hem Isola hem de USS grubunda ameliyat öncesi ve sonrası T5-T12 kifoz değerleri arasında istatistiksel olarak (tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) anlamlı fark vardır. Ameliyat öncesi Isola sistemi uygulanan hastaların T5-T12 kifoz değerleri 2 olguda (%9,1) 40'nin üzerinde, 14 olguda (%63,6) 10-40 derece arasında, 6 olguda (%27,3) 10 derecenin altında idi. Ameliyat sonrası dönemde ise aynı ölçümler 1 hastada (%4,5) 10 derecenin altında ,21 hastada (%95,5) 10-40 derece arasında iken,

hiçbir hastada 40 derecenin üzerinde saptanmamıştır. USS yapılan grupta ise hastaların ameliyat öncesi T5-T12 kifoz değerleri 7 hastada (%28) 40 derecenin üzerinde, 16 hastada (%64) 10-40 derece arasında iken, 2 hastada (%8) 10 derecenin altında bulunmuştur. USS grubunda aynı ölçümler ameliyat sonrası yapıldığında, 1 hastada (%4) 40 derecenin üzerinde, 24 hastada (%96) 10-40 derece arasında bulunurken hiçbir hastada 10 derecenin altında T5-T12 kifoz değerine rastlanmamıştır. Başka bir deyişle Isola grubunda hastaların %63,6' sının ameliyat öncesi T5-T12 kifoz değerleri normal sınırlar olarak kabul edilen 10-40 derece arasında iken aynı değer ameliyat sonrası hastaların %95,5' inde normal sınırlarda (10-40 derece) olduğu hesaplanmıştır. USS grubunda ise hastaların %64' ünün ameliyat öncesi T5-T12 kifoz değerleri normal sınırlar olarak kabul edilen 10-40 derece arasında iken aynı değer ameliyat sonrası hastaların %96'sında normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Bu değişken istatistiksel olarak analiz edildiğinde (chi-square test) Isola ve USS grupları arasında anlamlı fark yokken, her iki grupta ameliyat öncesi ve sonrası değerler de anlamlı fark (chi-square test) vardır.

Isola grubundaki hastaların preoperatif apikal vertebra rotasyonlarının ortalaması 1,1 (0-3) iken, USS grubunda 1 (0-2) olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak Mann-Whitney testine göre iki grup arasında anlamlı fark yoktur.

Ameliyatta füzyon alanına dahil edilen ortalama segment sayısı Isola yapılan grupta 11.3 iken (7-15), USS grubunda ise 10.8 (14-7) dir. İstatistiksel olarak füzyon alanına dahil edilen segment sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktur (Mann-Whitney testi).

Hastaların subjektif değerlendirilmesi 30 sorudan oluşan ve Türkçeye çevrilerek hastalara ayrı ayrı uygulanan SRS-30 30. Versiyon (22. Ve 24. Versiyonları kapsar) anketi ile yapılmıştır. Bu ankette fonksiyonellik ve aktivite durumu ile ilgili 7, ağrı ile ilgili 6, kişisel görünüm ile ilgili 9, mental sağlık ile ilgili 5 ve ameliyat memnuniyetiyle ilgili 3 soru bulunmaktadır. Soruların 23 adeti ameliyat öncesi dönemle ilgili iken, 7 soru ameliyat sonrası dönemle ilgili idi. Isola sistemi uygulanan grupta ortalama SRS-30 skoru 3.48 (3.3-4.1) olarak hesaplanırken, USS sistemi kullanılan grupta ortalama SRS-30 skoru ise 3.65 (2.4-4.3) olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında Mann-Whitney testi sonucuna göre anlamlı bir fark yoktur. (Tablo 1).

Tablo 1: SRS-30 skoru açısından iki gruptaki hastaların karşılaştırılması.

	Ortalama SRS-30 Skoru
Isola grubu	3.48 (3.3-4.1)
USS grubu	3.65 (2.4-4.3)

Isola sistemi uygulanan hastalarda kullanılan ortalama tel sayısı 3.8 (0-6) adet iken USS grubundaki hastalara sublamınar veya subtransvers tel kullanılmamıştır. Isola grubundaki hastaların ortalama ameliyat süresi 385 dakika (310-430 dakika) iken sublamınar telleme yöntemi kullanılanlarda ortalama 323 dakika (290-360) dakika olarak saptanmıştır. Ameliyat sırasında ortalama eritrosit süspansiyonu replismanı, Isola yapılan grupta 3.3 (2-5) U iken USS yapılan grupta ortalama 2.8 (2-4) U olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre iki grup arasında ameliyat süresi ve eritrosit süspansiyonu replismanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (Mann-Whitney testi) (Tablo 2).

Tablo 2: USS ve Isola grubundaki hastaların ameliyat süresi ve kanama miktarlarını karşılaştıran tablo.

	Ortalama Ameliyat Süresi (dakika)	Ortalama Eritrosit Süspansiyonu Replasmanı (U)
Isola grubu	385	3.3
USS grubu	323	2.8

Komplikasyonlar açısından bakıldığında; Isola ve USS sistemi uygulanan hastalarda intraoperatif komplikasyon görülmemiştir. Postoperatif komplikasyon olarak ise Isola grubunda 2 (%9) hastada implantasyon bozukluğu (vida kırılması, hook çıkması), 1 (%4,5) hastada yüzeysel enfeksiyon saptanmıştır. Isola ve USS grubundaki hiçbir hastada psödoartroz gözlenmemiştir. Isola sistemi uygulanan hastaların hiçbirinde intraoperatif olarak duraya herhangi bir hasar verilmediği gibi postoperatif dönemde de herhangi bir nörolojik defisit saptanmamıştır. USS grubunda 1 hastada (%4) implantasyon bozukluğu (vida kırılması) görülmüştür. USS grubundaki hiçbir hastada enfeksiyon gözlenmemiştir. USS sistemi kullanılan hastaların 2 (%8)'sinde postoperatif nörolojik defisit gelişmiştir (Tablo 3). Ameliyat sonrası birinci günde implantları çıkarılan her iki olgunun da nörolojik defisitleri ilk bir yıl içerisinde tamamen düzelmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak (chi-square test) ameliyat sonrası nörolojik defisit açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca Isola ve USS grupları arasında toplam postoperatif komplikasyonlar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (chi-square test).

Tablo 3: Karşılaşılan intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları uygulanan sisteme göre karşılaştıran tablo.

	İntraoperatif Dura Yırtığı	Nörolojik Defisit	İmplantasyon Bozukluğu	Enfeksiyon	Psödoartroz
ISOLA	0 (%0)	0 (%0)	2 (%9)	1 (%4,5)	0 (%0)
USS	0(%0)	2 (%8)	1 (%4)	0 (%0)	0 (%0)

Tartışma

Posterior skolyoz cerrahisinde korreksiyon teknikleri 3 ana başlıkta toplanabilir:

- 1) Distraksiyon/Kompresyon
- 2) Global derotasyon
- 3) Segmental korreksiyon

Distraksiyon/Kompresyon tekniğinin öncüsü Harrington sistemi olup aynı felsefeyle düzeltme yapan bir başka sistem Acromed Growth Rod tur. CD sistemi ise global derotasyon prensibine dayanan bir enstrüman sistemidir. Bunun yanında USS sistemi ile de global derotasyon yapılabilir. Skolyoz cerrahisinde segmental korreksiyon prensibiyle düzeltme yapan başlıca sistemler ise Luque, Isola ve USS sistemleridir. Bunlardan Luque ve Isola sistemleri sublaminal telleme yöntemini kullanırken USS sistemi ise pediküler hook ve transpediküler vida kombinasyonunu kullanan bir sistemdir. Segmental spinal enstrümantasyon tekniği skolyoz cerrahisinde günümüzde çok yaygın olarak kullanılan bir cerrahi yöntemdir. Çünkü sağladığı translasyonel kuvvetle korreksiyonu sağlar, füzyon iyileşmesi hızlıdır ve sağladığı rijid fiksasyon ile hastanın postoperatif immobilizasyon ihtiyacını ortadan kaldırır (1,2,3,4). Isola posterior spinal enstrümantasyon sisteminin cerrahi tekniğinin temelini sublaminal telleme yöntemi oluşturmaktadır. Ancak sublaminal telleme yönteminin uygulanabilirliğinin zorluğu ve doğurduğu komplikasyonlar günümüzde bu yöntemle kuşku ile bakılmasına neden olmuştur. Tellerin lamina altından, dura ve sinir köküne yakın komşulukta geçirilmesi ve bırakılması, bu vital dokuların enstrümantasyon işlemi sırasında yaralanmasına sebep olabileceği gibi geç dönemde bu sahada oluşan ödem, fibrozis ve epidural hematoma bağlı olarak ta %1 ile %15 arasında nörolojik komplikasyonların olduğu gösterilmiştir (4,5,6,7,8,9,10,11). Jhonston ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sublaminal segmental spinal enstrümantasyon uyguladıkları hastalarda geç dönemde oluşan paraplejinin, bu sahada zamanla oluşan iskemiye sekonder gelişen ödem sonucu oluştuğunu belirtmişler ve bunu ameliyat sırasında uyguladıkları peroneal sinir monitorizasyonu ile ispatlamışlardır. Bunun yanında paraplejinin kalıcı olmasındaki sebebin ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkan ilerleyici nöral ödeme bağlı olarak gelişen subaraknoid alandaki obstrüksiyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumu ise sublaminal tellerin kifotik ve dar segmentlerden geçirilmesi sırasında, intraoperatif miyelografi uygulayarak dural sıkışma ve nöral irritasyon saptadıkları hastalarda görmüşlerdir (8). Thompson ve arkadaşları sublaminal telleme uygulamaları sonucunda tahminlerinden daha fazla nörolojik komplikasyonla karşılaştıklarını ve bunun ana nedeni olarak ta tecrübesizlik olduğunu bildirerek bu yöntemdeki zorluğa parmak basmışlardır (10). Bunun yanında Girardi ve arkadaşların spinal kord monitorizasyonu yaptıkları 141 hastada sublaminal telleme uygulamış (toplam 1366 tel kullanılmış) ve hastaların hiçbirinde intraoperatif nörolojik bir komplikasyon olmadığını bildirmişler ve sublaminal tellemenin son derece güvenilir bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da Isola posterior spinal enstrümantasyon kullanılan hastaların hiçbirinde intraoperatif veya postoperatif majör nörolojik komplikasyonla karşılaşılmaştır. Sonuç olarak deneyimli cerrahlarca uygulandığı zaman Isola posterior spinal enstrümantasyon sisteminin son derece güvenli bir yöntem olduğu sonucuna varmak doğru olacaktır.

Herring ve Wenger sublaminal telleme yöntemindeki deneyimlerinde komplikasyon oranlarını %14, Wilber ve arkadaşları ise 2 tanesi majör kord yaralanması olmak üzere %17 olarak bildirmişlerdir (7,11). Bu yöntem hakkında bilinen diğer intraoperatif komplikasyonlar ise epidural, subdural veya intramedüller kanama, dural kontüzyon veya laserasyon, tekal kesenin yaralanması, kord kontüzyonu ve geçici beyin-omurilik-sıvısı (BOS) akıntısıdır. Postoperatif olarak ise peridural fibrozis, tel kopmasına sekonder migrasyon ve tellerin çıkarılmasındaki güçlük gibi komplikasyonlar görülebilir. Thometz ve Emans sublaminal telleme yöntemini interspinöz telleme ile karşılaştırmışlar ve interspinöz tellemenin çok daha güvenli olduğunu, korreksiyon oranları arasında ise fark saptamadıklarını dolayısıyla interspinöz proses tellemenin esnek ve orta derecedeki skolyozların cerrahisinde kullanılması gerektiğini, ileri derece torasik lordozu olan ve rijid ileri derece skolyozlarda sublaminal tellemenin tercih edilmesinin daha doğru olacağını bildirmişlerdir (13).

Yapılan bu tez çalışmasında Isola posterior spinal enstrümantasyon yapılan hastalarla USS posterior spinal enstrümantasyon sistemi kullanılan hastalarda yaş, eğrilik tipi, preoperatif vertebral rotasyon, preoperatif T5-T12 kifoz değeri ve Risser değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ve her iki gruptaki

hastalara aynı ameliyat endikasyonları uygulandığı için karşılaştırılan iki grubun ameliyat öncesi önemli kabul edilebilecek ve sonucu etkileyebilecek özellikleri benzer olarak kabul edilmelidir.

Çıkarılan sonuçlarda ortalama intraoperatif korreksiyon, Isola posterior spinal enstrumentasyon uygulanan hastalarda torakal ve torakolomber-lomber eğrilikler için sırasıyla $29,9^{\circ}$ (%58,6) ve $18,5^{\circ}$ (%62,5); USS posterior spinal enstrumentasyon uygulanan hastalarda ise $27,6^{\circ}$ (%57,2) ve $19,3^{\circ}$ (%58) olarak bulunmuştur. Isola posterior spinal enstrumentasyon uygulanan hastalarda Asher ve arkadaşlarının saptadığı ortalama intraoperatif korreksiyon değeri 23° (%63), Benli ve arkadaşlarının bulduğu değer %62,8, Leung ve arkadaşlarının bulduğu değer %50,2, Luk ve arkadaşlarının saptadığı değer ise %58,5 tir (majör eğrilikler için) (14,15,16,17). USS sistemi uygulanan hastalarda ise Remes ve arkadaşlarının bulduğu değer %46 (majör eğrilikler için), Wright ve arkadaşlarının bulduğu değer ise %54,1 ve %41,9 dur (18,19) (torakal ve lomber eğrilikler için sırasıyla).

Gerek kendi yaptığımız çalışmada gerekse literatür bilgilerinde saptanan o ki postoperatif korreksiyon miktarı, Isola ile USS posterior spinal enstrumentasyon sistemlerinde birbirlerine yakın orandadır.

Isola grubundaki hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ortalama T5-T12 kifoz değerleri sırasıyla 23° (7° - 50°) ve $25,1^{\circ}$ (8° - 40°) iken aynı değerler USS sistemi uygulanan grupta $31,8^{\circ}$ (5° - 70°) ve $26,8^{\circ}$ (12° - 50°) dir. Hem Isola hem de USS grubunda ameliyat öncesi ve sonrası T5-T12 kifoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ameliyat öncesi Isola sistemi uygulanan hastaların T5-T12 kifoz değerleri 2 olguda (%9,1) 40° 'nin üzerinde, 14 olguda (%63,6) 10-40 derece arasında, 6 olguda (%27,3) 10 derecenin altında idi. Ameliyat sonrası dönemde ise aynı ölçümler 1 hastada (%4,5) 10 derecenin altında, 21 hastada (%95,5) 10-40 derece arasında iken, hiçbir hastada 40 derecenin üzerinde saptanmamıştır. USS yapılan grupta ise hastaların ameliyat öncesi T5-T12 kifoz değerleri 7 hastada (%28) 40 derecenin üzerinde, 16 hastada (%64) 10-40 derece arasında iken, 2 hastada (%8) 10 derecenin altında bulunmuştur. USS grubunda aynı ölçümler ameliyat sonrası yapıldığında, 1 hastada (%4) 40 derecenin üzerinde, 24 hastada (%96) 10-40 derece arasında bulunurken hiçbir hastada 10 derecenin altında T5-T12 kifoz değerine rastlanmamıştır. Başka bir deyişle Isola grubunda hastaların $63,6^{\circ}$ sının ameliyat öncesi T5-T12 kifoz değerleri normal sınırlar olarak kabul edilen 10-40 derece arasında iken aynı değer ameliyat sonrası hastaların %95,5' inde normal sınırlarda (10-40 derece) olduğu hesaplanmıştır. USS grubunda ise hastaların %64' ünün ameliyat öncesi T5-T12 kifoz değerleri normal sınırlar olarak kabul edilen 10-40 derece arasında iken aynı değer ameliyat sonrası hastaların %96' sında normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Bu değişken istatistiksel olarak analiz edildiğinde Isola ve USS grupları arasında anlamlı fark yokken, her iki grupta ameliyat öncesi ve sonrası değerler de anlamlı fark vardır. Bütün ameliyatlarda aynı cerrahın yaptığı göz önüne alındığında, T5-T12 preoperatif ve postoperatif kifoz değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark olmaması sonucu, normal torakal kifozun korunmasının veya patolojik torakal kifozun restorasyonunda roda uygun sagittal eğim vermenin önemini ortaya koymaktadır.

Skolyoz cerrahisinde bir implant sisteminin başarısını değerlendirirken, sağlanan korreksiyon miktarı kadar önemli bir başka parametrede korreksiyonun ne kadar korunabildiğidir. Takip sürelerinin sonunda görülen korreksiyon kaybı Isola sistemini uyguladığımız hastalarda torakal ve lomber eğrilikler için sırasıyla ortalama $9,4^{\circ}$ (%18,4) ve $3,5^{\circ}$ (%6,9) iken, USS grubunda $3,9^{\circ}$ (%9) ve $1,9^{\circ}$ (%6,5) bulunmuştur. Isola sistemi uygulanan hastalarda Benli ve arkadaşlarının bulduğu ortalama korreksiyon kaybı değeri $5,4^{\circ}$, Leung ve arkadaşlarının bulduğu değer ise %5,8 dir (15,16). USS sistemi uygulanan hastalarda ise korreksiyon kaybı için Remes ve arkadaşlarının bulduğu değer %2 dir (18). Gerek bizim yaptığımız çalışma gerekse mevcut literatür bilgileri USS posterior spinal enstrumentasyon sisteminin korreksiyonu koruma anlamında Isola posterior spinal enstrumentasyon sisteminden daha başarılı olduğunu göstermektedir. Yani bu bilgiler ışığında USS posterior spinal enstrumentasyon sisteminin Isola posterior spinal enstrumentasyon sisteminden daha rijid bir fiksasyon tekniği olduğu çıkarımına varmak doğru olacaktır.

Isola posterior spinal enstrumentasyon sistemi uygulanan hastaların hiçbirinde intraoperatif veya postoperatif nörolojik komplikasyon görülmemiştir. Isola sistemi uygulanan grupta sadece 2 hastada (%9) implantasyon bozukluğu ve 1 hastada da (%4,5) yüzeysel enfeksiyon görülmüştür. Leung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada minör implantasyon bozukluğunu %12,5, derin enfeksiyonu ise %2,5 olarak rapor etmişlerdir (16). Benli ve arkadaşları ile Asher ve arkadaşları ise Isola sistemi uyguladıkları hastalarda hiçbir nörolojik defisit ya da enfeksiyon bildirmemişlerdir (14,15). Girardi ve arkadaşların spinal kord

monitorizasyonu yaptıkları 141 hastada sublamınar telleme uygulamış (toplam 1366 tel kullanılmış) ve hastaların hiçbirinde intraoperatif nörolojik bir komplikasyon olmadığını bildirmişler ve sublamınar tellemenin son derece güvenilir bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir (12). USS posterior spinal enstrumentasyon sistemi uygulanan hastaların hiçbirinde enfeksiyon izlenmemiştir. USS sistemi uygulanan 2 hastada postoperatif parapleji gelişmiş olup ameliyat sonrası hemen implantları çıkarılmıştır. Postoperatif olarak izleme alınan iki hastanın da nörolojik durumları 1 yıllık takibin sonunda normale dönmüştür. Yani bu hastalardaki paraplejinin sebebi spinal kordun direkt olarak transpediküler vidalarla ya da hooklarla yaralanması değil, korreksiyon sırasında gelişen spinal kord traksiyonuna bağlı olduğu söylenebilir. Remes ve arkadaşları USS sistemi için enfeksiyon oranını %2 erken enfeksiyon, %7 geç enfeksiyon olarak rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada USS uygulanan hastalarda %5 oranında implantasyon bozukluğu bildirilirken, nörolojik komplikasyon görülmediği bildirilmiştir (18). Wright ve arkadaşları yaptıkları çalışmada USS sistemi uyguladıkları hastalarda %4,8 enfeksiyon, %7,9 nörolojik komplikasyon bildirmiş, hiçbir hastada psödoartroz görmediklerini rapor etmişlerdir (19). Çalışmamızda USS sistemi uygulanan grupta 2 hastada nörolojik defisit görülürken Isola uygulanan grupta nörolojik defisite rastlanmamıştır. Buna rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanında hem Isola sistemi uygulanan hastalarda hem de USS sistemi uygulanan hastalarda psödoartroz izlenmemiştir. Yapılan cerrahi tekniğin zorluğunu belirleyen diğer bir kriter ise ameliyat süresidir. Bu çalışmada Isola sistemi uygulanan gruptaki hastaların ortalama ameliyat süresi 385 dakika, USS sistemi uygulanan grupta ise 323 dakikadır. Wright ve arkadaşları yaptıkları çalışmada USS sistemi uyguladıkları hastalarda ortalama ameliyat süresini 402 dakika olarak bildirmişlerdir (19). Asher ve arkadaşları ise Isola sistemi uyguladıkları hastalarda ortalama ameliyat süresini 355 dakika olarak rapor etmişlerdir (14).

Isola posterior spinal enstrumentasyon sistemi uygulanan hastalarımızda replasmanı gerekli görülen ortalama eritrosit süspansiyonunun miktarı 3.3U; USS sistemi uygulananlarda ise 2.8U olarak bulunmuştur. İki grup arasında hem ameliyat süresinin hem de kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarının farkının istatistiksel olarak anlamlı olması ve bütün ameliyatları aynı cerrahın yaptığı göz önünde bulundurulduğunda, Isola posterior spinal enstrumentasyon sisteminin USS posterior spinal enstrumentasyon sistemine göre cerrahi teknik açısından daha zor bir yöntem olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Isola sistemi uygulanan grupta ortalama SRS-30 skoru 3.48 (3.3-4.1) olarak hesaplanırken, USS sistemi kullanılan grupta ortalama SRS-30 skoru ise 3.65 (2.4-4.3) olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Ameliyatta füzyon alanına dahil edilen ortalama segment sayısı Isola yapılan grupta iken 11.3 (7-15), USS grubunda ise 10.8 (7-14) dir. İstatistiksel olarak füzyon alanına dahil edilen segment sayısı bakımından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Cheng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sublamınar tellemenin transpediküler vida uygulamasına göre daha fazla segment füzyonu gerektirdiğini bildirmişlerdir (20).

Sonuç

Posterior segmental spinal enstrümentasyon, skolyoz deformitelerinin korreksiyonunda oldukça etkili bir cerrahi yöntemdir.

Deformitede sağlanan korreksiyonunun devamlılığını koruma konusunda USS posterior spinal enstrumentasyon sistemi daha üstün bir cerrahi yöntemdir. Ayrıca her iki sistemin ameliyat süreleri ve ameliyatta kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarları karşılaştırıldığında Isola posterior spinal enstrumentasyon sisteminin USS posterior spinal enstrumentasyon sistemine göre daha zor bir teknik olduğu sonucuna varılmaktadır. Bir cerrahi yöntemin uygulanabilirliğinin kolay ve çabuk olması, güvenilir olması, sağlam ve yeterli bir korreksiyon ve fiksasyon sağlaması hem cerrah hem de hasta için her zaman için talep edilen çok önemli bir noktadır.

Bunun yanında Isola posterior spinal enstrumentasyon sisteminde kullanılan sublamınar tellerin deneyimli cerrahlarca uygulandığında aslında sanıldığı kadar fazla nörolojik komplikasyona neden olmadığı da görülmektedir.

Kaynaklar

1. AAOS Research Committee. End results study of the treatment of idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1941; 23:963.
2. Barr S, Schuette AM, Emans JB. Lumbar pedicle screw vs hooks. Result in double major curves in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1997; 22:1369.
3. Birch JG, Herring JA, Roach JW, Johnston JE. Cotrel-Dubousset instrumentation in idiopathic scoliosis. A preliminary report. *Clin Orthop and Rel Res* 1988; 227:24-29.
4. Bridwell KH. Spinal instrumentation in the management of adolescent scoliosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1997; 335:64-72.
5. Bernard TN, Johnston CE, Roberts JM, Burke SW. Late complications due to wire breakage in segmental spinal instrumentation: Report of two cases. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65:1339-1345.
6. Calliet R. *Scoliosis: Diagnosis and management*. Philadelphia, Davis, 1979.
7. Herring JA, Fitch R, Wenger D, Roach J, Cook J, Firth C. Segmental spinal instrumentation. A review of early results and complications. *Orthop Trans* 1984; 8:172.
8. Johnston II CE, Happel Jr LT, Norris R, Burke SW, King AG, Roberts JM. Delayed paraplegia complicating sublaminar segmental spinal instrumentation. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:556-563.
9. MacEwen GD, Bunnell WP, Sriram K. Acute neurological complications in the treatment of scoliosis. A report of the Scoliosis Research Society. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57:404-408.
10. Thompson GH, Wilber RG, Shaffer JW, Scoles PV, Kalamchi A, Nash CL. Segmental spinal instrumentation in idiopathic spinal deformities. *Orthop Trans* 1985; 9:123-124.
11. Wilber RG, Thompson GH, Shaffer JW, Brown RH, Nash Jr CL. Postoperative neurological deficits in segmental spinal instrumentation. A study using spinal cord monitoring. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66:1178-1187.
12. Girardi FP, Boachie-Adjei O, Rawlins BA. Safety of sublaminar wires with Isola instrumentation for the treatment of idiopathic scoliosis. *Spine* 2000; 25:691-695.
13. Thometz JG, Emans JB. A comparison between spinous process and sublaminar wiring combined with Harrington distraction instrumentation in the management of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 1988; 8:2.
14. Asher M, Lai SM, Burton D, Manna B, Cooper A. Safety and efficacy of Isola instrumentation and arthrodesis for adolescent idiopathic scoliosis: two- to 12-year follow-up. *Spine*. 2004 Sep 15;29(18):2013-23.
15. Benli IT, Akalın S, Aydın E, Baz A, Çitak M, Kış M, Duman E. Isola spinal instrumentation system for idiopathic scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121:17-25.
16. Leung JPF, Lam P, Bobby KW, Cheng JCY. Posterior Isola segmental spinal system in the treatment of scoliosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2002; 22:296-301.
17. Luk KDK, Lu DS, Cheung KMC, Wong YW. A prospective comparison of the coronal deformity correction in thoracic scoliosis using four different instrumentations and fulcrum-bending radiograph. *Spine* 2004; 29:560-563.
18. Remes V, Helenius I, Schlenzka D, Yrjönen T, Ylikoski M, Poussa M. Cotrel-Dubousset (CD) or Universal Spine System (USS) instrumentation in adolescent idiopathic scoliosis (AIS). Comparison of midterm clinical, functional, and radiologic outcomes. *Spine* 2004; 29:2024-2030.
19. Wright JG, Donaldson S, Howard A, Stephens D, Alman B, Hedden D. Are surgeons preferences for instrumentation related to patient outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89:2684-2693.

20. Cheng I, Kim Y, Gupta MC, Bridwell KH, Hurford RK, Lee SS, Theerajunyaporn T, Lenke LG. Apical sublaminar wires versus pedicle screws-Which provides beter results for surgical correction of adolescent idiopathic scoliosis. Spine 2005; 30:2104-2112.

Presentation ID/Sunum No= 84

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dış Kulak Yolu Yabancı Cisimleri

Dr.Öğrtm.Üyesi Çağlar Günebakan

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Özet

GİRİŞ ve AMAÇ: Yabancı cisimli hastaların dış kulak kanalından çıkarılan yabancı cisimlerin demografik özellikleri, tedavisi, yönetimi ve özelliklerini değerlendirmek **GEREÇ ve YÖNTEM:** 145 hasta (80 kadın, 65 erkek; ort. Yaş 11.04 yıl, aralık: Dış işitme kanalında yabancı cisim bulunan 1 aydan 91 yıla kadar) çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların dosyaları yaş, cinsiyet, tip, şekil, renk, yabancı cismin yerleşim yeri, uygulanan tedavi ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. 94 olguda sol kulakta, 41'inde sağ kulakta ,10 hastada her iki kulakta yabancı cisim tespit edildi.En yaygın yabancı cisimler sırasıyla; boncuklar, pamuklu çubuklar ve oyuncaklardı. Yabancı cisimlerin% 85'i renkli,% 15'i renksizdi. 14 hastada ameliyathane koşullarında genel anestezi altında cerrahi müdahale ile yabancı cisimler çıkarıldı. **SONUÇ:** Dış kulak kanalında yaşa göre farklı yabancı cisimler tespit edildi. Dış işitsel kanal yabancı cisimleri, kulak burun boğaz acil durumları arasında en sık görülen acil durumlar arasındadır. Dikkatlice çıkarılmazsa ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Kulak burun boğaz uzmanları tarafından dış kulak yolu yabancı cisimlerinin mikroskop altında alınması uygundur. Ebeveynler hem kulak pamuğu kullanmamaları hem de çocuk oyuncaklarını seçmeleri konusunda bilinçlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Dış Kulak Yolu,yabancı Cisim, Boncuk, Cerrahi Müdahale

External Auditory Canal Foreign Bodies

Abstract

INTRODUCTION and OBJECTIVE: To evaluate the demographic characteristics, treatment, management and properties of foreign bodies removed in the external auditory canal of patients with foreign bodies.**MATERIAL and METHOD:** 145 patients (80 females, 65 males; mean age 11.04 years, range: 1 month to 91 years) with foreign bodies in the external auditory canal were included in the study. The files of all cases were evaluated in terms of age, gender, type, shape, color, location of the foreign body, treatment applied and complications.**RESULTS:** Foreign bodies were detected in the left ear in 94 cases, the right ear in 41 cases, and both ears in 10 cases. The most common foreign bodies are; beads, cotton swabs, and toys. 85% of the foreign bodies were colored and 15% were colorless. Foreign bodies were removed by surgical intervention under general anesthesia in operating room conditions in 14 patients.**CONCLUSION:** Different foreign bodies are detected in the external auditory canal according to age. External auditory canal foreign bodies are among the most common emergencies among ear, nose and throat emergencies. It can cause serious complications if it is not removed carefully. It is appropriate

for the external auditory canal foreign bodies to be removed by otolaryngologists under a microscope. Parents should be made aware of both not using ear cotton and choosing children's toys.

Keywords: External Auditory Canal, Foreign Body, Bead, Surgical Intervention

Giriş:

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülen dış kulak yolu yabancı cisimleri sık görülen kulak burun boğaz (KBB) acillerindedir. Yabancı cisme bağlı ve yabancı cismin çıkarılmaya çalışılması sırasında ciddi komplikasyonlar görülebilir. Çocuklar buldukları nesnelere ağız, burun ve kulaklarına sokma eğilimindedirler bu nedenle yabancı cisimler çocuklarda erişkinlerden daha sık izlenmektedir (1). Dış kulak yolu yabancı cisimleri erişkinlerde özellikle kulağı temizlemek için kullandıkları cisimlerin kulak yolunda kalması, çocuklarda ise merak nedeni yabancı cisimleri kulaklarına sokmaları nedeniyle olmaktadır. Bu çalışmanın amacı 3. basamak bir hastanenin kulak-burun-boğaz kliniğine başvuran, dış kulak kanalında yabancı cisim tespit edilen hastaların demografik özellikleri, tedavisi, yönetimi ve yabancı cisim özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem:

Bu retrospektif klinik çalışma, Haziran 2018 ile Ocak 2021 tarihleri arasında 3. basamak bir hastanenin kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinde dış kulak yolunda yabancı cisim tanısı konulan ve tedavi uygulanan 145 olgu (80 kadın, 65 erkek; ort. yaş 11.04 yıl; 1 ya-91 yaş) ile yapıldı. Çalışma aynı hastanenin etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri ve İyi klinik uygulamalar kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi. Hastaların demografik bilgilerine hastane kayıt sistemindeki dosyaları taranarak ulaşıldı. Tüm olguların dosyaları yaş, cinsiyet, cisim şekli, renk, yabancı cismin yerleşim yeri, uygulanan tedavi ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Sonuçlar:

94 olguda sol kulakta, 41'inde sağ kulakta ,10 hastada her iki kulakta yabancı cisim tespit edildi.En yaygın yabancı cisimler sırasıyla; boncuklar, pamuklu çubuklar ve oyuncaklardı. Yabancı cisimlerin % 85'i renkli,% 15'i rensizdi. 14 hastada ameliyathane koşullarında genel anestezi altında cerrahi müdahale ile yabancı cisimler çıkarıldı.

Tartışma:

Yabancı cisimler KBB acillerinin % 11'ini oluşturmaktadır. KBB konsültasyonlarının önemli sebeplerinden biri olan yabancı cisimler en sık kulakta izlenmekle beraber burun boşluğu ve orofarenkste de izlenebilmektedirlerDış kulak yolu yabancı cisimleri organik-inorganik, canlı-cansız, higroskopik olan- higroskopik olmayan, madeni olan-madeni olmayan, düzenli-düzensiz, yumuşak-sert diye sınıflandırılabilirler (2). Yabancı cismin çıkarılma şekli yabancı cisimlerin bu fiziksel özelliklerine, yabancı cismin dış kulak yolu ya da orta kulak yerleşimine, hastanın uyumuna bağlıdır. Yabancı cisim tipleri erişkinler ve çocuklarda farklılıklar göstermektedir (3).

Dış kulak yolunda yaşlara göre farklı yabancı cisimler saptanmaktadır. Bu farklı yaşlardaki alışkanlıklar ile açıklanabilir. Yetişkin yaş grubundaki olguların çoğu kulak pamuğunun düzenli kullanmanın kulak temizliğinde en etkin yollardan biri olarak görmektedir. Bu olguların çoğu kronik kulak çöpu kullanmasına bağlı olarak serümeni dış kulak yolunun en derinine gönderdiklerinden dolayı, zamanla bu hastalarda iletim tipi işitme kaybı meydana gelmekte ve hastalar işitme kaybı şikayeti ile hekime başvurmaktadır. Bazı hastalar ise bu şikayeti ortadan kaldırmak için daha büyük yabancı cisimleri kulaklarına sokarak yabancı cisimlerin dış kulak yolunda kalmasına neden olurlar (4).

Yabancı cisimlerin renkli olma oranının yüksek olması, çocukların kulaklarına yabancı cisimleri sokmasında rengin etkili bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmanın retrospektif olması, çocukların mental kapasiteleri hakkında detaylı veri olmaması, çocuklara dış kulak yoluna neden yabancı

cisim soktuklarının sorgulanamaması ve bu çocukların psikiyatrik analizinin yapılmamış olmasından dolayı, bu konu hakkında kesin bir kanaat ortaya koyamamaktayız. Ayrıca, dış kulak yoluna yabancı cisim sokan çocuklarının psikiyatrik analizleri hakkında literatür bilgisi de bulunmamaktadır. Bundan sonraki epidemiyolojik çalışmalarda, bu karanlık noktaların aydınlatılması gereklidir. Tedavinin amacı, komplikasyona yol açmadan, dış kulak yolundaki yabancı cisimi çıkarmaktır. Hastanın durumu, hekimin imkanları göz önüne alınarak lokal veya genel anestezi altında çıkarma işlemi yapılabilir. Genel anestezi altında çıkarma işlemi yetişkinlerde nadiren gerekse de çocuk yaş grubunda daha siktir.

İlk müdahalede yabancı cisimi çıkarmak önemlidir çünkü ilk müdahalede yabancı cisim çıkmazsa başarı oranı düşer komplikasyon oranları artar. Kanal abrazyonu, laserasyon, kanama, timpanik membran perforasyonu, kemikçik zincir hasarı ve işitme kaybı gibi komplikasyonlar görülebilir(5-8).

• Sonuç olarak dış kulak yolu yabancı cisimleri sık görülen KBB acillerinden olup komplikasyona yol açmaması için deneyimli KBB hekimleri tarafından uygun aletler kullanılarak otoskop ya da mikroskop yardımı ile çıkarılmalıdırlar. Hastaların her iki kulağı dikkatlice muayene edilmeli yabancı cisim çıkarıldıktan sonra da olası başka bir yabancı cisim ya da komplikasyon varlığı açısından tekrar dış kulak yolu ve timpanik membran değerlendirilmelidir. Erişkin hastalar pamuk ve kulak çöpü pamuğu kullanmamaları konusunda ayrıca çocuklara alınacak kıyafet ve oyuncakların boncuk, küçük parçacıklar içermemesi konusunda bilgilendirilmelidirler. Kırsal kesimde yaşayanların kulaklarına ot ve böcek kaçabileceğini bilmeleri ve önlem almaları gerekmektedir. Deniz tatili yapan kişilerin kulaklarını kumdan korumaları ayrıca saç kesimi sırasında dışkulak yoluna küçük saç parçacıklarının kaçabileceği unutulmamalı ve tedbir alınmalıdır. Kulaktan dolma geleneksel bilgilerle kulak içine tedavi amacıyla hiçbir yabancı cisim sokulmaması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar:

- 1.Fritz S, Kelen GD, Sivertson KT. Foreign bodies of the external auditory canal. Emerg Med Clin North Am. 1987;5:183-92
2. Thompson SK, Wein RO, Dutcher PO. External auditory canal foreign body removal: management practices and outcomes. Laryngoscope. 2003;113:1912-5
3. Olajide TG, Olage FE, Arigbede OO. Management of foreign bodies in the ear: a retrospective review of 123 cases in Nigeria. Ear Nose Throat Journal. 2011;90:E16-9
4. Irfan M. Ear Foreign Body: Tackling The Uncommons. Med J Malaysia. 2012;67:352
5. Olajide TG, Ologe FE, Arigbede OO. Management of foreign bodies in the ear: a retrospective review of 123 cases in Nigeria. Ear Nose Throat Journal.2011; 90:E16-9
6. Al-juboori AN. Aural foreign bodies: descriptive study of 224 patients in Al-fallujah general hospital, Iraq. International Journal of Otolaryngology. 2013;2013:401289
7. Bowles PF, Turrell C, Das P. Bialteral aural foreign bodies. Aust Fam Physician. 2016;45(4):200-1
8. Tonga N L, Modu A, Dajam D. Aural foreign bodies encountered in a tertiary health facility Bingham University Teaching Hospital. Journal of Research & Method in Education.2019;9(4):59-62

Presentation ID/Sunum No= 88

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Rektal Yabancı Cisim Tanılı Hastalarda Anestezi Yaklaşımı

Dr. Meltem Bektaş¹

¹S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

GİRİŞ

Hastanelerin acil servislerine farklı şikayetlerle baş vuran hastalarda rektal yabancı cisimlerle de karşılaşılmaktadır. Homoseksüellerde, mahkumlarda, psikiyatrik hastalarda, tecavüz durumlarında, kaçakçıların rektumu saklama yeri olarak kullanmaları sonucunda da görülebilmektedir.

Bu hastalarda genellikle kişisel nedenlerle baş vuru geciktiği için, klinik tablo ileus, barsak perforasyonu gibi acil cerrahi tedavi gerektirecek kadar ilerlemiş olabilmektedir. Hastanemize baş vuran ve cerrahi tedavi gerektiren rektal yabancı cisim tanılı hastaların derlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemize 2010-2020 yılları arasında baş vuran ve anestezi altında cerrahi müdahale gerektiren rektal yabancı cisim tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, uygulanan anestezi yöntemi, çıkarılan cisimler ve komplikasyonlar kaydedildi.

BULGULAR

2010-2020 yılları arasında anestezi altında müdahale gereken 12 rektal yabancı cisim tanılı hasta değerlendirilmiştir. Değerlendirilen hastaların yaş ortancası 39 (26-68) yıl olup 11 hasta erkek (% 91), bir hasta kadın (% 9) idi. Yabancı cisimler 10 hastanın kendisi tarafından cinsel amaçlı kullanılmış, 2 hastadan hikaye alınamamıştır. Bizim hastanemizde çıkarılan yabancı cisimler, pinpon topu, oyuncak labut, salatalık, vibratör, masaj jeli şişesi ve kolonya şişeleridir (Resim 1a,b,c,d,e,f). Hastaların hastaneye başvuru süresinin 5 saat ile 4 gün arasında olduğu saptanmıştır. Tüm hastalar anestezi öncesi laboratuvar testleri, radyolojik değerlendirmeleri, açlık süreleri ve onamları tamamlandıktan sonra ameliyathaneye alınmışlardır. Tüm hastalara anksiyete nedeniyle 2 mg midazolam iv olarak anestezi öncesi verilmiştir. Bir hastaya spinal anestezi, diğer 11 hastaya genel anestezi uygulandığı belirlendi. Genel anestezi uygulanan hastalarda indüksiyonu için propofol 2-3 mg/kg, fentanyl 2 mikrogram/kg ve rokuronyum 0.6 mg/kg verildikten sonra laparotomi planlanan hastalar entübe edilmiş, diğerlerine LMA (laryngeal mask airway) yerleştirilmiştir. Anestezi idamesi azot ve oksijen karışımı içinde sevofluran ile sağlanmıştır. Spinal anestezi uygulanan bir hastada ve genel anestezi uygulanan 6 hastada laparotomiye gerek kalmadan yabancı cisim rektal yoldan çıkarılırken, diğer 5 hastada kolon perforasyonu da saptandığı için laparotomi gerekmiştir. Hiçbir hastada herhangi bir komplikasyon tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Rektumdan çıkarılan yabancı cisimlere, kadınlara oranla erkeklerde 28 kat fazla rastlanıldığı bildirilmektedir

(1). Genellikle genç ve orta yaş grubundaki erkeklerde sıklıkla anal erotizm amacıyla yapılırken, ileri yaş grubu erkeklerde ise daha çok prostatik masaj ve kabızlığı gidermek için yapılmaktadır (2).

Rektal yabancı cisimler genellikle cinsel amaçla kullanılmakta ve gizli homoseksüelliği göstermektedir. Homoseksüellik, bizim toplumumuzda pek hoş karşılanmamakta ve bu tür cinsel tercihleri olan insanlar ayıplanmaktadır. Toplumumuzun eğitim düzeyi ve hoşgörüsüzlüğü nedeniyle bu tür insanlar gizlenme gereksinimi duymaktadırlar. Bu nedenle olgularımızda hasta isteği göz önüne alınarak, yakınlarına etyolojik neden değil de yapılan cerrahi işlemle ilgili bilgilendirme yapılmıştır. Hastalardaki anksiyeteyi ve psikolojik yan etkileri en aza indirmek için bu hastalarda genel anestezi tercih edilmesinin daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

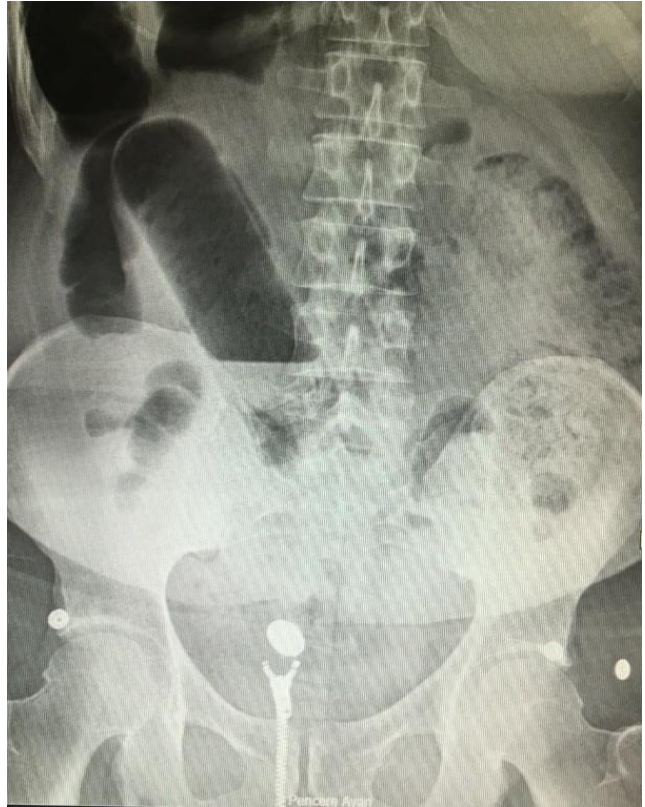
1.Clarke DL, Buccimazza I, Anderson FA, Thomson SR. Colorectal foreign bodies. Colorectal Dis.

2005;7:98-103.

2.Rodriguez HJI, Codina CA, Ruiz B, Sirvent JM, Roig J, Farres R. Management of foreign bodies in the rectum. Colorectal Dis. 2007;9:543-8.



Resim Ia



Resim Ib



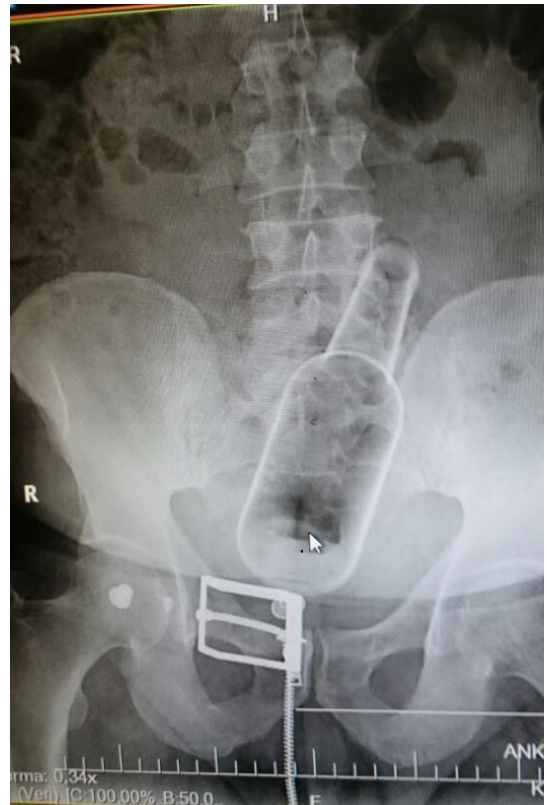
Resim Ic



Resim Id



Resim Ie



Resim If

Presentation ID/Sunum No= 92

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kliniğimizde Uyguladığımız Vajinoplasti ve Perineoplasti Ameliyatı İle İlgili Sonuçlarımız

Eser Ağar

¹*İstanbul Gelişim Üniversitesi*

Özet

Amaç: Kliniğimizde yapılan vajinoplasti ve perineoplasti operasyon sonuçlarını değerlendirmek. **Gereç ve Yöntem:** Mart 2014 ile Mart 2018 tarihleri arasında sağlık merkezimize başvuran cinsel ilişki esnasında zevk alamama, penetrasyonda vajinal dolgunluk hissinin olmaması ve vajinadan ses gelmesi şikayeti nedeni ile opere edilen 124 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların hepsine kolporafi posterior ve perineal cisim oluşturacak şekilde perinoplasti operasyonu uygulandı. Postoperatif 6. ayda e-posta ile hastalara ulaşılarak cinsel fonksiyonlar açısından memnuniyetleri ve şikâyetleri sorgulandı. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması $36,16 \pm 7,69$ (min:24 – Max:64). İntraoperatif komplikasyon izlenmedi. Postoperatif dönemde hastaların %91,9'unda (n=114) komplikasyon gelişmedi, %3,2 (n=4) disparoni tarifledi, %3,2 (n=4) vajinal stenoz, %1,6 (n=2) yara yeri enfeksiyonu izlendi. E-posta ile ulaşılan hastaların %95,16 (n=118) ameliyattan oldukça memnun, %4,03 pişman (n=5), %0,8'i (n=1) kararsız olduklarını belirttiler. Pişman olan hastalara nedeni sorulduğunda vajinanın ameliyat sonrası fazla daraldığını ilk 2 ay cinsel ilişkide ağrı olduğunu ama östrojen krem kullandıktan sonra zamanla bu ağrının geçtiğini ifade etmişlerdir. **Sonuç:** Vajinoplasti ve perineoplasti özellikle son yıllarda hastalar tarafından sıkça tercih edilen ve başarı oranı ve hasta memnuniyeti yüksek operasyonlardır. Deneyimli ellerde yapıldığında komplikasyon oranları son derece düşük, işlevsel yönden kazanımı oldukça üst seviyelerdedir.

Anahtar Kelimeler: Vajinoplasti, kolporafi posterior, perineoplasti

Giriş:

Doğum sonrasında bazı kadınlar, tam onarılamamış epizyotomiler, vajinal laserasyonlar ve doğuma bağlı azalmış perineal destek nedeni ile vajinanın genişlediğinden yakınırırlar. Ayrıca ilerleyen yaşa bağlı cinsel işlev bozukluğu, azalmış libido, vajinal kuruluk, orgazm olamama ve disparoni kadınların %40'ında izlenmektedir¹. Bu hastalar vajina genişliği ve cinsel ilişki sırasında sürtünme hissinin azalmasından şikâyet ederler². Aynı şekilde erkek partner de bu sürtünmenin azlığından şikâyetçi olabilir. Günümüzde hem cerrahi hem de farklı enerji modaliteleri ile uygulanan (radyofrekans ve lazer) cerrahi olmayan yöntemler tanımlanmıştır ve tedavide benimsenmiş tek bir yaklaşım yoktur³.

Vajina çapını daraltmak için kolporafi posterior (günümüzde vajinoplasti olarak da isimlendirilmektedir) ve intraoitusu daraltmak için perineoplasti uygulanmaktadır. Perineoplasti, cinsel tatmini artırmak ve yanlış epizyotomi onarımının neden olduğu disparoniyi azaltmak için de yapılabilir⁴.

Perineoplasti operasyonu çok sık uygulanan ve düşük komplikasyon oranına sahip bir prosedürdür. Buna rağmen cerrahi teknik ve hasta seçim kriterlerine ilişkin yayınlanmış bir kılavuz yoktur⁵.

Bu çalışmanın amacı, vajinoplasti ve perinoplasti uyguladığımız hastalardaki memnuniyet oranlarımızı gözlemek ve ölçmektir.

Materyal Metot

Mart 2014 - Mart 2018 tarihleri arasında kadın sağlığı merkezimize vajinada genişleme, cinsel ilişki esnasında zevk alamama, cinsel ilişkide vajinal dolgunluk hissinin olmaması ve vajinadan ses gelmesi şikayeti ile başvuran 124 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hepsine kolporafi posterior ve transversus superfisyalis kasının onarıldığı perineal cisim oluşturacak şekilde perinoplasti operasyonu uygulandı. Perineal onarım, perineal gövdeyi ve forseti yeniden oluşturmaktadır bu sayede vajinal vestibülün posterior açıklığı düzeltilmektedir. Operasyon sonrası 6. Ayda e posta ile hastalara ulaşıldı ve sorular soruldu.

Sonuçlar

Hastaların yaş, gravida ve pariteleri Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların yaş, gravida ve parite ortalamaları

	Ort+SD	Min-Max
Yaş	36,16 ± 7,69	24-64
Gravida	2,25 ± 0,10	0-6
Parite	1,91 ± 0,95	0-5

Hastaların doğum şekilleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Hastaların doğum şekilleri

Doğum Şekli	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Vajinal Doğum	92	74,19
Forseps Doğum	5	4,03
Vakum Doğum	3	2,41
Sezaryen Doğum	24	19,35
Toplam	124	100

İntraoperatif komplikasyon izlenmemiştir. Postoperatif dönemde 4 hasta dispareni tarifledi (%3,2), 4 hastada vajinal stenoz gelişti (%3,2), 2 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti (%1,6). E posta ile ulaşılan hastaların %95,16 (n=118) ameliyattan oldukça memnun, %4,03 pişman (n=5), % 0,8’i (n=1) kararsız olduklarını belirttiler. Pişman olan hastalara nedeni sorulduğunda vajinanın ameliyat sonrası fazla daraldığını ilk 2 ay cinsel ilişkide ağrı olduğunu ama östrojen krem kullandıktan sonra zamanla bu ağrının geçtiğini ifade etmişlerdir. Operasyon deneyimi ile ilgili hasta görüşleri Tablo 3 ‘de sunulmuştur.

Tablo 3: Operasyon deneyimi ile ilgili hasta görüşleri

Sorulan Soru	Hasta Sayısı	Yüzde
Ameliyat sonrası, cinsel aktiviteniz		
Çok düzeldi	94	75,8
Yeterince düzeldi	20	16,12
Az düzeldi	4	3,2
Düzelmedi	4	3,2
Kötüleştii	2	1,6
Bu cerrahi işlemle ilgili beklentiniz		
Tamamıyla karşılandı	99	79,83
Kısmen karşılandı	20	16,12
Karşılanmadı	5	4,03
Vajina genişliğinin düzeltilmesi ile ilgili olarak		
Ameliyat olduğum için memnunum	118	95,16
Ameliyat olduğum için pişmanım	5	4,03
Kararsızım	1	0,8

Tartışma

Rektosel prevalansı % 12,9-18,6 arasında değişmektedir ⁶ . Rektosel belirtileri vajinal şişkinlik, kabızlık, tamamlanmamış bağırsak tahliyesi, pelvik basınç, perineal balonlaşmadır. Cinsel ilişki sırasında hissizlik, sürtünme hissiyatının azalması ve ilişki sırasında vajinadan ses gelmesi yakınmaları da gözlenebilir ⁴ . Tüm bu bulgular hastaları tedavi arayışına sevk eder.

Bizler de bölgemiz hastanelerine başvuran vajinal genişlik, cinsel ilişkide bolluk hissi, haz alamama şikâyetleri olan hastalara vajinoplasti ve perineoplasti operasyonu uyguladık ve ameliyat sonuçları değerlendirdik.

İnan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre perineoplasti yapılan hastaların 6 ay sonraki seksüel fonksiyonları Female sexual function index (FSFI) ile değerlendirilmiş ve FSFI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme izlenmiştir ⁷ . Bizim çalışmamızda da vajinoplasti ve perineoplasti ameliyatı sonrası cinsel aktivitelerde %90'ın üzerinde düzelme izlenmiştir ve literatürdeki çalışmalar ile uyumludur.

Abedi ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada vajina daraltma uygulanan kadınların ameliyat sonrası 6. ayda cinsel fonksiyonları değerlendirilmiş. FSFI skorlarında istek, uyarılma, orgazm, tatmin skorlarında belirgin düzelme izlenmiş ancak ağrı ve lubrikasyon skorlarında belirgin kötüleşme izlenmiştir. Buna ek olarak postop 6. Ayda hastaların %46,83'ünde dispareni izlenmiştir ⁸ . Bizim çalışmamızda skorlama sistemi ile değerlendirme yapılmadı ancak hastalarımızın % 6,4 inde stnoz ve dispareni gelişti. Aradaki fark, dispareninin farklı postoperatif dönemlerde değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır.

Jamali ve arkadaşlarının yaptığı postoperatif 18 ayın değerlendirildiği bir çalışmada FSFI skorlarındaki iyileşmenin bazale göre ilerleyen aylarda da devam ettiği, bozulmuş olan ağrı skorlarının da bu süreçte iyileştiği gözlenmiştir ⁹ .

Hastalara e posta ile ulaşılması ve sorgulama yöntemi olarak valide bir ölçeğin kullanılmaması çalışmamızın zayıf yanlarıdır. Öte yandan bütün hastalara ulaşılabilmiş olması ve çalışmadan geri çekilme biası oluşmaması çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Vajinoplasti ve perinoplasti ile ilgili valide ölçekler kullanılarak yapılmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak vajinoplasti ve perineoplasti özellikle son yıllarda hastalar tarafından sıkça tercih edilen ve başarı oranı ve hasta memnuniyeti yüksek operasyonlardır. Deneyimli ellerde yapıldığında komplikasyon oranları son derece düşük, işlevsel yönden kazanımı oldukça üst seviyelerdedir.

Kaynakça

1. Bachmann G, Gupta N. Chapter 5 - Female Sexual Dysfunction. In: Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR, eds. *Clinical Gynecology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:61-69.
2. Meana M, Binik YM. Painful coitus: a review of female dyspareunia. *The Journal of nervous and mental disease*. 1994;182(5):264-272.
3. Pardo J, Solà V, Ricci P, Guilloff E. Laser labioplasty of labia minora. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;93(1):38-43.
4. Moore RD, Miklos JR, Chinthakanan O. Evaluation of sexual function outcomes in women undergoing vaginal rejuvenation/vaginoplasty procedures for symptoms of vaginal laxity/decreased vaginal sensation utilizing validated sexual function questionnaire (PISQ-12). *Surgical technology international*. 2014;24:253-260.
5. Austin RE, Lista F, Vastis PG, Ahmad J. Posterior Vaginoplasty With Perineoplasty: A Canadian Experience With Vaginal Tightening Surgery. *Aesthetic surgery journal Open forum*. 2019;1(4):ojz030.
6. Handa VL, Garrett E, Hendrix S, Gold E, Robbins J. Progression and remission of pelvic organ prolapse: a longitudinal study of menopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(1):27-32.
7. İnan C, Ağır M, Sağır FG, et al. Assessment of the Effects of Perineoplasty on Female Sexual Function. *Balkan medical journal*. 2015;32(3):260-265.
8. Abedi P, Jamali S, Tadayon M, Parhizkar S, Mogharab F. Effectiveness of selective vaginal tightening on sexual function among reproductive aged women in Iran with vaginal laxity: A quasi-experimental study. 2014;40(2):526-531.
9. Jamali S, Abedi P, Rasekh A, Mohammadjafari R. The Long Term Effect of Elective Colpoperineoplasty on Sexual Function in the Reproductive Aged Women in Iran. *International scholarly research notices*. 2014;2014:912786.

Presentation ID/Sunum No= 124

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Enhanced Recovery After Gynecologic Surgery: Review of the Literature

Dr. Mujde Can Ibanoglu¹ , Dr. Tugba Kınay¹ , Prof.Dr. Yaprak Engin-Üstün¹

¹Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH

**Corresponding author: Müjde Can İbanoğlu*

Introduction

Gynecological surgery is very common; approximately 600,000 hysterectomies are performed each year in the USA for benign reasons.[1]. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists recommends surgery with the least invasive procedures to reduce cost and reduce complication rates [2]. Traditionally, surgical intervention includes bowel preparation, discontinuation of oral intake after midnight, use of narcotics, use of analgesia, prolonged fasting, and supports prolonged bed rest and slow transition to oral intake. This approach is not evidence-based and is thought to increase recovery time. For this reason, rapid surgical protocols are tried to be developed in order to maintain normal physiology in the perioperative period, reduce postoperative complications and improve patient outcomes without causing re-hospitalization.

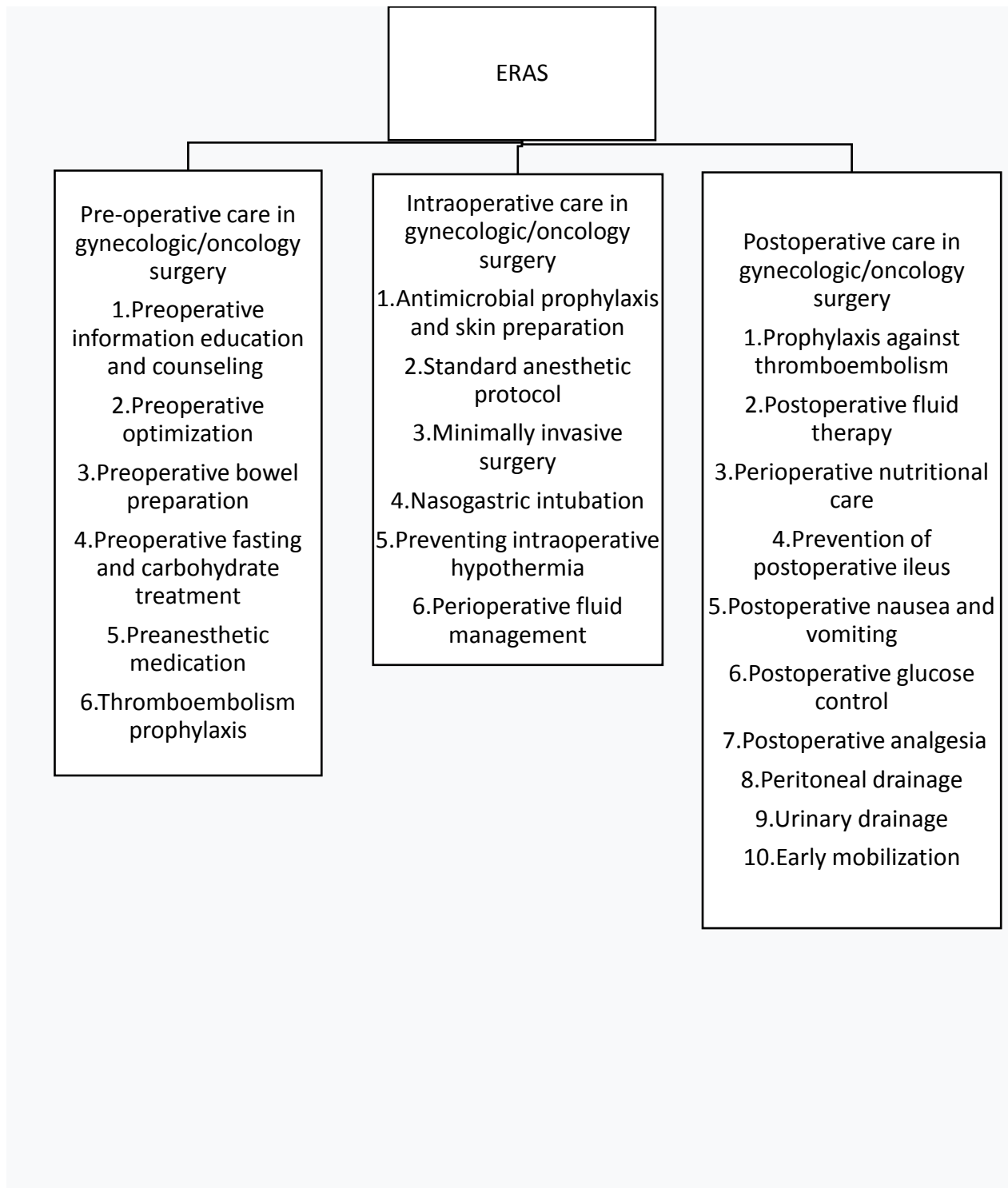
Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) includes practices aimed at providing rapid recovery by standardizing pre-and post-surgical care in patients undergoing colon surgery and reducing metabolic stress response [3]. The ERAS program is a systematic application that includes surgeons, anesthetists, nurses and assistant healthcare professionals in the care process and has been successfully implemented in the international arena.

Studies on ERAS protocols show that this system can be actively applied in different surgical areas.

ERAS in colorectal surgery by reducing surgical stress, without disturbing normal physiological function and increasing mobilization; It was observed that there was a 2.5-day reduction in hospitalization and a reduction of up to 50% in complications[4]. Using these protocols, an average profit of \$ 2245 (€ 1651) per patient was obtained[5] . Fast-track surgery protocols have been published on protocols applied for rectal, urological, pelvic, pancreatic and stomach surgeries [6].

Guidelines of the ERAS Society for peri-operative care in gynecological procedures were first published in 2016 and updated in 2019 [7]. These guidelines recommended 12 items for pre- and intra-operative care and 10 post-operative care items. The objectives of these applications are to provide patient education and consultancy services before surgery, to stop oral intake shortly before surgery and to start fast nutrition after surgery, to maintain a balanced body temperature and fluid level in order to maintain normal physiology, to increase mobilization, to provide pain control with painkillers, prophylaxis of nausea and vomiting and reduction of unnecessary or prolonged use of catheters. Components of these guidelines are given in Figure 1.

Figure 1. Guidelines for peri-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations.



In this review, we briefly study the components and implementation of ERAS in benign gynecological surgery and discuss as a whole with an improved perioperative outcome.

Pre-operative Enhanced Recovery After Surgery Components

1. Preoperative information education and counseling

Patient education and counseling should include information to enlighten the patient about the operation and the recovery process. Components of effective patient education should be informed consent forms, including online models, and patient interviews with the surgical team. Despite the lack of quality evidence, most studies show that counseling provides beneficial effects with no evidence of harm. It is recommended that patients routinely seek preoperative counseling[8].

2.Preoperative optimization

Pre-operative health optimization includes medical comorbidities such as anemia and hyperglycemia. In addition, tobacco and alcohol use should be routinely evaluated before surgery. As general information, hemoglobin is an important building block for the transport of oxygen, which is effective in cell nutrition, and it is necessary for the distribution of iron oxygen to tissues[9]. Iron deficiency is common in menstruating women and after menopause[10]. Pre-operative patients who are scheduled for gynecological surgery have a high prevalence of anemia, and the incidence of postoperative anemia increases as a result of the increase in blood loss caused by the surgery[10]. In conclusion, preoperative anemia is an independent risk factor associated with a higher risk of blood transfusion and negative surgical outcomes. In a study of patients undergoing gynecological surgery, it was shown that preoperative anemia, diagnosed in 23.9% of women, was an independent factor associated with an increased risk of one-month mortality and morbidity[11]. Blood transfusion did not appear to improve these risks. There is evidence that interventions addressing these factors before elective surgery reduce perioperative morbidity and mortality[7]. Smoking and alcohol are associated with increased postoperative morbidity and should be stopped at least four weeks before the procedure.

Smoking and alcohol use are common lifestyle risk factors that can affect the outcome of the surgery, and they affect human physiology in different ways. Smoking mostly affects lung function, cardiovascular system, immune response and tissue healing[12]. Alcohol; It negatively affects the liver, pancreas and nervous system, heart function, immune capacity, hemostasis, metabolic stress response[13].

3.Preoperative fasting and carbohydrate treatment

Surgery is a metabolic stress and therefore causes peripheral insulin resistance, resulting in hyperglycemia and postoperative complications and prolonged recovery time[14]. In studies conducted in the light of this information, it has been shown that postoperative insulin resistance is reduced by half as a result of pre-operative carbohydrate loading sufficient for rapid insulin response[15]. Compared with fasting before the operation, it has been shown that patients who received carbohydrates were discharged earlier[15]. Oral carbohydrate loading reduces postoperative insulin resistance, improves preoperative health and is routinely recommended[16].

4.Preoperative bowel preparation

ERAS protocols for gynecological surgery allow up to 2 hours of clear fluids and up to 6 hours of solids prior to induction of anesthesia, and carbohydrate loading is recommended[17]. Mechanical bowel preparation is not routinely recommended, even when bowel resection is planned; because mechanical bowel preparation can often cause dehydration and there is insufficient evidence that it will benefit the patient[18]. Scientific evidence has shown that clear fluid intake up to 2 hours before surgery does not increase gastric content, lower gastric fluid pH, or increase complication rates[19]. 5.Preanesthetic medication

Routine sedatives should be avoided to reduce preoperative anxiety to speed up postoperative recovery[20]. Between the medications used in elective surgeries to be performed with general anesthesia and placebo, it has been shown that the postoperative experience of the patient does not improve and the duration of anesthesia is increased with these medications[21].

6.Thromboembolism prophylaxis

Patients at risk of VTE should receive prophylaxis with LMWH or heparin initiated before surgery in combination with mechanical methods. Patients should be advised to consider stopping hormone replacement therapy or consider alternative preparations prior to surgery. Patients should discontinue oral contraception and switch to another form before surgery. Because in women using combined oral contraceptives thrombotic coagulation factor changes, it continues until 4-6 weeks after cessation of treatment[7, 20]. Therefore, it is recommended that the oral contraceptive method should be discontinued one month before the surgery, but this situation should be evaluated carefully with the possibility of an unwanted pregnancy[20].

Intra-operative Enhanced Recovery After Surgery Components

1. Antimicrobial prophylaxis and skin preparation

Most pelvic surgeries include operations that belong to the clean contaminated wound class. In gynecology, pathogens in surgical site infections often include skin flora, vaginal flora or enteric bacteria. Intravenous antibiotics (1st generation cephalosporin or amoxicillin-clavulanic acid) should be routinely administered within 60 minutes before skin incision[7]; additional doses should be given in case of prolonged operations, severe blood loss and during the operation of obese patients[22]. For patients with penicillin / cephalosporin allergy, a combination of clindamycin and gentamicin or quinolone can be used[20]. Laparoscopic operations that are not contaminated with genitourinary or digestive tracts do not require antimicrobial prophylaxis. Before surgery, skin preparation is traditionally done with a shower, epilation or skin antiseptic solution. However, there is no clear evidence that epilation reduces wound infection, regardless of the method chosen (shaving, hair cutting or depilatory cream)[22]. For this reason, epilation should be avoided and if necessary, haircut is preferred. For skin cleansing, chlorhexidine-alcohol should be preferred over aqueous povidone-iodine solution[23].

2. Standard anesthetic protocol

Short-acting anesthetic agents are recommended during surgery to ensure rapid awakening[7]. With the addition of regional anesthesia to general anesthesia, postoperative nausea and vomiting are reduced and a faster awakening is provided. A ventilation strategy using tidal volumes of 5-7 ml / kg with a positive end expiratory pressure of 4–6 cm H₂O reduces postoperative pulmonary complications[7].

3. Minimally invasive surgery

Although minimally invasive surgery is an important factor in reducing hospital stay and accelerating patient recovery on its own, it is not seen as an integral part of ERAS. In the ERAS protocol, it is recommended that efforts be made to minimize surgical trauma by using the smallest incision possible, making a transverse incision instead of the sub-umbilical median[7].

4. Nasogastric intubation

While planning the operation within the scope of ERAS, the surgical team should pay attention to choosing the least invasive surgical method, determining the necessity and duration of bladder catheterization, avoiding nasogastric tubes and minimizing the use of other drainage tubes.

5. Preventing intraoperative hypothermia

Anesthesia models performed with the ERAS protocol also aim to maintain normothermia and perioperative euvolemia. Intraoperative hypothermia prolongs the recovery time after anesthesia. Maintaining normothermia can shorten the time in the post-anesthesia care unit and lower maintenance costs[24].

6. Perioperative fluid management

While the idea of replacing the losses in the body due to reduced urine output and unnoticeable sweating has traditionally been adopted, new studies have shown that these losses are not as high as thought[25]. Excess fluid therapy has also been shown to increase intravascular pressure and increase the atrial natriuretic peptide and cause deterioration in the vascular endothelium[26]. Consequently, the purpose of intraoperative fluid balance should be to maintain body weight before surgery, and fluid therapy with zero balance should be applied to ensure euvolemia[27].

Post-operative Enhanced Recovery After Surgery Components

Postoperative ERAS components generally focus on pain management, rapid recovery of bowel function, diet and patient mobilization.

The primary expectation of patients who have undergone gynecological surgery due to benign indications is to be discharged within one to two days following the surgery. On the other hand, the second group recommendations of the ERAS group were weak compared to the first group recommendations in terms of the reliability of the data. This has led to a weak evaluation of the evidence in studies including early mobilization and

postoperative analgesia, especially in the selection of the optimal analgesic regimen in vaginal and open surgery, the necessity and duration of urinary drainage. In some cases, recommendations have been made based on findings from other surgical disciplines in which major abdominal surgery is routinely used. These comments should be taken into account when evaluating the Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations — Part II mentioned below.

1. Early mobilization

Patients should be encouraged to mobilize within 24 hours of surgery.

2. Prophylaxis against thromboembolism

Recommendations for postoperative venous thromboembolism prophylaxis are for patients to wear appropriate pressure stockings and apply intermittent pneumatic compression. Expanded prophylaxis for patients after laparotomy for abdominal or pelvic malignancies, that is, should be arranged as 28 days[28].

3. Postoperative fluid therapy

Intravenous fluids should be stopped within 24 hours after surgery and balanced crystalloid solutions should be preferred[28].

4. Perioperative nutritional care

A standard diet is recommended within the first 24 hours after surgery.

5. Prevention of postoperative ileus and glucose control

With the use of postoperative laxatives and chewing gum, rapid recovery of the intestines can be achieved[28]. In addition, by keeping blood glucose levels between 180-200 mg / dl before, during and after the operation to reduce insulin resistance, metabolic stress can be reduced and ultimately perioperative results can be improved[28].

6. Postoperative analgesia, nausea and vomiting

A multimodal analgesia strategy should be applied to reduce the need for opioids after surgery and to cope with pain. Post-operatively, opioids should be given orally to patients as soon as possible[28]. Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a common problem that delays recovery and prolongs hospital stay[29]. Women who have undergone laparoscopic and gynecological surgery, It has a high risk of PONV, especially in long-term operations[29]. As a pain reliever, acetaminophen and NSAIDs in combination or dexamethasone can be applied to all patients as long as there are no contraindications to reduce postoperative nausea and vomiting[28].

7. Peritoneal and Urinary drainage

Urine catheters should be removed as soon as possible postoperatively, and within a maximum of 24 hours. Patients should be encouraged to act within 24 hours after surgery[28].

Discussion

ERAS guideline examines many peri and postoperative suggestions for different surgical branches. Studies have been conducted in which different protocols such as gynecological surgeries, vaginal procedures, minimally invasive surgery were performed. In addition, there are reviews to explain which elements are more important in these protocols applied to improve operative results.

In a study by Pache et al., It was shown that there was at least a 70% improvement in postoperative complications and hospital stay when acted in line with ERAS protocols, and it was also emphasized that these results were better in gynecological surgery compared to colorectal surgery[30].

In another study, gynecological operations were compared under the heading of regional anesthesia and general anesthesia applied in line with ERAS recommendations. The results showed that the duration of stay, complication rate, intravenous fluid use and opioid use were reduced in the regional anesthesia

group. Increased patient satisfaction and decreased hospital costs have been stated as additional benefits of ERAS[31].

In a recent report, each component related to the use of ERAS in gynecological surgery was examined separately; accordingly; It was concluded that the high level of evidence, reduced hunger, skin preparation with chlorhexidine, multimodal pain management, nausea and vomiting prophylaxis, antibiotic prophylaxis, fluid balance management, maintenance of body temperature at normal values, reduction of drain use and transition to early nutrition are feasible with a high level of evidence . Applications with moderate evidence value were listed as carbohydrate loading, avoidance of bowel preparation, use of prokinetics, and early mobilization[32].

In another study evaluating fifty studies examining ERAS in gynecological surgery; It was stated that it is important to provide the patient with preoperative consultancy, not to make bowel preparation, multimodal approach in pain management, fluid balance management, preferring minimally invasive surgery as much as possible, and early mobilization and nutrition. In this study, a multidisciplinary team work and active participation of the patient in the process are also emphasized[33].

In a study in which 410 women who had undergone gynecological surgery were examined, it was reported that the same day discharge rate increased by 9.4% with ERAS applications. It has been reported that pre-operative anti-emetic application and applications during anesthesia provide a decrease in postoperative pain and nausea / vomiting ($P < .001$). It was stated that the increase in discharge rates on the same day did not cause any change in postoperative complications or re-hospitalization rates[34].

ERAS Society's guidelines for peri-operative care in gynecological surgery[35], published in 2016, provide recommendations for pre- and intra-operative care and postoperative care, and the recommendations in these two guidelines are based on colorectal surgery guidelines. Studies suggest that increased compliance with ERAS agents in colon surgery has a positive effect on operation results, but more studies are needed to reach this affirmation in gynecological surgery[36]. Table 1 provides a summary of the studies on ERAS.

As stated by the association, ERAS is a multidisciplinary management of an unstable and dynamic process that needs to be improved as the results emerge. Accordingly, it is necessary to develop evidence-based components for perioperative care with ERAS recommendations, and it is necessary to develop studies that will serve this purpose.

Table 1. Review of the Literature

Author	Recommandation	Results
Pache et al.[30]	All items	70% improvement in postoperative complications and hospital stay when acted in line with ERAS protocols.
Modesitt et al.[31]	Intraoperative anesthesia type	Duration of stay, complication rate, intravenous fluid use and opioid use were reduced in the regional anesthesia group.
Kalogera et al. [32]	Patient education, bowel preparation, elimination of nasogastric tubes, minimization of surgical drains, early postoperative mobilization, early postoperative feeding, early intravenous fluid discontinuation, early removal of urinary catheters, use of laxatives, chewing gum, surgical site infection reduction bundle, glucose management, and venous thromboembolism prophylaxis	Evidence and existing guidelines support 29 protocol elements for the Agency for Healthcare Research and Quality Safety Program for Improving Surgical Care and Recovery in gynecologic surgery.
Scheib et al.[33]	Preoperative counseling to the patient, no bowel preparation, an opioid-sparing multimodal approach to pain management, goal-directed fluid management, minimally invasive surgery when possible, and early mobilization and feeding.	This study supports quality evidence for individual components of the ERAS pathway.
Peters et al.[34]	In laparoscopic minimally invasive gynecological procedures, the results of recovery with ERAS protocols and traditional methods were compared.	In this group of surgeries, there was no difference in 30-day morbidity between the two groups, but the discharge rates increased on the same day as the surgery and improvement in perioperative outcomes was shown.
Bisch et al.[35]	In this study, the results of the applications made according to the	It has been observed that the clinical results have improved and the money

	recommendations in the guides related to ERAS and the applications made before these guidelines are compared.	allocated for healthcare has been saved in the applications carried out with the recommendations of the ERAS guidelines.
Wijk et al.[37]	This study is comparing postoperative results with Enhanced Recovery After Surgery Gynecologic / Oncology guideline.	Improvement in clinical outcomes has been shown with compliance with the Enhanced Recovery After Surgery Gynecologic/Oncology guideline elements.

Presentation ID/Sunum No= 133

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Thin Prep Prossessor ve Konvansiyonel Yöntemle Hazırlanan Smearlerin Servikal Sitolojik Anormallikleri Saptamadaki Yeri ve Yeterliliklerinin Karşılaştırılması

Op.Dr.Saniye NEBİOĞLU 1

*T.C.Sağlık Bakanlığı, Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü
Sağlık Hizmetleri Dairesi Başkanlığı, Koruyucu Sağlık Hizmetleri Birimi
Corresponding Outhor, Saniye NEBİOĞLU*

Özet

Amaç: Bu çalışmamızın amacı konvansiyonel smear ve otomatize thin prep prossessor ile hazırlanan smearlerin yeterliliği, servikal sitolojik anamalileri saptamada doğruluklarını karşılaştırmaktır. **Materyal ve Metod:** Bu çalışma Ocak 1998 ve Eylül 1998 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları hastanesi Kolposkopi Polikliniğine başvuran 100 hastada yapıldı. Endoservikal fırça ile konvansiyonel smear alınmasının ardından fırçanın her iki yüzü lam üzerine yayıldı ve papanicoloau smear için fixe edildi. Aynı fırça %95 alkol solusyonuna daldırılarak thin layer prossessor için hücre süspansiyonu hazırlandı. Tüm hastalara kolposkopik muayene yapıldı. Atipik transformasyon zonu saptanan hastalardan biopsy alındı. Aynı hastadan hazırlanan farklı slaytlara farklı numaralar verilerek sitopatoloğun bunları bilmesi ve ardarda incelemesi engellendi. Elde edilen veriler her iki teknik örnek yeterliliği açısından ve alınan biopsilerin sonuçları standart alınarak patolojiyi saptamaki doğrulukları açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Olgular demografik olarak yaş, parite,başvuru şikayetleri, konrasepsiyon yöntemleri açısından da değerlendirildi. 51 Konvansiyonel smear, 64 thin prep smear yeterli bulundu.Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (x_2 1.086, , $p < 005$).Thin prep smearlerde lökositlerin daha uniform dağılışı yorumu kolaylaştırdı. Geniş hücre grubu olmamasına karşın ekfoliye hücre tabakaları korunmuştu. Parakeratotik ve hiper keratotik hücre grupları ayırt edilebilmekteydi. Gold Satandard olarak kolposkopik biopsilerin histopatolojik incelemeleri kabul edildiğinde konvansiyonel smearin sensitivitesi%57.7 spesifitesi %87.8 pozitif prediktivitesi%62.5 negatif prediktivitesi%8.5 idi. Thin prep yönteminin sensitivitesi %84.6 ve specifitesi %89.1 pozitif prediktivitesi %73.3 ve negative prediktivitesi%94.3 olarak bulundu. **Sonuç:** Çalışmamızda thin prep prossessor tekniği konvansiyonel smear ile karşımıza çıkan hazırlama aşamasındaki hataların büyük bir kısmını yok ederek smear kalitesini artırmıştır.Tarama programları yaygınlaşırken doğru bir sonuca ulaşmak için slayt kalitesinin de artması çok önemlidir. Daha kısa zamanda, daha iyi slaytları, daha doğru bir şekilde thin prep yöntemi ile taranabilmektedir. Konvansiyonel smear ve thin prep prossessor ile hazırlanan smearleri yeterlilik ve tanısal doğrulukları açısından karşılaştırdığımız bu çalışmada thin prep prossessor smearlerde bu hedeflere ulaşılmıştır. Literatürdeki oranlarla çalışmamızdaki oranlar arasındaki farklılıklar çalışma grubumuzun küçüklüğüne bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Smear,thin Prep Prossessor, Servikal Sitoloji, Servikal Kanser

The Comparison of the Efficiency and Diagnostic Accuracy of the Smears Prepared by the Conventional Method and Thin Prep Processor in Detecting Cervical Cytological Anomaly

Abstract

Objectives : The aim of this study is to compare the adequacy of conventional smears and smears prepared by an automated thin prep processor and their accuracy in detecting cervical cytological anomalies. **Material And Method :** This study was conducted on 100 patients who applied to the Colposcopy clinic of Süleymaniye Maternity Hospital between January 1998 and September 1998. After the conventional smear was taken with an endocervical brush, both sides of the brush were spread on a slide and fixed. Cell suspension was prepared for thin layer by dipping the same smear brush in 95% alcohol solution. Colposcopic examination was performed on all patients. Biopsy was taken from patients with an atypical transformation zone. Different numbers were given to slides of the same patient, to ensure double blind examination. **Findings :** The cases were also evaluated demographically. 51 Conventional and 64 thin prep smears were found to be sufficient. The difference was statistically significant (x^2 1.086, $p < 0.05$). More uniform distribution of leukocytes in thin prep smears facilitated interpretation., the Exfoliated cell layers were preserved. When colposcopic biopsies were accepted as Gold Standard, the sensitivity and specificity of conventional smear were 57.7% and 87.8% respectively. Its positive and negative predictivity were 62.5% and 8.5%. The sensitivity and specificity of the thin prep method were 84.6 and 89.1%, While positive predictivity and negative predictivity were 73.3% and 94.3% respectively. **Result:** In this preliminary study The thin Prep processor technique increased the quality of the smear by eliminating most of the errors in the preparation stage. Cytopathologist can scan better slides in a shorter time, more accurately. In this study, in which we compared smears prepared with conventional smear and thin prep processor in terms of their efficiency and diagnostic accuracy, this goals could be achieved in smears prepared by thin prep processor

Keywords: Smear, thin Prep Processor, Cervical Sitoloji, Cervical Cancer

Amaç

Serviks kanseri uzun yıllar kadın genital organ kanserleri, içinde dünyada en çok görülen kanser olmuştur. Servikal kanser 40 yaş altı kadınlarda en sık kanserden ölüm sebeplerinden biri olup tüm dünyada genç kadın popülasyonunda insidans giderek artmaktadır (1). Serviks kanseri uzun süre prekanseröz lezyonlar halinde bulunmaktadır. Bu durum hastalığın sitolojik ve klinik birtakım tanı metodları ile daha erken dönemde teşhisini ve küratif tedavisini mümkün kılmaktadır (2,3,4).

Son yıllarda özellikle genç kadınlarda serviks kanseri görülme hızı artmaktadır (5). Bu artış tarama yöntemlerinin gelişmesiyle doğru orantılıdır. Yine de son 40 yıl içerisindeki serviks kanseri nedeniyle ölümlerde görülen azalma taramanın yaygınlaşmasına bağlanmaktadır (6,7). Tüm başarılarına rağmen Papanicolaou (PAP) smearin yanlış negatifliği %6 dan %55 kadar değişebilmektedir (8). Yanlış negatif sitolojik yorumlar smearin alınma, hazırlanma ve yorumlama safhasında yapılan hatalara bağlı olabilir (9,10). Hataların çoğundan preparat kalitesinin düşüklüğü ve bunun sonrasında yapılan yanlış yorumlar sorumludur (9). Smear kalitesinin artışı yanlış negatif sonuçları azaltacaktır (9). Konvensiyonel yolla hastadan alınan hücrelerin ancak bir kısmı slayt üzerine aktarılabilir. Bir çok hücre örneği servikal brush üzerinde kalır (10). Thin prep processor bir filter transfer aygıtıdır. Süspansiyon halinde toplanmış hücrelerden otomatik olarak slayt hazırlamak için geliştirilmiştir. Bu aygıt ile hücre prezervasyonu sağlanmakta kan mucus ve hücre agregatlarının ayırımı yapılarak ince uniform bir slayt elde edilebilmektedir (11). Ayrıca kan hücreleri ve mucus ortamdan uzaklaştırılırken hücreler arası bağlar ve microbial elementler korunmakta, böylece slayt serviksten alınan hücresel elemanları en iyi şekilde prezente etmektedir(9).

Bu çalışmamızın amacı konvensiyonel yolla hazırlanan smear ve otomatize thin prep processor ile hazırlanan smearin yeterliliği ve servikal sitolojik anomalileri saptamada doğruluklarını karşılaştırmaktır.

Material Metod

Bu çalışma Ocak1998 ve Eylül 1998 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları hastanesi Kolposkopi poliklinine başvuran 100 hastada yapıldı.Hastalarda endoservikal fırça external osa yerleştirildi saat yönünde 360 derece çevrilerek konvensiyonel smear alınmasının ardından fırçanın her iki yüzü lam üzerine yayıldı ve papanicoloau smear için fixe edildi. Aynı smear fırçası %95 alkol solusyonuna daldırılarak thin layer prosessor için hücre süspansiyonu hazırlandı. Tüm hastalara kolposkopik muayene yapıldı. Atipik transformasyon zonu saptanan hastalardan biopsy alındı ve örneklerle birlikte patoloji laboratuvarına gönderildi.Laboratuarda konvensiyonel smear ve süspansiyon numaralandırılarak farklı işleme tabi tutuldular. Hücre örnekleri ihtiva eden süspansiyon thin prep prosessor (Cytopin-Shandon) içerisine lam ve bir ucuna polikarbon filter kağıdı iştirilmiş disposable silindir filter aleti ile beraber konarak 3000 rpm' de 10 dakika kadar santrifüj edilerek hücrelerin ayrışması sağlandı. Süspansiyon silindirden geçirilerek hücreler filtrenin dış yüzeyine aktarıldı daha sonra filtrat silindirden aspire edildi. Filtre üzerindeki hücreler temas yoluyla lam üzerine aktarıldı. Alkol içeren banyo solusyonu ile yıkanarak papanicoloau boyası ile boyandı üzeri lam ile kapatılarak sitopatoloğa incelenmek üzere verildi.Konvensiyonel smearlar alkol banyolara konarak aynı şekilde boyandı ve incelemeye alındı.Tüm slaytlar tek bir patolog tarafından incelendi. Aynı hastadan hazırlanan farklı slaytlara farklı numaralar verilerek sitopatoloğun bunları bilmesi ve ardarda incelemesi engellendi. Slaytların değerlendirilmesinde Bethesda sistemi kullanıldı.Elde edilen veriler her iki tekniğin örnek yeterliliği ve alınan biopsilerin sonuçları standart alınarak patolojiyi saptamaki doğrulukları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular

Olgular demografik olarak yaş parite jinekolojik başvuru şikayetleri ve konrasepsiyon yöntemleri açısından da değerlendirmeye tabii tutuldu. Konvansiyonel smearların 51 yeterli iken thin prep yönteminde bu sayı 64 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (x^2 1.086 , p <005). Konvansiyonel yöntemle optimalden az değerlendirilen 39 ve thin prep yöntemle optimalden az değerlendirilen 30 preparat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (x^2 1.005 p >005).(Tablo 1)

	Smear	Thin prep	Ki kare	p
Yeterli	51	64	1,086	<005
Optimalden az	39	30	1,005	>005
yetersiz	10	6	0,075	<005
Toplam	100	100		

Tablo 1: Tüm Smearlerin Yeterlilik Durumu

Thin prep ile mucus ve kan hücrelerinin çoğu ortamdan uzaklaştırılmıştı. Lökositlerin daha uniform dağılışı yorumu kolaylaştırdı. Thin prep slaytlarda geniş hücre grubu olmamasına karşın ekfoliyeye hücre tabakaları korunmuştu. Parakeratotik ve hiper keratotik hücre grupları ayırt edilebilmekteydi.

Konvansiyonel yöntemle 10 smear Kan, iltihap elemanları ve havada kurumaya bağlı sebeplerden yetersiz olarak değerlendirilirken Thin prep ile hazırlanan smearlardan sadece 6 sı yetersizdi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (x^2 0.0075 p <005).

Smear	Olgu(n=100)		Olgu(n=100)	
	Konvansiyonel smear		Thin prep smear	
Yetersiz	10		6	
Negative smear	66	(%73.3)	64	(%68)
Atipik	15	(%16.6)	15	(%15,9)
LGSIL	7	(%7.7)	12	(%12,7)
HGSIL	2	(%2.2)	3	(%3,1)
TOPLAM	100	%100	100	%100

Tablo2: Tüm Smearlerin Sitopatolojik İncelene Sonuçları

Konvansiyonel teknikle hazırlanan smearların 66 tanesi negatif olarak değerlendirilmiştir. Bu oran yeterli olarak değerlendirilen konvansiyonel smearların %73.3 nü oluşturmaktadır. Bu yöntemle olguların 15 inde atipik hücre görülmüştür (%16.6) ve 7 adet LGSIL (%7.7) 2 adet HGSIL (%2.2) tanısı konmuştur.

Thin prep yöntemi ile hazırlanan smearlerin 6 sı yetersiz olarak değerlendirildi. Yeterli veya optimalden az olarak değerlendirilen 94 smearin sitopatolojik incelemesinde 64 negatif (%68), 15 atipik (%15,9) ,12 LGSIL (%12,7) ve 3 HGSIL (%3,1) saptandı (Tablo 2). Tüm olguların kolposkopik inceleme sonucunda 36 hastada ATZ saptanmıştır.(Tablo 3)

Kolposkopi	Olgu(n=100)
NTZ	64
ATZ	36
TOPLAM	100

Tablo 3: Olguların Kolposkopik İnceleme Sonuçları

Kolposkopik incelemesinde ATZ saptanan olgulardan alınan biopsilerden 10 olgunun sonucu normal (%27,8), 23 olguda CIN I (%63,9), 3 olguda CIN II (%8,3) olarak rapor edilmiştir. (Tablo 4)

Histopatolojik inceleme	Olgu(n=36)	%
Normal	10	27,8
CIN I	23	63,9
CIN II	3	8,3
TOPLAM	36	

Tablo 4: ATZ Saptanan Olgulardan Alınan Biopsilerin Histopatolojik Sonuçları

Konvansiyonel smear ile kolposkopik biopsi sonuçlarını karşılaştırdığımızda smear (+) 24 olgudan 15 inde (%62,5) malign transformasyon mevcuttu (3 CIN II ve 12 CIN I). Smear (-) olarak değerlendirilen 66 olgudan 8 inin biopsisinde malign transformasyon mevcuttu (%12,1-CINII). Smear yetersiz kabul

edilen 10 olgunun 3 ünün (%30) kolposkopik biopsi sonucunda malign transformasyon olduğu saptandı. (Tablo5)

Kolposkopik biopsi sonucunu gold standart olarak aldığımızda konvansiyonel smearin sensitivitesi %57.7 spesifitesi %87.8 pozitif prediktivitesi%62.5 negatif prediktivitesi%8.5 olarak saptandı.

Histopatolojik Doku Tanısı	n=100			TOPLAM	n=100		
	Konvansiyonel smear				Thin prep smear		
	(+)	(-)	Yetersiz		(+)	(-)	Yetersiz
Malign Transformasyon	15 (%65,2)	8 (%12,1)	3 (%30,0)	26	22 (%73,3)	3 (%4,7)	1 (%16,7)
Normal	9 (%37,5)	58 (%87,9)	7 (%70,0)	64	8 (%26,7)	61 (%95,3)	5 (%83,3)
TOPLAM	24	66	10	100	30	64	6

Tablo 5: Histopatolojik Doku Tanıları İle Konvansiyonel Smear Ve Thin Prep Smearin Karşılaştırılması

Thin prep yöntemi ile pozitif olarak değerlendirilen 30 olgudan alınan biopsilerin 22 sinin (%73,3) histopatolojik tetkik sonucu malign transformasyon saptanmıştır (3 CINII ve 19 CIN I). Thin prep smeari negative olan 64 olgunun biopsilerinin sadece 3 ünde (%4,7) malign transformasyona rastlanmıştır (3 CIN I.) Bu yöntemle yetersiz olarak değerlendirilen 6 olgunun biopsi sonucunda sadece 1 olguda (%16,7) malign transformasyon varlığı saptanmıştır.

Gold Standart olarak kolposkopik biopsilerin histopatolojik incelemeleri kabul edildiğinde thin prep yönteminin sensitivitesi %84.6 ve spesifitesi %89.1 olarak ortaya çıkmaktadır. Tekniğin pozitif prediktivitesi %73.3 ve negative prediktivitesi%94.3 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Serviks kanserinin erken tanısında servikal smearin kullanılmaya başlanması serviksin prekanserözlezyonlarının teşhisi ve tedavisi hakkında pek çok yeni bilginin ortaya çıkmasını sağlamıştır (12). Serviks dokusuna ulaşabilme kolaylığı nedeniyle servikal sitoloji dışında kolposkopik inceleme ve kolposkopik biopsi ile alınan doku örnekleri serviks kanseri gelişiminin bir seri prekanseröz lezyonun devamı olduğunu göstermiştir.Papanicolaou smear servikal kanser taramasında yaygın olarak kullanılmasına karşın yanlış negatifliği %1,5 tan %55 ekadar değişmektedir ve yanlış negatifliğin 2/3 ü örnekleme hatalarına bağlıdır (13). Koss ve arkadaşları düzenli aralıklarla kontrole gelen hastalarda invazive servikal kanser saptanmasını, bu hastalardan daha önce alınan smearlerin hücre toplanması, slayt hazırlanması ve yorumlanması aşamalarında yapılan hatalarla ortaya çıkan yalancı negative sonuçlara bağlı olduğunu göstermişlerdir (13). Smear alınma ve hazırlanma aşamasındaki hatalar slayt kalitesini etkilemekte ve hazırlanan slaytta hastadan alınan diagnostic hücrelerin okunmasını engelleyebilmektedir.

Çalışmamızda her iki yöntem aynı populasyona uygulandığından demografik olarak gruplar arasında her hangi bir fark söz konusu değildir. Çalışma kolposkopi ünitemize başvuran yaşları 22 ve 65 arasında 100 olguluk bir grupta yapılmıştır. Hastaların başlıca başvuru nedeni ise %25 ile akıntı iken %30 ile koitus interaptus en çok kullanılan kontrasepsiyon yöntemi idi.Çalışmamızda konvansiyonel smearler %51 oranında yeterli iken thin prep smearlerin %64 ü yeterli idi. Konvansiyonel yöntemde smear kalitesinin optimalden az olma oranı %39 thin prep yönteminde %30 idi.Hutchinson ve arkadaşları çalışmalarında yeterli olarak değerlendirilen smear oranını konvansiyonel smearlerde %73,5 thin prep

smearlerde ise %79,5 bulmuşlardır (11). Kish ve arkadaşları 488 olguluk çalışmalarında konvansiyonel smearlerde %77 yeterli, %21 optimalden az, %2 yetersiz iken thin prep için bu oranlar sırasıyla %90, %9 ve %1 olarak buldular (14). Lee ve arkadaşları Brigham Woman's Hospital (USA) de yaptıkları 7360 olguluk çalışmalarında yeterli örnek sayısının Thin prep Metoduyla önemli ölçüde arttığı ve optimalden az smear sayısının da azaldığını gösterdiler (15). Sprenger ve arkadaşlarının çalışmalarında da örnek kalitesindeki artış anlamlı bulundu (16). Geyer ve arkadaşları da 557 olguluk çalışmalarında hücre korunmadında thin prep yönteminin daha üstün olduğunu istatistiksel olarak gösterdiler (17). Loferty ve arkadaşları da thin prep kalitesinin daha iyi olduğunu slaytların daha kolay tarandığını ve %2.6 ya karşın %0.3 gibi daha az yetersiz slayt oranına sahip olduğunu buldular (18).

Örnek kalitesindeki düzelme rutin tarama programları için çok önemlidir. Örneğin koruyucu solüsyon içinde toplanması optimal bir fiksasyon sağladığı gibi havada kurumaya bağlı hataları yok ederek örnekleme kalitesini artırmaktadır (11). Toplama aletinin üzerindeki tüm hücrelerin yıkanması daha sağlıklı tanı koydurucu bir örnek elde edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca thin prep yöntemi ile hazırlanan slaytlar mucus kan ve iltihabi elemanlardan arındırılmış temiz bir art alana sahiptir. Mikrobiyal elementler (T: vajinalis, monilia) korunmaktadır.

Bizim çalışmamız göstermiştir ki thin prep prosessor konvansiyonel smearde karşımıza çıkan hazırlama aşamasındaki hataları büyük oranda yok ederek smear kalitesini artırmıştır. Literatürdeki oranlarla çalışmamızdaki oranlar arasındaki farklılıklar çalışma grubumuzun küçüklüğüne bağlıdır. Thin prep yönteminde tanınan hücre grupları bozulmamakta hücreler arası bağlar yıkılmamaktadır. BU endosevikal kolonlar hücre gruplarının smearde bulunmasıyla gösterilmiştir (11). Papanicolaou smear anormal hücreler kan ve iltihabi elemanlar arasında gizli kalabilmekte ve hücre dağılımının uniform olmayışı yüzünden hücre grupları bu anormal hücreleri gölgeleyebilmektedir. Thin prep smearde hücreler 13 mm lik çapta bir daire içine yayılmıştır. Sitopatolojik belli bir alana homojen dağılan hücreleri incelediğinden inceleme işlemi daha az zaman almakta ve inceleme alanı tümüyle değerlendirilebilmektedir.

Çalışmamızda thin prep prosessor tekniğinin konvansiyonel smearde karşımıza çıkan hazırlama aşamasındaki hataların büyük bir kısmını yok ederek smear kalitesini artırmıştır.

Kolposkopik inceleme sonrasında 36 olguda ATZ saptanmış ve bu hastalardan alınan biopsi sonuçlarında preinvasif lezyon saptanmıştır. Konvansiyonel smearin bu lezyonları saptamadaki sensitivitesi %57.7, spesifitesi %87.8, pozitif prediktivitesi %8.5 olarak saptanmıştır. Thin prep smear ile sensitivite %84.6 spesifite % 89.1 pozitif prediktivite %73.3 ve negative preiktivite %94.3 olarak bulunmuştur.

Cibas 782 olguluk çalışmada thin prep yöntemi ile sensitivitede anlamlı bir artış saptamıştır (667 ye karşın %74). Ancak yazar spesifitede anlamlı bir değişiklik bulunmadığını bildirmiştir (%76 ya karşın %77). Bu çalışmadaki iki pozitif ve negative prediktivite değerleri de birbirine yakındı (%63 e karşın %62 ve % 84 e karşın %81). Böylece Cibas thin prep yöntemiyle hazırlanan smear sonuçlarının kolposkopik biopsi sonuçlarıyla daha iyi korrelasyon gösterdiği sonucuna vardı (19). James 501 olguluk çalışmada 169 olgudan kolposkopie eşliğinde biopsi aldı 134 pozitif biopsinin 61 tanesinin konvansiyonel yöntemle sitolojisi pozitif idi (sensitivitesi %45.5). Thin prep yöntemi ile ise biopsisi pozitif 15 olgu daha sitoloji ile yakalanmıştı (total 76 olgu), thin prep smearin sensitivitesi ise % 56.7 idi (20).

Bizim çalışmamızda da thin prep prosessor ile hazırlanan smearlerin sensitivitesi konvansiyonel smearlardan daha yüksek bulunmuştur (%57.7 uye karşın %86.4). Literatürde sensitivite değerleri arasındaki farklar seçilen popülasyona bağlanmıştır. Bizim çalışmamız kolposkopi ünitesine referans edilmiş yüksek riskli bir popülasyonda gerçekleştirilmiştir. Thin prep prosessor servikal sitolojik örneklemede ve taramada konvansiyonel smear üzerine avantajlara sahiptir.

Bu çalışma sonucunda thin prep smearin yaygınlaştırılması ile smear kalitesinin artacağını ve bunun sonucunda yalnız negative sonuçların azalarak daha fazla hastanın preinvasif dönemde yakalanacağı kanaatine vardık.

SONUÇ

Servikal kanser 40 yaş altındaki kadınlarda kansere bağlı en sık ölüm sebeplerinden biri olup tüm dünyada genç kadın populasyonunda insidansı giderek artmaktadır. Bu güne kadar genç kitlelerin taranmasında pap smear kullanılmıştır. Pap smearin yanlış negatifliği %1.5 ten %55 e kadar değişebilmektedir. Yanlış negative sitolojik yorumlar smearin alınma hazırlanma ve yorumlanma safhasında yapılan hatalara bağlı olabilir. H ataların çoğu preparat kalitesinin düşüklüğü ve bunun sonucu yorumun zorlaşmasına bağlıdır.

Tarama programları yaygınlaşırken doğru bir sonuca ulaşmak için slayt kalitesinde arttırmak gerekmektedir. Patalog daha kısa zamanda daha iyi slaytları daha doğru bir şekilde thin prep yöntemi ile tarayabilmektedir. Konvansiyonel smear ve thin prep processor ile hazırlanan smearleri yeterlilik ve tanısal doğrulukları açısından karşılaştırdığımız bu çalışmada thin prep processorle hazırlanan smearlerde sitopatolog bu hedeflere ulaşmıştır.

Thin prep processor ile hazırlanan smearlerde hücresel elemanları sınırı keskin bir alanda toplanarak tarama alanında daralma sağlamakla kalmayıp temiz bir arka planda kan ve inflamatuvar elemanlar gibi gölgeleyici unsurlar uzaklaştırılarak değerlendirme yapılabilmektedir. İyi bir segmentasyon ile birlikte teknik daha net ve daha kısa zamanda yapılabilmektedir. Yakın gelecekte bizim kliniğimiz dahil bir çok klinikte konvansiyonel pap smear yerini thin prep processor ile hazırlanan standart uniform kalite kontrollü smearler alacaktır, almalıdır.

Kaynak

1. Di Saia, Creasman WJ: Clinical Gynecologic Oncology, ed 2. StLois Missouri, CW Mosby 1884
2. Muir C, Waterhouse J, Mach T, Pover J, Whelau S (eds): Cancer Incidence in Five Continents volume V IARC Scientific Publication no:88 International agency for Research on cancer, Lyon 1987
3. Richart RM: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia, Obstet and Gynecol 75:1.1990
4. Hall JE, Walton L: Displasia of the cervix. Am J Obstet and Gynecol 100:3,1968
5. Stuart GC, Robertson D, Fedorkow DM, Duggan MA, Nailen JG: Recurrent and persistent squamous cell carcinoma in women under age 35. Gynecol Oncol 30:163,1988
6. Silverberg E, Boring CCSquires TS: Cancer Statistics 1990 Ca40:9,1990
7. Chronic Disease Reports: Deaths from cervical cancer – United States 1985-1986 MMWR 38:650,1989
8. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR: False Negative Result in Cervical Cytologic Studies, Acta Cytol 29:1043,1985
9. Hutchinson ML, Agarwal P, Denoult T: A new look at cervical cytology: Thin Prep multicenteral trial results. Acta Cytol 36:499,1992
10. Wilbur OC, Cibas ES, Merrit S, James P: Thin Prep processor: Clinical Trials demonstrate an increase in detection rate of abnormal cervical cytologic specimens. Am J Clin Pathol 101:209,1994
11. Hutchinson ML, Cassin MC, Ball HG: The efficiency of an automated preparation device for cervical cytology. Am J Clin Pathol 96:300,1991
12. Pedicaly A, Regi A, Mathai MJ: Colposcopy in Woman with a Normal Papanicolaou smear. Obstet Gynecol 2:96,1987
13. Leopold G. Koss, The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection a Triumph and a Tragedy JAMA;261(5):737-743. 1989
14. Kish J, Vallera O, Ruby S: Thin prep Gynecologic Study: A review of 488 cases Acta Cytol 38:806,1994
15. Lee KR, Ashfaq R, Birthsong GG, Corkill ME, McIntosh KM: Comparison of conventional pap smear and fluid based thin layer system for cervical cancer screening. Obstet Gynecol 90(2):278,1997

16. Sprenger E1, Schwarzmann P, Kirkpatrick M, Fox W, Heinzerling RH, Geyer JW, Knesel EA: The false negative rate in cervical cytology. Comparison of monolayers to conventional smears. *Acta Cytologica*, 40(1):81-89, 1996
17. James W. Geyer, Frank Hancock, Charles Carrico, Marilyn Kirkpatrick, James Linder : Preliminary evaluation of cyto-rich: An improved automated cytology preparation diagnostic cytopathology 9(4), 417-422, 1993
18. C.R.A. Lavery, J.K. Thurloe, N.L. Redman, A. Farnsworth: An Australian trial of ThinPrep: a new cytopreparatory technique, *cytology* 6(3), 140, 1995
19. Cibas ES, Constaire NM, Dinisco S: The accuracy of a new cervical cytology preparation device compares favorably to conventional smears as correlated with colposcopically directed biopsy results *Acta Cytol* 36:579, 1992
20. James LP, Krapp D: New cervical cytology preparation device shows improved sensitivity to abnormal findings over the conventional papanicolaou smear. *Acta Cytol* 36:579, 1992

Presentation ID/Sunum No= 134

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Static and Dynamic Pupillometry Changes After Uneventful Phacoemulsification Surgery

Asker Bulut¹

¹ Assistant Professor, MD

Department of Ophthalmology, Istanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

ORCID No: <https://orcid.org/0000-0002-0078-8307>

askerbulut@yahoo.com.tr

Abstract

Purpose: To compare postoperative changes in static and dynamic pupil size after uneventful phacoemulsification surgery. **Methods:** 70 eyes of seventy patients (34 women and 36 men), who underwent phacoemulsification surgery were included in the study. Static and dynamic pupillometry measurements were examined and recorded in patients who were diagnosed with cataract and planned for surgery in the preoperative period without using mydriatic drops. Follow up controls were examined on the 1st day, 1st week and 1st month after cataract surgery. Pupillometry measurements were examined again in the examination at the 1st month control. The Aladdin® (Topcon, Tokyo, Japan) system was used for the measurement of pupillometry. Preop and postop first month pupillometry measurements were recorded and compared. **Results:** Minimum value of dynamic pupillary diameter (PD) was 3.29 ± 0.94 mm before surgery, it decreased to 3 ± 0.86 mm after surgery ($p=0.016$). Maximum value of dynamic PD was 4.12 ± 0.84 mm and it decreased to 3.88 ± 0.73 mm after cataract surgery ($p=0.01$). Mesopic PD was 3.75 ± 0.83 mm before surgery and 3.41 ± 0.59 mm after surgery ($p<0.001$). Photopic PD was 3.22 ± 0.73 mm and it decreased to 2.82 ± 0.63 mm after cataract surgery ($p<0.001$). **Conclusion:** Phacoemulsification surgery changes the static and dynamic pupil diameter due to possible changes in anterior chamber depth, postoperative anterior chamber reaction and topical drops used.

Keywords: cataract surgery, anterior chamber, pupil size, pupil changes,

Introduction

The Aladdin® (Topcon, Tokyo, Japan) is an optical low-coherence interferometer (OLCI) device released in 2012, which is able to automatically measure anterior chamber depth (ACD), axial length (AL), pupillometry, white to white, keratometry and corneal topography. Pupillometry is undertaken with infrared light emitting diode (LED) and white LEDs to assess photopic and mesopic pupil size.¹ As a standard part of a clinical examination before surgery assessment of cataract surgery patients, ocular biometric measurements are examined to determine intraocular lens power.² Pupillometry measurement values are also a sub-component of ocular biometry measurements.¹ Postoperative changes in pupil

diameter and pupil placement affect surgical success.³ Pupil diameter change plays an important role in achieving the best corrected visual acuity after cataract surgery.⁴ However, pupil size and shape are of clinical significance in achieving best visual acuity after cataract surgery.³

In a clear manner, every patient undergoing cataract surgery has different anatomical and functional characteristics as different pupil size and shape. Many pupils have different dilatation sizes and stages due to side effects of long-term drugs, anterior uveitis sequelae and previous trauma. The anatomical structure of the eye should be well evaluated before cataract surgery. It should be kept in mind that some specific lenses, especially multifocal IOLs, cannot be used in patients with high kappa angles. Recording the pupil diameter in different light environments and comparing it with simultaneous corneal topography and diameter will guide the surgical planning and positively affect the success after surgery. In an aspheric lens, perfect centration is not as important. However, pupil diameter, pupil shape and central placement of the lens are important for patient satisfaction in toric and multifocal IOLs.⁵

The purpose of this current study was to establish the changes of static and dynamic pupillometry after cataract surgery by the The Aladdin ocular bimetric system which offers static and dynamic pupil size diameter evaluation.

Methods

70 eyes of seventy patients (34 women and 36 men) who undergoing cataract removal surgery were included in the study. Written informed consent was obtained from all volunteer participants. This prospective study received approval by the Ethics Committee of Istanbul Medipol University with protocol number 157. All relevant principles of the Declaration of Helsinki were adhered to throughout the time the study data were collected. Intra ocular lens power, static and dynamic pupillometry measurements were examined and recorded in patients who were diagnosed with cataract and planned for surgery in the preoperative period without using mydriatic drops. Afterwards, pupil dilatation was performed with mydriatic drops and a detailed anterior segment and fundus examination was performed. The exclusion criteria were any eye or systemic disease that affects pupil diameter or the pupil's response to light, patients who develop complications during surgery, the patients with anisocoria, parasympathetic denervation or other pupillary defects and the use of drugs that can affect the normal light response of the iris such as cyclopentolate, tropicamide, prostaglandins, pilocarpine, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and narcotic drugs. All surgeries included in the study were performed by a single surgeon (B.A.). Follow up controls were examined on the 1st day, 1st week and 1st month after cataract removal surgery. Full ophthalmological examinations including intraocular pressures, anterior segment, best corrected visual acuity and fundus examinations were performed and recorded at follow up controls examinations on the 1st day, 1st week and 1st month after cataract removal surgery. Pupillometry measurements were examined again in the examination at the 1st month control. The Aladdin® (Topcon, Tokyo, Japan) system was used for the measurement of pupillometry. Preop and postop first month pupillometry measurements were recorded and compared with the help of IBM-SPSS version 22.0 program and Paired Samples T Test.

Surgical Technique

All surgeries included in the study were performed by the same surgeon (B.A.) at the same hospital. The eyes of all patients were dilated with mydriatic drops before surgery. Topical anesthesia was applied in all surgeries. Following the surgical area cleaning; 2.8 mm limbal corneal incision was created in the axis of 135°, anterior chamber filling with % 1.6 sodium hyaluronate. Then, the nucleus was fakoemulsified using torsional ultrasound (Centrion Vision System, Alcon Surgical, Inc.). Following irrigation and cortex aspiration were performed and the IOL was implanted within bag in all eyes. All patients were planned to be treated with 5x1 posology moxifloxacin drops and 5x1 posology dexamethasone drops in the postoperative period for 4 weeks.

Measurements

It helps us to plan the treatment in order not to encounter any negative surprises in patients who are planned to toric and multifocal IOLs with full pupillometry scanning feature and in patients who are scheduled for refractive surgery. It is important to evaluate pupil size under different light conditions, especially in patients scheduled for refractive surgery, and to consider excessively large, small, or decentralized pupils.⁵

Each eye was performed a detailed anterior segment and fundus examination. ACD, AL, pupillometry, white to white, keratometry and corneal topography measured by The Aladdin® (Topcon, Tokyo, Japan) an OLCI device released in 2012. Pupillometry is undertaken with LED and white LEDs to assess photopic and mesopic pupil size. Preoperatively and after cataract surgery 1st day, 1st week and 1st month; best corrected distance visual acuity, anterior segment assessment by biomicroscopy, dilated pupil detailed fundus examination, intraocular pressure measurement and corneal endothelial cell intensity measurements and procedures were performed.

Pupillometry measurements were measured by a single physician under the The Aladdin® (Topcon, Tokyo, Japan) device preoperatively and 1 month after surgery. A computerized automatic pupillometry system was used, which was equipped with infrared light emitting diode (LED) and white LEDs to assess photopic and mesopic pupil size.

Statistical Analysis

IBM-SPSS version 22.0 was used for statistical analysis. Chi-square test was to compare categorical variables. Student’s t-test was used to compare continuous variables. A p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

Results

34 (48 per cent) of total participants in study were female and 36 (52 per cent) were male with a mean age of 62.12±6.56 years old. The mean age was 62.11±7.43 years old in females, 62.14±5.66 in males (p=0.986).

Minimum value of dynamic PD was 3.29±0.94 mm before surgery, it decreased to 3±0.86 mm after surgery (p=0.016). Maximum value of dynamic PD was 4.12±0.84 mm and it decreased to 3.88±0.73 mm after cataract surgery (p=0.01). Mesopic PD was 3.75±0.83 mm before surgery and 3.41±0.59 mm after surgery (p<0.001). Photopic PD was 3.22±0.73 mm and it decreased to 2.82±0.63 mm after cataract surgery (p<0.001).

Table-1: Changes in pupillometry values after cataract surgery

	Preoperative	Postoperative	Changes	P value*
Minimum PD (dynamic)	3.29±0.94	3±0.86	-0.28±0.97	p=0.016
Maximum PD (dynamic)	4.12±0.84	3.88±0.73	-0.24±0.77	p=0.01
Mesopic PD	3.75±0.83	3.41±0.59	-0.34±0.67	p<0.001
Photopic PD	3.22±0.73	2.82±0.63	-0.4±0.78	p<0.001

*Paired Samples T Test

Discussion

The change in the shape of the pupil according to the light in the environment, the adjustment of the visual clarity and the change in the pupil size according to the mood of the person attracts the attention of the researchers. There are different systems that measure the size and shape of the pupil. Usually in all of them, the eye is directly illuminated by a light source and then the pupil diameter is photographed with an infrared sensitive chamber.

In cataract surgery, pupil size and shape are factors that have an important effect on the success of the surgery. Pupil size and shape have a very important effect on retinal illumination and related three-dimensional vision. Because of this, in the postoperative period, pupil size and shape have a significant effect on visual functions.⁶

In this study, we examined dynamic and static pupillometry changes after uneventful phacoemulsification surgery. This study, in which we shared the results, we concluded that PD decreases in dynamic and static conditions after uneventful cataract surgery. However, when we look at the literature, different results have been shown for the effect of cataract removal surgery on PD. Sobaci et al. reported that cataract removal surgery had no effect on pupil diameter, shift and shape.⁸ Moreover, unlike SB et al. regarding changes in pupil size and shape following phacoemulsification surgery, there are several studies reporting that cataract surgery changes pupil shape and size. Kanellopoulos et al. reported that pupil diameter reduction rates after cataract surgery -11% to -13%.³ These pupil diameter changes in the direction of shrinkage may be associated with increased AC depth and volume after removal of the bulky crystalline lens and replacement with a thin IOL.⁹ Substituting a thinner IOL instead of a bulky crystalline lens may allow more freedom of movement of the ciliary iris muscles, resulting in a smaller pupil diameter. It is also possible that before cataract surgery, the bulky crystalline lens negatively affects the movement of the iris. In another study by Kanellopoulos et al., They reported that the horizontal pupil diameter decreased by -0.27 mm, the vertical pupil diameter decreased by -0.32 mm and the pupil flexibility ability was lost 39%.³ Some articles investigating the changes of PD in cataract surgery have also reported postoperative PD decreases, with mechanical irritation of uveal tissue.^{3,4,10}

Moreover, in a study conducted by Yi et al., it was noted that mesopic PD decreased by 0.32 mm and photopic PD decreased by 0.27 mm in the 3-month follow-up of patients with ICL implantation.⁷ Possible decrease in pupillary contraction amplitude and mobility has been noted due to field constriction.

Another possible reason for the reduction in pupil diameter after cataract surgery may be due to the higher IOL clarity and light transmittance than cataractous lens.⁴ Although exposed to the same light intensity, optic nerve fibers can be stimulated more than in the cataracted state in the postoperative period and cause more narrowing of the pupil diameter. However, the proportional decrease in photopic and scotopic pupil diameter suggests that the cause is more related to mechanical stress in the iris and increased anterior chamber depth.

In conclusion, the findings we obtained in this study show that there is a statistically significant decrease in pupil size after cataract surgery. Our findings in this study show that cataract removal surgery has a narrowing effect on pupil size and a smaller pupil diameter is formed under dynamic and static conditions than before surgery. Among the reasons for the change in pupil diameter, greater range of motion of the ciliary iris muscles, mechanical irritation of the uveal tissue, postoperative anterior chamber reaction, topical drops used, or dysphotopsia should be considered.

References

1. P. Mandal, E.J. Berrow, S.A. Naroo, J.S. Wolffsohn, D. Uthoff, D. Holland, S. Shah. Validity and repeatability of the Aladdin ocular biometer. *Br J Ophthalmol*, 98 (2014), pp. 256-258.
2. Moshirfar M, Buckner B, Ronquillo YC, Hofstedt D. Biometry in cataract surgery: a review of the current literature. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(1):9–12.
3. Kanellopoulos AJ and Asimellis G, “Clear-cornea cataract surgery: pupil size and shape changes, along with anterior chamber volume and depth changes. A Scheimpflug imaging study,” *Clinical Ophthalmology*, vol. 8, pp. 2141–2151, 2014.
4. Kanellopoulos AJ, Asimellis G, Georgiadou S. “Digital pupillometry and centroid shift changes after cataract surgery.” *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(2):408-414.
5. John Sheppard, MD Virginia Eye Consultants “<https://www.topcon-medical.ie/ie/>”, 2017.
6. Watson AB, Yellott JI. “A unified formula for light-adapted pupil size.” *J Vis*. 2012;12(10):12.
7. Y Zhu, T He, H Zhu, J Chen, J Zhou “Static and dynamic pupillary characteristics in high myopic eyes with two implantable collamer lenses.” *Journal of Cataract & Refractive Surgery* July 2019, Pages 946-951
8. Sobaci G, Erdem U, Uysal Y, Muftuoglu O. Changes in pupil size and centroid shift in eyes with uncomplicated in-the-bag IOL implantation. *J Refract Surg* 2007; 23:796–799
9. Holladay JT, Praeger TC. Accurate ultrasonic biometry in pseudophakia. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(2):189–190.

10. Ba-Ali S, Lund-Andersen H, Brøndsted AE. Cataract surgery affects the pupil size and pupil constrictions, but not the late post-illumination pupil response. *Acta Ophthalmol* 2017; 95:e252–e253

Presentation ID/Sunum No= 161

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Femur Başı Avasküler Nekroz Tedavisinde İlomedin ve Helixor Etkinliklerinin Karşılaştırılması : Deneysel Çalışma

Dr. Mert Kumbaracı¹ , Prof.Dr. Basak Doğanavsargil Yakut² , Prof.Dr. Semih Aydoğdu³

¹SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı-İzmir

³Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı-İzmir

*Corresponding author: Mert Kumbaracı

Özet

Çalışmanın amacı; femur başı avasküler nekroz tedavisinde İlomedin(epoprostenol analogu) ve Helixor(viscum album ekstraktı) etkinliklerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Hipotezimiz; vasküler sistem üzerinde İlomedin ile benzer etkilere sahip Helixor' un avasküler nekroz tedavisinde en az İlomedin kadar etkili olduğudur. Kırkbeş adet Yeni Zelanda tipi tavşanın femur başlarında vasküler hasarlanma yöntemi ile femur başı avasküler nekrozu(FBAN) oluşturuldu. Tavşanlar üç gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak oluşturuldu. İkinci gruba İlomedin tedavisi, üçüncü gruba ise Helixor tedavisi uygulandı. Çalışmanın sonunda her grupta 9 tavşan vardı. Osteosit nekrozu, kemik iliği nekrozu, yeni kemik oluşumu, kırıkta dejenerasyonu mikroskopik olarak değerlendirildi. Kemik nekrozunun ve onarımının epifizdeki yaygınlığı, kemik iliği hücreliliği ve trabeküler kemik hacmi araştırıldı. Kontrol grubunda daha çok denekte subkondral nekroz görüldü(p=0.03). Osteoblastik ve osteoklastik aktivite İlomedin grubunda daha belirgindi (p=0.25, 0.07, sırasıyla). Helixor ve İlomedin gruplarında deneklerde kırıkta daha az hasarlandığı gözlemlendi. İlomedin grubunda diğer gruplara göre daha fazla denek tamir sürecinin kronik fazında izlendi (p=0.07). Kemik iliği hücreliliği tedavi uygulanan grupta daha fazlaydı (22%, 20,6% İlomedin ve Helixor, sırasıyla, p=0,04). Trabeküler kemik hacmi hasarlı femur başlarında, tedavi uygulanan gruplarda artmış olarak bulundu, en fazla artış Helixor grubundaydı(p=0.01). Viscum album nekrozun yayılımını azaltmakta ve kırıkta korunmasında epoprostenol ise yapım ve rejenerasyonun artırılmasında etkili görünmektedir. Her iki ilaç da FBAN tedavisinde ümit verici olarak görünmektedir. Literatürde FBAN' un tedavisinde bu iki ajanın kullanıldığı başka bir deneysel çalışma bulunmadığı için çalışmamız öncü bir çalışmadır.

Anahtar sözcükler: avasküler nekroz, deneysel model, vasküler hasarlanma, epoprostenol, viscum album.

Comparison of Ilomedine and Helixor activities in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: (Experimental study)

Abstract

The aim of our study is to compare the efficacy of epoprostenol and viscum album in the treatment of femoral head avascular necrosis with an experimental study. Our hypothesis is that viscum album, which

has similar properties with epoprostenol on the vascular system, is as effective as epoprostenol in the treatment of avascular necrosis. Avascular necrosis was created on the femoral heads of the 45 New Zealand type rabbits by surgical vascular deprivation method. The rabbits were divided into 3 groups. Group 1 was designed as a control group, in group 2 Ilomedin (epoprostenol analogue) was administrated to subjects and in group 3, Helixor (viscum album extract) was administrated. At the end of the study, there were nine subjects in each group. Osteocyte necrosis, bone marrow necrosis, new bone formation and cartilage degeneration were evaluated microscopically. The extent of bone necrosis and repair and involvement of epiphysis, the bone marrow cellularity ratio and trabecular bone volume were investigated. Subchondral necrosis was seen in more animals in control group ($p=0.03$). Osteoblastic and osteoclastic activity were more prominent in Ilomedin group ($p=0.25, 0.07$, respectively). It was seen that the cartilages of the subjects in the Helixor and Ilomedin groups were less damaged. In Ilomedin group, more animals were seen in the chronic phase of the repair process than in the other groups ($p=0.07$). Bone marrow cellularity was higher in treatment groups (22% and 20,6% for Ilomedin and Helixor, respectively, $p=0,04$). Trabecular volume was found to be increased in damaged femoral heads in the treatment groups, the highest increased observed in Helixor group ($p=0.01$). Viscum album seems to be effective in decreasing the extention of necrosis and protecting the articular cartilage, and epoprostenol in increasing the repair and regeneration. Both drugs appear promising in the treatment of FBAN. Since no other experimental study in the literature these two agents were used in the treatment of FBAN, our study is a pioneering study.

Keywords: avascular necrosis, experimental model, vascular deprivation, epoprostenol, viscum album.

Giriş

Femur başı avasküler nekrozu (FBAN) femur başını besleyen arterlerdeki akımın azalması sonucu oluşur. Travmatik ya da atravmatik olabilir ve daha çok 3. ve 4. dekattaki genç erişkinleri etkiler (1,2). Atravmatik FBAN'nun sebepleri arasında kortikosteroid kullanımı, alkolizm, hemoglobinopatiler, Gaucher hastalığı, hiperlipidemiler, koagülopatiler bulunmaktadır. Bununla birlikte idiyopatik olarak da görülebilmektedir (3). Bu etyolojik faktörler femur başında iskemiye neden olur. İskemi; osteosit, adiposit ve kemik iliği hücrelerinde yıkım sürecini tetikler. Sonrasında kemik hücrelerinde sürekli yıkım ve yapım ile seyreden bir süreç başlar ve bu sürecin sonunda subkondral kemiklerde çökme ve kalça eklemünde artroz gelişebilir(3,4).

Avasküler nekrozda kendiliğinden gerileme ve iyileşme çok nadiren görülür. Asemptomatik olarak başlayan hastaların 2/3'ünde femur başında çökme gözlenirken bu oran semptomatik olanlarda %85'e kadar çıkmaktadır (5). Eğer mümkünse çökme başlamadan önce tedavinin başlanması, femur başının korunması açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte erken evre FBAN tedavisinde genel kabul görmüş bir tedavi bulunmamaktadır. FBAN tedavisinde hem cerrahi yöntemler hem de ilaç tedavileri kullanılabilir. Erken evre FBAN cerrahi tedavisinde en sık kor dekompresyon uygulanmaktadır, fakat başarı oranları %60 seviyesindedir (5,6). Antikoagülanlar, bifosfanatlar, büyüme faktörleri ve vazoaaktif ajanlar ilaç tedavisi olarak denenmektedir(2,6-8).

Ilomedin (Schering AG, Germany) intravenöz olarak uygulanan bir epoprostenol (prostaglandin I₂) analogudur ve vazodilatasyon yapıcı, vasküler permeabiliteyi artırıcı ve trombosit agregasyonunu engelleyici etkisi bulunmaktadır (9). Periferik aterosklerotik vasküler hastalıkların ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılmaktadır (9,10). Ayrıca kemik iliği ödeminin tetiklediği avasküler nekroz tedavisinde de bazı merkezler kullanılmaktadır (9-14). Viscum album (VA) ağaçların üzerinde büyüyen, yarı parazitik bir çalıdır. Viscum album içerdiği glukoprotein (lectin) and protein (viscotoxin) ile kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahiptir. Aynı zamanda immünstimülan etkisi de bulunmaktadır. Helixor (Heilmittel GmbH & Co. KG, Germany) VA ekstrelerinden elde edilen ve kanser tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (15-17). Ayrıca viscum album ekstrelerinin in vitro çalışmalarda gösterilmiş, vazodilatasyon yapıcı ve trombosit agregasyonunu engelleyici etkileri de bulunmaktadır (18-20). FBAN tanısıyla takip ettiğimiz ve tamamlayıcı tedavi olarak viscum album ekstrelerini kullanan hastalarımızdaki klinik olarak iyiye gidiş bizi bu ajanın etkinliğini araştırmaya sevketti. Hipotezimiz; vasküler sistem üzerinde İlomedin ile benzer etkilere sahip Helixor'un avasküler nekroz tedavisinde en az İlomedin kadar etkili olduğudur. Bilgimize göre epoprostenolün nekrotik kemikler üzerindeki etkisini

araştıran deneysel bir çalışma ve viscum albumun FBAN tedavisinde denendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı; femur başı avasküler nekroz tedavisinde İlomedin ve Helixor etkinliklerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu deneysel çalışmanın başlamasından önce yerel etik kurul onayı alınmıştır(XXXXXXXXXX-2005-32). Kırk beş Yeni Zelanda tipi tavşan (ağırlıkları 3500-4000 gr) 3 gruba ayrılmıştır(Grup 1:Kontrol, Grup 2:İlomedin, Grup 3:Helixor). Femur başı avasküler nekroz oluşturmada Norman ve ark. tarafından tanımlanan cerrahi vasküler hasarlanma yöntemini tercih ettik(21).Deneye başlamadan önce bir pilot çalışma gerçekleştirildi ve 5 denek üzerinde test edildi(grup 1'den 2,grup 2'den 2 ve grup 3'ten 1 denek). Post-operatif farklı günlerde denekler sakrifiye edildi ve 10. günden itibaren femur başlarında histopatolojik olarak avasküler nekroz geliştiği gözlemlendikten sonra çalışmaya başlandı. Tavşanlara ketamin(Alfamine10% enjekte edilebilir, Alfasan,Türkiye) (35mg/kg,intramusküler) ve Ksilazin Hidroklorür(Ksilazol, Provet, Türkiye) (8 mg/kg, intramusküler) ile anestezi uygulandı. Derinin traşlanması ve temizlenmesinde sonra, trokanter major üzerinden longitudinal insizyon yapıldı. Gluteus maksimus kası demetler yönünde diseksiyon edildi ve gluteus medius kasının anterior lifleri kemikten sıyrıldı. Ardından eklem kapsülü kesilerek, eklem görünür olması sağlandı. Ligamentum teres kesildikten sonra, femur başı anteriora disloke edildi. Femur boynu hem anterior hem de posteriordan rujin ile sıyrıldı ve kapsül kalıntıları temizlendi. Femur boynunu besleyen arterlere zarar vermek amacıyla, femur boynundan ve intertrokanterik bölgeden 11 numaralı blade ile kesi yapıldı. Femur başı redükte edildikten sonra, gluteal kaslar ve cilt kapatıldı. Tavşanlar, aktiviteleri kısıtlanmayacak şekilde geniş kafeslere yerleştirildi. Analjezi için, subkutan olarak 3 gün süreyle Meloksikam (Metacam, Boehringer, Almanya)(0.2 mg/kg) uygulandı. Deneklerin sağlık durumları her gün düzenli olarak kontrol edildi, deneklere standart laboratuvar diyeti verildi ve deneklerin yiyecek ve içeceklerine kolay ulaşımına her zaman özen gösterildi. Grup 1 kontrol grubu olarak tasarlandı ve iyileşme döneminde avasküler nekroz için ek bir ilaç verilmedi. Grup 2'de, pilot çalışmada histopatolojik olarak avasküler nekrozun tespit edildiği 10. günde başlanarak perfüzör yoluyla kulak venlerinden İlomedin (2ng / kg / dk) (insanda uygulama dozu) uygulandı ve sonraki beş boyunca tedavi devam etti. Tavşanlara infüzyon sırasında Ketamin (35 mg / kg, kas içi) ve Ksilazin hidroklorür (8 mg / kg, kas içi) ile anestezi uygulandı. Grup 3'te onuncu günde Helixor tedavisine başlandı. Pediatrik hastalarda tedavi dozunda olduğu gibi subkutan olarak ilk üç gün 0.1 mg / gün, sonraki iki gün ise 1 mg / gün uygulandı. Gözlem süresi boyunca tavşanlar kafeslerinde gözlemlendi ve 13 tavşan çeşitli nedenlerle öldü (grup 1'den 4, grup 2'den 4 ve grup 3'ten 5 denek) ve bu hayvanların verileri çalışmada kullanılmadı. Otuzuncu günde, her grup dokuz tavşandan oluşturuldu ve tüm denekler kas içine yüksek doz anestezi madde (ksilazin 10 mg / kg ve ketamin 90 mg / kg) verilerek sakrifiye edildi. Histopatolojik değerlendirme için her iki femur çıkarıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Her iki femur, horizontal planda femur boynunun 1 cm altından kesildi. Daha sonra koronal planda ligamentum teres insersiyosunun ortasından geçen hayali bir çizgi boyunca femur başları ikiye ayrıldı. Rutin fiksasyon, dekalsifikasyon ve doku işlemlerinin ardından 5 µm 'lık kesitler hematoksilin ve eozin ile boyandı. Kemik hastalıkları konusunda uzmanlaşmış üç patoloj tarafından, Olympus BX50 (Olympus Corp., Shinjuku-ku, Tokyo, Japonya) ışık mikroskobu kullanılarak histopatolojik ve histomorfometrik değerlendirmeler yapıldı. Osteosit nekrozu, kemik iliği nekrozu, yeni kemik oluşumu ve kırıkta dejenerasyonu mikroskobik olarak değerlendirildi. Boş osteosit lakuna ve/veya piknotik çekirdek içeren kemik trabeküllerinin varlığı "nekrotik" olarak kabul edildi. Arlet ve ark.(22) tarafından önerilen kriterlere göre, nekroz ve onarım evrelemeleri yapıldı (Tablo 1). Proksimal femoral epifiz ve eklem kırıkta dejenerasyonundaki nekroz ve onarımın yaygınlığı Levin ve ark.(23) önerdiği kriterler kullanılarak ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 2). İnflamasyon, nekroz, rejenerasyon ve eklem kırıkta hasarı ile ilgili araştırılan tüm parametreler kalitatif olarak Tablo 3'te verilmiştir. Kemik hacmi için morfometrik değerlendirme, kişisel bilgisayar tabanlı bir program olan AxioVision LE, Rel.4.6 (Carl Zeiss microimaging Inc., Kuzey Amerika) kullanılarak gerçekleştirildi. Epifiz, ligamentum teresten fizise hayali bir dikey çizgi çizilerek ikiye bölündü ve bu yarı epifizde kemik hacmi ölçümleri yapıldı. Seçilen alanda, primer spongiozanın en az görüldüğü x10 büyütme alanı dijital olarak fotoğraflandı. Trabeküler alanlar ve genel doku alanı dijital olarak aktarılan görüntü üzerinde piksel cinsinden hesaplandı ve

bunların oranı “trabeküler kemik hacmi (TKH) (%)” olarak kaydedildi. Kemik iliği hücrelerinin, epifizin inter-trabeküler alanındaki yağ hücrelerine oranı, “kemik iliği hücresellik oranı” olarak belirlendi.

Femur başı yüksekliği (FBY) ve femur başı genişliği (FBG), avasküler nekrozun ileri evre kanıtı olan femur başı deformasyonunu göstermek amacıyla mikroskop altında milimetrik ızgara kullanılarak ölçüldü. Femur başı yüksekliği, eklem kıkırdağı ile superior epifiz kıkırdağı arasındaki uzunluk olarak FBG ise eklem kıkırdağı ile epifiz kıkırdağını birleştiren köşeler arasındaki mesafe olarak tanımlandı ve tüm femur başları için yükseklik-genişlik oranı (YGO) kaydedildi.

Tüm ölçümler, hem opere edilmiş femur başları (OFB) hem de opere edilmemiş femur başları (UFB) için yapıldı. Ayrıca, OFB'deki değişiklikler, UFB oranındaki değişikliklere göre hesaplandı ve “ayarlanmış oran” olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences version 17.0 Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Gruplar arası kalitatif farklar χ^2 test kullanılarak karşılaştırıldı. Kantitatif parametreler normalitesi önce Shapiro Wilk test kullanılarak değerlendirildi, sonrasında da analysis of variance (ANOVA) ya da Kruskal-Wallis testleri ile analiz edildi. Tukey and Dunnett testleri çoklu karşılaştırmalarda kullanıldı. p değeri 0.05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Osteonekroz ve onarım bulguları tüm opere edilen femur başlarında gözlenirken opere edilmeyen, sağlam femur başlarında bu bulguların hiçbirine rastlanmadı. Kemik iliği nekrozu da tüm deneklerde gözlemlendi. Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında Helixor grubunda yağlı kemik iliği nekrozu daha az denekte gözlemlendi (p=0.01). Subkondral osteonekroz kontrol grubunda daha fazla denekte görüldü (p=0.03). Kemik nekrozuna eşlik eden fibrosis ve yeni kemik formasyonu İlomedin grubunda daha fazla tavşanda izlendi (p=0.35). Osteoblastik ve osteoklastik aktivite İlomedin grubunda daha belirgindi (Tablo3) (p=0.25, p=0.07, sırasıyla). Tüm araştırılan histolojik bulgular ve gruplara göre dağılımları Tablo 3'te gösterildi.

Kondrosit düzensizliği, kıkırdaktaki incelme, kondroliz ve pannus formasyonu tek tek incelendi ve kıkırdak dejenerasyonunun değerlendirilmesinde kullanıldı. Deneklerde eklem kıkırdağının Helixor ve İlomedin gruplarında daha az hasarlandığı gözlemlendi (Tablo 3). Bu farkı daha derinlemesine inceleyebilmek için yukarıda bahsedilen her bir özelliğe 1 puan verildi ve her denek için “toplam kıkırdak değişiklik skoru (TKDS)” elde edildi. Bu skora göre Helixor grubunda daha az kıkırdak dejenerasyonu görüldü (TKDS= 26, 20 ve 15 kontrol grubu, İlomedin grubu and Helixor grubu, sırasıyla).

Osteonekroz; hematopoetik hücre kaybı, trabeküler kemik nekrozu ve yeni kemik yapımı gibi histopatolojik evrelerden oluşmaktadır. Bu evreler arasında keski bir ayırım bulunmamakta, aksine birbirleri içerisine geçişler gözlenmektedir. Hiçbir denekte sadece kemik iliği nekrozu (Evre 1) ve/veya sadece yağlı kemik iliği nekrozu (Evre 2) görülmemiştir. Tüm deneklerde Evre 3 ve 4 nekroz izlenmiştir (Tablo 4).

Tüm tavşanlarda onarım evreleri incelendiğinde % 26'sının evre 1, %30'nun evre 2 ve %37'sinin evre 3 olduğu görüldü. İlomedin grubunda, diğer gruplara göre daha fazla denek onarım sürecinin kronik fazındaydı (Tablo 4) (p=0.07). Bununla birlikte tüm epifize yayılan onarım sadece İlomedin grubunda izlendi (Table 5) (p=0.01).

Helixor grubunda tüm epifize yayılan osteonekroz diğer gruplardan daha azdı (p=0.04). Tüm epifize yayılmış osteonekrozun histolojik bulguları Helixor grubunda hiçbir denekte görülmedi (Table 4).

Normal femurlarda kemik iliği hücresellik oranı %10-70'di (ortalama:34.63+ 18) ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p=0.35). Hasarlı femur başlarında, kontrol grubunda kemik iliği hücresellik oranı %2,33 iken tedavi uygulanan gruplarda daha yüksekti (%22 İlomedin grubu, %20,6 Helixor grubu, p=0,04). OFB/UOF oranları, kontrol grubunda 0,087, İlomedin grubunda 1,01 ve Helixor grubunda 0,65 olarak bulundu (p=0.18).

Makroskopik olarak hasarlı femur başlarında belirgin bir deformite gözlenmedi. Milimetrik ızgara kullanıldığında hasarlı femur başlarında mikroskopik olarak çökme izlenmesine karşın gruplar arasında FBY / FBG oranları açısından fark bulunamadı (Tablo 6).

Ortalama trabekül hacmi, kontrol grubunda hasarlı ve hasarlı olmayan femur başlarında benzerdi. Trabekül hacmi tedavi uygulanan gruplarda, hasarlı femur başlarında artmış olarak bulundu ve en fazla artış Helixor grubunda görüldü (Table 6).

Tartışma

Çalışmamızda osteonekroz ve onarımın incelendiği birçok parametrede VA epoprosstenolden daha etkili bulundu. Helixor grubunda osteonekroz ve yağlı kemik iliği nekrozu daha az denekte görüldü ve femur başındaki yaygınlığı daha azdı. İlomedin grubunda artmış osteoblastik ve osteoklastik aktivite ile yeni kemik yapımı daha sık görüldü. Viscum album nekrozu azaltmada, epoprosstenol ise onarım ve rejenerasyonu arttırmada daha etkili bulundu.

Viscum album (mistletoe) ılıman ve tropical iklimlerde ağaçların üzerinde yaşayan yarı parazitik bir bitkidir. Viscum album ekstreleri laboratuvar koşullarında üretilerek birçok hastalığın tamamlayıcı tedavisinde kullanılmaktadır (15). Bu ekstreler glukoprotein (lektin), protein (viskotoksin), polisakkarit (galakturonan) and alkaloidlerden oluşur. Lektin ribosomal seviyede protein sentezini inhibe eder, makrofajları aktive eder ve lenfositlerden lenfokin salınımını artırır. Ayrıca trombositlerden serotonin sekresyonunu ve lökositlerden histamin sekresyonunu inhibe eder (18-20). Viscum album ekstreleri aynı zamanda immunoadjuvan ve antitümoral etkilere sahiptir ve birçok Avrupa ülkesinde kanser tedavisinde kullanılmaktadır (15-17). Ostermann ve ark.(15) metaanalizlerinde farklı kanser tiplerinde adjuvant terapi olarak VA ekstrelerinin kullanıldığı 32 çalışmayı incelemişler ve bu ajanın pankreas kanseri ve osteosarkomda daha etkili olduğunu bulmuşlar. Kienle ve ark.(16) kanser tedavisi gören hastalarda VA ekstrelerinin yaşam kalitesi üzerine etkilerini incelemişler ve bu ilacın kemoterapi ve radyoterapinin olumsuz yan etkilerini azaltarak yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte VA ekstrelerinin diğer özelliklerinin de incelendiği in vitro çalışmalar yapılmıştır. Deliorman ve ark. (18) ve Tenorio ve ark.(19) sulu viscum album ekstrelerinin vazodilasyon yapıcı etkilerini göstermişler. Şener ve ark.(20) ise bu ajanın trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisini ortaya koymuştur. Biz de çalışmamızı viscum albumun dolaşım sistemindeki epoprosstenole benzeyen bu etkilerinin ışığında düzenledik. Bilgimize göre VA ekstrelerinin avasküler nekroz tedavisinde denendiği klinik ya da deneysel çalışma bulunmamaktadır.

1990'ların sonunda epoprosstenol analogları kemik iliği ödemi ile ilişkili avasküler nekroz tedavisinde denenmeye başlanmıştır (9-14). Disch ve ark.(10) femur proksimalinde kemik iliği ödemi ile ilişkili osteonekrozu bulunan 33 hastaya dört ay boyunca epoprosstenol tedavisi uygulamışlar ve tedavinin sonunda hastaların Harris kalça skorlarında belirgin bir iyileşme ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) evre 4 ödemin evre 1'e gerilediğini gözlemlemişler. Meizer ve ark.(12) kemik iliği ödemi bulunan 104 hastaya epoprosstenol tedavisi uygulamışlar ve takiplerde hastaların ağrılarında belirgin azalma ve MRG'de ödemde önemli derecede gerileme rapor etmişlerdir. Çalışmamızda İlomedin'i daha önceki çalışmalarda insanlarda kullanıldığı süre (1 sa/gün infüzyon, 5 gün) ve dozda (2 ng/kg/dk) kullanarak bir tavşan modeli oluşturduk (9,10).

Çalışmamızda Helixor grubunda osteonekrozun epifizdeki yaygınlığı diğer gruplardan daha azdı. Shi ve ark. (24) tavşanlara lipopolisakkarit ve metilprednizolon enjekte ederek FBAN yaratmışlar. Bir gruptaki tavşanları 6 hafta boyunca günde bir kez icaiirin (epimedium-prenylated flavonol) ile beslemişler ve bu gruptaki hayvanların femur başlarında osteonekroz ve boş lakuna görülme oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Erken ve ark.(25) tavuklara steroid enjekte ederek femur başlarında avasküler nekroz oluşturmuşlar ve periferik vasküler hastalıklarda kan dolaşımını düzenleyen bir ilaç olan pentoksifilin'in etkinliğini araştırmışlar. Çalışmanın sonunda yirmi femur başının 13'ünde patolojik değişiklik saptamışlar. Her iki çalışmada kullanılan ilaçlar osteonekroz tedavisinde etkili görünmektedir.

Ancak akılda tutulmalıdır ki steroid enjeksiyonu ile femur başında avasküler nekroz oluşturma girişimi her zaman %100 başarılı olamamaktadır. Zhao ve ark.(26), Kang ve ark.(27) tavşanlarda intramuskuler methyl prednisolone (20 mg / kg) uygulayarak FBAN oluşturmaya çalışmışlar ve başarı oranlarını sırasıyla %75 ve %70 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle steroid kullanılarak avasküler nekroz oluşturulan

çalışmalarda avasküler nekrozun olmayışı uygulanan tedavinin başarısı mı yoksa seçilen yöntemin başarılılığı mı konusunda kafa karışıklığı yaratmaktadır. Bizim çalışmamızda cerrahi olarak vasküler hasarlanma oluşturulan tüm tavşanlarda avasküler nekroz gözlenmiştir.

Bu çalışmada viscum album tedavisi uygulanan deneklerde kıkırdak dejenerasyonu daha az gözlenmiştir ve bu bilgi, bu ajanın kıkırdak dokusunu koruduğunu düşündürmektedir. Cerrahi olarak avasküler nekroz oluşturulan sıçanlarda enoksaparinin etkinliği araştırılmış bu ilaçla tedavi edilen deneklerde eklem kıkırdağının dejenerasyonunun daha az olduğu görülmüş. Yazarlar bunun nedeni olarak; yeniden şekillenme sürecinin hem osteokondral kavşakta hem de kıkırdakta gerçekleştiğini, ayrıca tedavinin yeniden şekillenmeyi arttırdığını ileri sürmüştür (28).

Little ve ark. (29) FBAN oluşturdukları sıçanlara zoledronik asit tedavisi uygulamışlar ve bu deneklerin femur başlarında trabeküler hacmin arttığını bildirmişler. Bizim çalışmamızda da ortalama trabeküler hacmi tedavi uygulanan grupta artmış olarak bulundu ve en yüksek değer Helixor grubundaydı. Bunu, bu grupta nekroz oranı az olduğu için yeni kemik yapımının diğer gruplara göre daha erken başladığı, dolayısı ile aynı zaman sonunda daha fazla kemik yapılmış olduğu şeklinde açıklayabiliriz. Ayrıca Helixor grubunda osteoblastik aktivite ve osteoklastik resorpsiyonun daha az, buna karşın kemik trabekül hacminin daha fazla bulunması, Helixor tedavisi uygulanan deneklerde yapım ve yıkım işleminin bitmek üzere olduğu ve kemiğin daha “sakin” bir döneme girdiği şeklinde yorumlanabilir.

Her ne kadar İlomedin ve Helixor’un vazodilatasyon ve neovaskülarizasyon ile nekrozu azaltıp yeni kemik yapımını arttırdığı düşünülse de bu tedavilerin uygulandığı deneklerde kontrol grubuna göre konjesyonda ve vasküler geçirgenlikte artış gözlenmedi. Bu sonuçlar, Helixor ve İlomedin gruplarındaki deneklerin sakrifiye edildikleri dönemde kontrol grubundakilere göre daha ileri onarım fazında oldukları şeklinde değerlendirilebilir. Bu periotta yeni kemik yapımı, konjesyon ve vaskülarizasyondan daha fazla görülmektedir.

Birçok hayvan türünde olduğu gibi kemirgenlerde de epifiz ve metafiz arasındaki anastomozlar fonksiyonel olarak etkisizdir. Bu nedenle femur boynundaki retinaküler arterlerin hasarlanması ve ligamentum teresin kesilmesi sonucunda femur başı epifizinde avasküler nekroz meydana gelmektedir(31,32). Norman ve ark. (21) otuz sıçanın femur başını besleyen arterleri cerrahi olarak hasarlamışlar, tüm ratların epifizinde avasküler nekroz geliştiğini göstermişler. Bunun sonucunda da önerdikleri yöntemin deneysel olarak femur başında avasküler nekroz oluşturulmasında güvenilir bir yöntem olduğunu ileri sürmüşler. Bizim çalışmamız da bu tekniğin başarısını konfirme etmektedir. Boss ve ark. (30) vasküler hasarlanma yöntemiyle ratların femur başlarında avasküler nekroz oluşturmuşlar ve 2. haftada önce kapiller arterlerin geliştiğini daha sonra ise bu yapıların arter ve venlere dönüşerek efektif sirkülasyonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu bilgilerin ışığında biz Norman’ın önerdiği osteonekroz geliştirme metodunu kullanmaya ve ilaçları 10. günden sonra uygulamaya karar verdik.

Çalışmamızın güçlü ve zayıf tarafları bulunmaktadır. Kemik iliği ilişkili avasküler nekroz tedavisinde İlomedin’in etkinliği birçok klinik çalışmada gösterilmiş olsa da bu ilacın nekrotik kemik üzerindeki etkisini araştıran deneysel çalışma bulunmamaktadır (9-14). Ayrıca viscum albumun avasküler nekroz tedavisinde kullanıldığı deneysel ya da klinik çalışma da bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız her iki alanda öncü bir çalışmadır. Gelecekte Helixor’un insan tedavi modalitelerinde olduğu gibi dozunun ve tedavi süresinin arttırılarak yapılacak yeni çalışmalarda daha iyi ve anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Uzun dönem çalışmalarda kemirgenler gibi hızlı kemik rejenerasyonuna sahip deneklerin yerine kalça eklem özellikleri insaninkine daha çok benzeyen domuz ya da devekuşu gibi canlıların seçilmesi daha uygun olabilir. Deneklerin belirli zaman aralıklarında sakrifiye edilmesi ile osteonekroz onarımının aşamaları daha net bir şekilde incelenebilir.

Çıkarımlar: Sonuçlar değerlendirildiğinde çalışma hipotezimizin doğrulandığı görülmüştür. Viscum album nekrozun yayılımını azaltmada ve eklem kıkırdağını korumada, epoprostenol ise onarım ve rejenerasyonu arttırmada etkili görünmektedir. Hem epoprostenol hem de viscum album, femur başı avasküler nekrozunun tedavisinde umut verici ajanlar olarak görünmektedir.

Referanslar

1. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop* 2015 Sep 18;6(8):590-601. doi: 10.5312/wjo.v6.i8.590.
2. Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Jul;22(7):455-64. doi: 10.5435/JAAOS-22-07-455.
3. Andriolo L, Merli G, Tobar C, Altamura SA, Kon E, Filardo G. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2018 Jul;42(7):1689-1704. doi: 10.1007/s00264-018-3787-0.
4. Guerado E, Caso E. The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update. *Injury*. 2016 Dec;47 Suppl 6:S16-S26. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30835-X.
5. Eric Larson E, Jones LC, Goodman SB, Koo KH, Cui Q. Early-stage osteonecrosis of the femoral head: where are we and where are we going in year 2018? *Int Orthop* 2018 Jul;42(7):1723-1728. doi: 10.1007/s00264-018-3917-8.
6. Mont M, Cherian J, Sierra R, Jones L, Lieberman J. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97:1604–1627.
7. Marker DR, Seyler TM, Ulrich SD, Srivastava S, Mont MA: Do modern techniques improve core decompression outcomes for hip osteonecrosis? *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(5):1093-1103.
8. Rajpura A, Wright AC, Board TN. Medical management of osteonecrosis of the hip: a review. *Hip Int* Jul-Aug 2011;21(4):385-92. doi: 10.5301/HIP.2011.8538.
9. Aigner N, Petje G, Steinboeck G, Schneider W, Krasny C, Landsiedl F. Treatment of bone-marrow oedema of the talus with the prostacyclin analogue iloprost. An MRI-controlled investigation of a new method. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 Aug;83(6):855-8. doi: 10.1302/0301-620x.83b6.11377.
10. Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:560-4.
11. Pilge H, Bittersohl B, Schnependahl J, Hesper T, Zilkens C, Ruppert M, Krauspe R, Jäger M. Bone Marrow Aspirate Concentrate in Combination With Intravenous Iloprost Increases Bone Healing in Patients With Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Matched Pair Analysis. *Orthop Rev (Pavia)*. 2017;8:6902.
12. Meizer R, Radda C, Stolz G, Kotsaris S, Petje G, Krasny C, Wlk M, Mayerhöfer M, Landsiedl F, Aigner N. MRI-controlled analysis of 104 patients with painful bone marrow edema in different joint localizations treated with the prostacyclin analogue iloprost. *Wien Klin Wochenschr*. 2005 Apr;117(7-8):278-86. doi: 10.1007/s00508-005-0326-y.
13. Hörterer H, Baumbach SF, Gregersen J, Kriegelstein S, Gottschalk O, Szeimies U, Walther M. Treatment of Bone Marrow Edema of the Foot and Ankle With the Prostacyclin Analog Iloprost. *Foot Ankle Int*. 2018 Oct;39(10):1183-1191. doi: 10.1177/1071100718778557.
14. Pountos I, Giannoudis PV. The role of Iloprost on bone edema and osteonecrosis: Safety and clinical results. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Mar;17(3):225-233. doi: 10.1080/14740338.2018.1424828.
15. Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Büssing A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients Treated with a Fermented *Viscum album* L. Extract (Iscador): An Update of Findings. *Complement Med Res* 2020;27(4):260-271. doi: 10.1159/000505202.
16. Kienle GS, Kiene H. Review article: Influence of *Viscum album* L (European mistletoe) extracts on quality of life in cancer patients: a systematic review of controlled clinical studies. *Integr Cancer Ther* 2010 Jun;9(2):142-57. doi: 10.1177/1534735410369673.
17. Sunjic SB, Gasparovic AC, Vukovic T, Weiss T, Weiss ES, Soldo I, Djakovic N, Zarkovic T, Zarkovic N. Adjuvant Cancer Biotherapy by *Viscum Album* Extract Isorel: Overview of Evidence Based Medicine Findings. *Coll Antropol*. 2015 Sep;39(3):701-8.
18. Deliorman D, Caliş I, Ergun F, Doğan BS, Buharalıoğlu CK, Kanzik I. Studies on the vascular effects of the fractions and phenolic compounds isolated from *Viscum album* ssp. *album*. *J Ethnopharmacol*. 2000 Sep;72(1-2):323-9. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00251-8.
19. Tenorio FA, del Valle L, González A, Pastelín G. Vasodilator activity of the aqueous extract of *Viscum album*. *Fitoterapia*. 2005 Mar;76(2):204-9. doi: 10.1016/j.fitote.2004.12.013.
20. Sener B, Deliorman D, Ergun F. Antiplatelet aggregation potencies of the extracts of *Viscum album*. *J Fac Pharm Gazi* 1996;3(2):143-146.

21. Norman D, Reis D, Zinman C, Misselevich I, Boss JH. Vascular deprivation-induced necrosis of the femoral head of the rat. An experimental model of avascular osteonecrosis in the skeletally immature individual or Legg-Perthes disease. *Int J Exp Pathol*. 1998 Jun;79(3):173-81. doi: 10.1046/j.1365-2613.1998.00063.x.
22. Arlet J. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Past, present, and future. *Clin Orthop Relat Res* 1992 Apr;(277):12-21. doi: 10.1006/exmp.1999.2273.
23. Levin D, Norman D, Zinman C, Rubinstein L, Sabo E, Misselevich I, Reis D, Boss JH. Treatment of experimental avascular necrosis of the femoral head with hyperbaric oxygen in rats: histological evaluation of the femoral heads during the early phase of the reparative process. *Exp Mol Pathol* 1999 Oct;67(2):99-108.
24. Shi L, Mao T, Luo P, Li T, Gao F, Sun W, Li Z. Effect of icariin on early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in rabbits. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2020 Feb 15;34(2):206-212. doi: 10.7507/1002-1892.201905112.
25. Erken HY, Ofluoglu O, Aktas M, Topal C, Yildiz M. Effect of pentoxifylline on histopathological changes in steroid-induced osteonecrosis of femoral head: experimental study in chicken. *Int Orthop* 2012; 36:1523–1528. doi 10.1007/s00264-012-1497-6.
26. Zhao G, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwasaki K, Iwamoto Y. Cholesterol- and lanolin-rich diets may protect against steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop* 2013; 84:593–597.
27. Kang P, Xie X, Tan Z, Yang J, Shen B, Zhou Z, Pei F (2015) Repairing defect and preventing collapse of femoral head in a steroid-induced osteonecrotic of femoral head animal model using strontium-doped calcium polyphosphate combined BM-MNCs. *J Mater Sci Mater Med* 26:80
28. Norman D, Miller Y, Sabo E, Misselevich I, Peskin B, Zinman C, Levin D, Reis DN, Boss JH. The effects of enoxaparin on the reparative processes in experimental osteonecrosis of the femoral head of the rat. *APMIS* 2002 Mar;110(3):221-8. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.100304.x.
29. Little DG, Peat RA, Mcevoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J Bone Miner Res* 2003 Nov;18(11):2016-22. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.11.2016.
30. Boss JH, Misselevich I. Animal models- Osteonecrosis of the Femoral Head of Laboratory Animals: The Lessons Learned from a Comparative Study of Osteonecrosis in Man and Experimental Animals. *Vet Pathol* 2003;40:345–354.
31. Fan M, Peng J, Qin L, Lu S. Experimental animal models of osteonecrosis. *Rheumatol Int* 2011; 31:983–994. doi: 10.1007/s00296-011-1819-9.

Tablolar

Tablo 1: Arlet ve ark. (22) önerdiği histopatolojik osteonekroz ve onarım evrelemesi

Osteonekroz evrelemesi

Evre 1: Kemik iliğinde hematopoetik hücre nekrozu

Evre 2: Yağlı ilik nekrozu

Evre 3: Trabeküler ve medüller kemik nekrozu varlığı

Evre 4: Medüller fibroz varlığı ve nekroza eşlik eden yeni kemik oluşumu.

Kemik onarım fazları

Evre 1: Akut enflamatuar reaksiyon varlığı

Evre 2: Makrofaj infiltrasyonu, granülasyon dokusu varlığı ve vaskülarizasyonda artış.

Evre 3: Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun varlığı, osteoblastik aktivitede artış ve yeni kemik oluşumu.

Tablo 2: Proksimal femoral epifiz ve kıkırdak dejenerasyonunda nekroz ve onarımın histopatolojik yaygınlığı (23)

Nekrozun yayılımı ve onarım

- 0:** nekroz veya onarım gözlenmez
- 1+:** Femur başı epifizinin üçte birinden daha az tutulum
- 2+:** Epifizin 1/3-2/3'ünün tutulumu
- 3+:** Epifizin 2/3'ünden fazlasının tutulumu

Eklem kıkırdağı dejenerasyonu

- Evre 1:** Matrikste bazofilik boyanma kaybı
- Evre 2:** Kıkırdakta incelmeye, kondrositlerin düzensiz dağılımı ve yüzeyde ince pannus varlığı
- Evre 3:** Fokal hiposelüler ve aselüler alanlar ve kalın pannus varlığı

Tablo 3: Araştırılan tüm histolojik bulgular

	Kontrol (n)	İlomedin (n)	Helixor (n)	p
Kemik iliği nekrozu	9/9	9/9	9/9	
Ödem, eozinofili, amorf madde	7/9	6/9	4/9	0.32
Yağlı ilik nekrozu	8/9	9/9	4/9	0.01
Subkondral nekroz	9/9	5/9	4/9	0.03
Trabeküler kemik nekrozu	8/9	7/9	7/9	0.78
Kortikal kemik nekrozu	5/9	2/9	2/9	0.22
Nekroz + Fibrozis + Yeni kemik yapımı	3/9	6/9	4/9	0.35
Akut inflamasyon	4/9	0/9	2/9	0.07
Makrofaj	5/9	3/9	3/9	0.54
Artmış vaskülarizasyon, konjesyon	5/9	3/9	4/9	0.63
Granülasyon dokusu	4/9	4/9	5/9	0.86
Fibrozis	3/9	3/9	5/9	0.54
Osteoklast, rezorpsiyon	0/9	4/9	2/9	0.07
Artmış osteoblastik aktivite	3/9	6/9	3/9	0.25
Yeni kemik yapımı	4/9	6/9	5/9	0.63
Kıkırdakta bazofil kaybı	7/9	7/9	9/9	0.30
Kıkırdakta incelme	4/9	3/9	0/9	0.08
Kondrosit düzensizliği	6/9	3/9	4/9	0.35
Kalın pannus	5/9	4/9	2/9	0.34
Fibrilasyon	0/9	0/9	1/9	0.35
Kondroliz	2/9	1/9	0/9	0.32
Kalın pannus	3/9	0/9	0/9	0.03
Kallus benzeri formasyon	6/9	6/9	2/9	0.09
Periostal yeni kemik yapımı	9/9	7/9	7/9	0.30
Kortikal rezorpsiyon	7/9	6/9	5/9	0.60
Endosteal yeni kemik oluşumu	1/9	3/9	1/9	0.37

Tablo 4: Osteonekroz, onarım ve kırıldak dejenerasyonu evrelerinin gruplara göre dağılımı

	Evre	Kontrol(n)	İlomedin(n)	Helixor(n)	p
Osteonekroz	I	0	0	0	0.35
	II	0	0	0	
	III	6	3	5	
	IV	3	6	4	
Onarım fazı	I	5	0	2	0.07
	II	3	2	3	
	III	1	7	2	
Kırıldak dejenerasyonu	I	4	4	7	0.09
	II	2	5	1	
	III	3	0	1	

Tablo 5: Femur başında nekroz ve onarım yayılımının gruplara göre dağılımı

	Kontrol(n)	İlomedin(n)	Helixor(n)	p
Necrosis				0.04
1+	2	3	8	
2+	5	3	1	
3+	2	3	0	
Repair				0.01
1+	4	3	9	
2+	5	4	0	
3+	0	2	0	

Tablo 6: Kantitatif mikroskobik bulgular ve gruplara göre dağılımı

	Hasarlanmamış			p	Hasarlanmış			p
	Kontrol	İlomedine	Helixor		Kontrol	İlomedine	Helixor	
FBY(cm)	2.75+0.25	2.83+0.43	3.10+0.41	0.17	2.36+0.25	2.48+0.40	2.75+0.33	0.07
FBG(cm)	6.90+0.41	6.72+0.45	7.02+0.26	0.27	7.02+0.53	6.89+0.70	7.45+0.43	0.12
FBY/FB	0.40+0.04	0.42+0.06	0.43+0.06	0.38	0.34+0.04	0.35+0.05	0.36+0.04	0.54
G								
TH(mm²)	0.22+0.09	0.18+0.04	0.15+0.04	0.15	0.23+0.08	0.23+0.06	0.33+0.04	0.01

FBY: Femur başı yüksekliği

FBG: Femur başı genişliği

TH: Trabeküler hacim

Presentation ID/Sunum No= 166

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Vücut Geliştirme İçin Doping Amaçlı Androjenik Steroid Kullanan Bir Hastada Bilateral Kronik Santral Seröz Korioretinopati

Asst. Prof. Dr. Kürşad Ramazan Zor¹ , Asst. Prof. Dr. Erkut Küçük¹ , Asst. Prof. Dr. Selim Çınaroğlu²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Oftalmoloji Anabilim Dalı

²Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

*Corresponding author: Kürşad Ramazan ZOR

Özet

Otuz yedi yaşında bir erkek, tek taraflı metamorfopsi, hafif merkezi skotom ve görme kaybı semptomları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde vücut geliştirme için doping amaçlı steroidler (drostanolone enanthate, boldenone undecylenate ve stanozolol) kullandığı öğrenildi. Yapılan göz muaynesinde bilateral santral seröz korioretinopati (SSKR) teşhisi konulan hastaya topikal nepafenac tedavisi uygulandı. Uygulanan bu tedavi ile semptomlar 2 ay da düzelse de hastada SSKR'nın 6 ay içerisinde nüks ettiği görüldü. Bu vaka sporcuların doping amaçlı kullandığı ilaçların literatürde bildirilen yan etkilerinin yanında henüz daha bildirilmemiş SSKR gibi bilinmeyen yan etkilerinde olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Androjenik steroidler, santral seröz korioretinopati, optik koherens tomografi.

Bilateral Chronic Central Serous Chorioretinopathy In A Patient Using Androgenic Steroids For Bodybuilding

Abstract

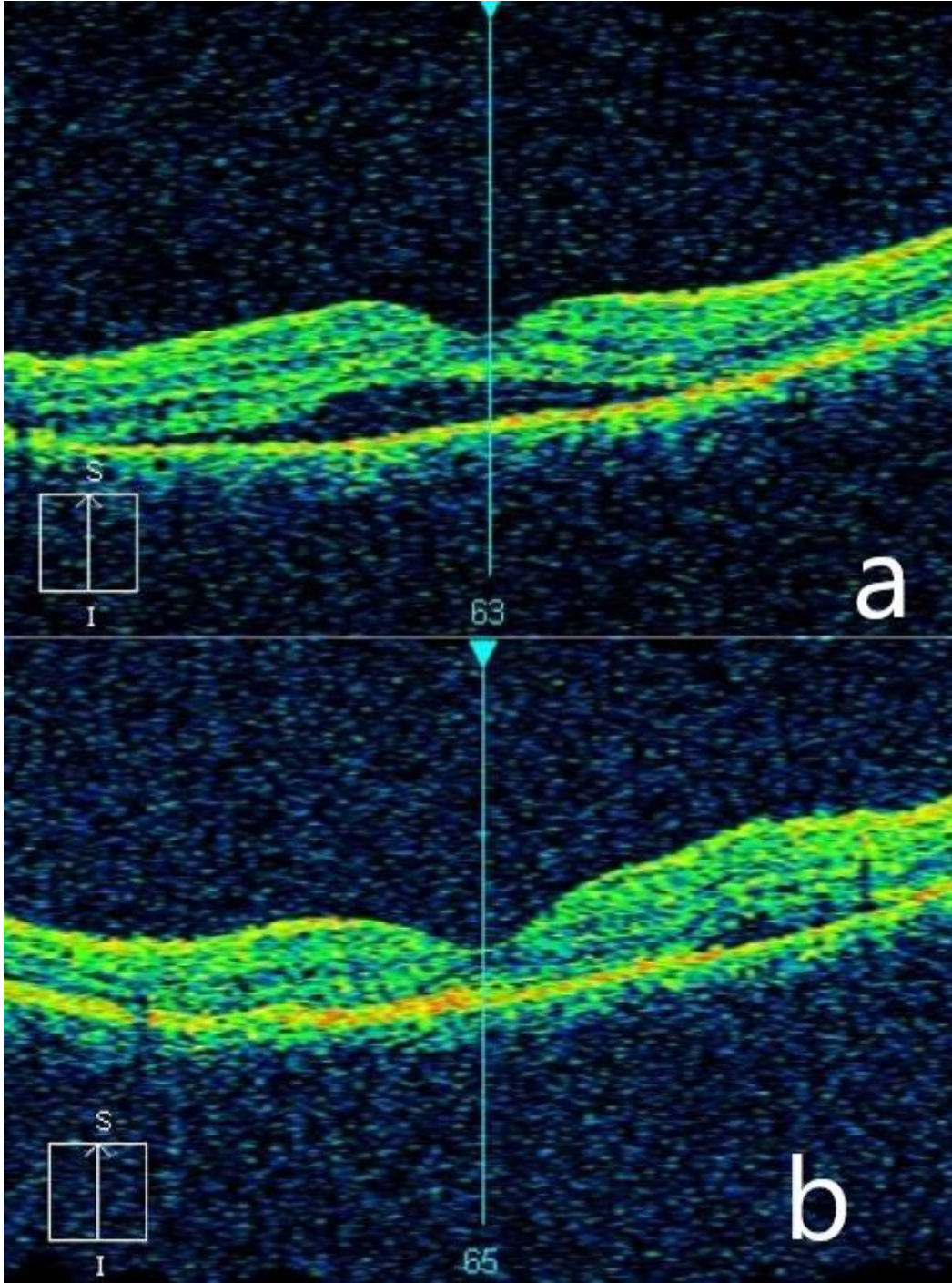
A man aged 37 years presented with symptoms of unilateral metamorphopsia, slight central scotoma, and vision loss. The anamnesis revealed that the patient used steroids (drostanolone enanthate, boldenone undecylenate and stanozolol) for body building. He was diagnosed as having bilateral central serous chorioretinopathy. The symptoms were relieved in 2 months with of topical nepafenac treatment. Although the patient discontinued androgen steroids, recurrence of central serous chorioretinopathy observed 6 months later. This case emphasizes that androgenic steroids must be considered as a risk factor for central serous chorioretinopathy, and athletes who use off-label androgens may develop central serous chorioretinopathy.

Keywords: Androgenic steroids, central serous chorioretinopathy, optical coherence tomography

Vaka Raporu

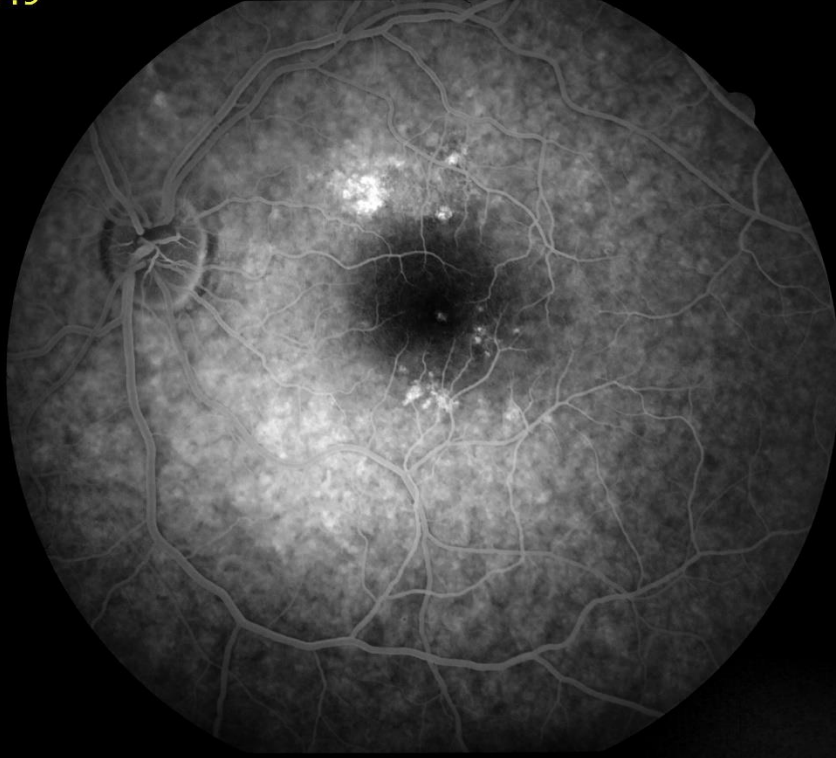
37 yaşında erkek hasta metamorfopsi, hafif santral skotom ve sağ gözde görme bozukluğu semptomları ile başvurdu. Hasta daha önce herhangi bir göz problemi yaşamadığını bildirdi. Hastadan onam alındı.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli kullanılarak ölçüldü ve sağ gözde 20/40, solda 20/20 şeklindeydi. Ön segment muayenesi ve göz içi basıncı normaldi. Optik koherens tomografi (OKT) (Şekil 1 a,b) ve fundus floresein anjiyografide (FFA) tipik bilateral SSR görüntüleri tespit edildi (Şekil 2 a,b). Santral skotom ve metamorfopsi Amsler grid testi ile doğrulandı. A tipi kişilik ve duygusal durum bozukluğu açısından psikiyatrist tarafından sorgulanması gerçekleştirildi ve hiçbir semptom tespit edilmedi. Hipertansiyon, sigara veya alkol kullanımı öyküsü yoktu. Hastanın öyküsünden vücut geliştirme ile ilgilendiği, protein ve amino asit takviyesine ek olarak drostanolone enanthate (Drostex F250 ®), boldenone undecylenate (Boldebolin 250 ®) ve stanozolol (Strombafort ®) androjen steroidler kullandığı öğrenildi. Androjen steroidleri kesildi. Tedavi için nepafenak damla reçete edildi ve takip edildi. Hasta vücut geliştirmeye ve protein ile amino asit takviyesi almaya devam etti. Görme gücü 2 ayda yaklaşık 20/20 idi ve OKT ile FFA bulguları normaldi. Hastada kestiği androjen steroidleri tekrar kullanmaya başlamasıyla 6 ay sonra benzer semptomların ve bulguların nüksettiğini görüldü. Bu atak sırasında her iki göz de SSR geliştirdi. Hastanın sağ gözdeki görüşü 20/25 idi, solda ise 20/20 idi. Hasta androjen steroidleri tekrar kesti, her iki gözde subretinal sıvılar yaklaşık 2 ay içinde topikal nepafenac damlası ile çözüldü.



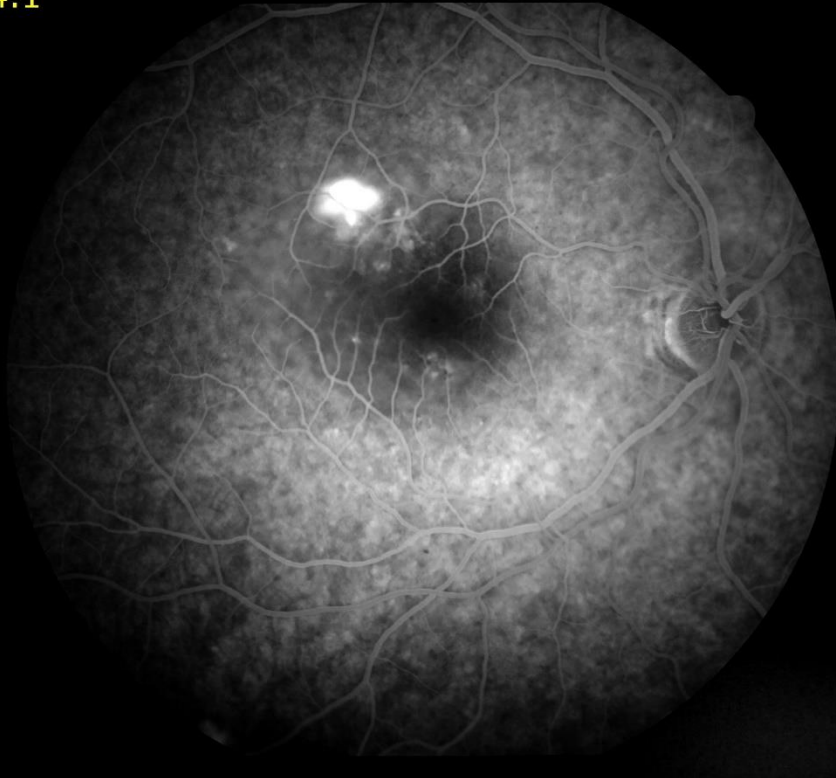
Şekil 1 a, b. ilk muayene de hastanın sağ ve sol göz makula OKT görüntüleri.

Timer:3:47.9



a

Timer:3:54.1



b

Şekil 2 a, b. İlk muayene de hastanın sağ ve sol göz fundus floresein anjiyografi görüntüleri.

Tartışma

Literatürde SSR' nin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulmamışsa da birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Hastalar çoğunlukla 30 ila 40 yaşları arasında erkek bireylerdir.¹ Literatürdeki araştırmacılar genel olarak endojen hiperkortikolizm veya ekzojen glukokortikoid alımı nedeniyle daha

yüksek serum glukokortikoid seviyelerini vurgulamaktadırlar.^{2,3} Literatürdeki birçok çalışma, lokal kortikosteroid kullanımı ile SSR gelişimi arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. Araştırmacılar inhale, intranazal, perioküler, dermal ve intra-artiküler kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra SSR'yi bildirdiler.^{3,4} SSR, düşük doz oküler olmayan kortikosteroid tedavileri ile ilişkili ise de, yüksek doz kortikosteroid rejimleri ile SSR insidansında bir artış tespit edilmemiştir. Bu nedenle, steroidlerle ilişkili oküler patofizyoloji tam olarak anlaşılammıştır.¹ Göz içi steroid tedavilerinden sonra SSR gelişimi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.⁴

Literatürde A tipi kişiliğin ve duygusal stresin SSR için risk faktörleri olduğunu bildirilmiştir.^{1,4} Son yıllarda testosteron ve benzeri androjen steroidlerinin SSR ile ilişkili olabileceğini iddia eden çalışmaların sayısı artmaktadır. Conway ve ark. postmenopozal sendrom nedeniyle ekzojen testosteron kullanırken tedaviye dirençli SSR ve libido kaybı gelişen 3 kadın bildirmişlerdir. Nudleman ve ark. ekzojen testosteron alan 43 yaşın üzerindeki 9 hastada (ortalama: 51 yıl) SSR bildirmişlerdir.⁵

İslam ve ark. SSR' li 3 hastada yüksek serum kortizol seviyesi ile 42 hastanın 2'sinde yüksek serum testosteron seviyeleri tespit etmişlerdir.³ Ancak Haimovici ve ark. SSR' li hastaların %50'sinde 24 saatlik idrar kortizol seviyesinin daha yüksek olduğunu tespit ederken, tüm hastalarda serum testosteron seviyeleri normal aralıklarda olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında vurguladıkları bir diğer husus da, SSR' li hastalarda endojen mineralokortikoid disfonksiyonun sıklıkla tespit edilmesiydi.⁶ Tufan ve ark.⁶ ise SSR' li tüm hastalarda serum kortizol ve testosteronu normal olarak bulmuşlardır.

SSR patogeneğinde androjenler ve testosteron hiçbir zaman doğrudan sorumlu tutulmamıştır. Bununla birlikte, genç erkeklerde santral seröz korioretinopatinin sık saptanması, SSR'nin testosteron ve androjenlerle ilişkisini gösterebilir, çünkü yaşlı erkeklerde testosteron seviyelerinin azaldığı bilinmektedir.⁷ Ek olarak, A tipi kişilik ve duygusal stres de testosteron ve diğer androjenlerle ilişkili olabilir.⁸

Hastamızın kullandığını bildirdiği androjenik steroidler drostanolone enanthate, boldenone undecylenate ve stanozolol, sporcular ve yarış atları tarafından doping için endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.^{9,10} Literatürde, bu steroidleri vücut geliştirme için doping amaçlı olarak kullanan ve SSR geliştiği bildirilen bir hasta olmamıştır. Bu vaka bildirimini doping amaçlı kullanılan bir ilacın retina ve koroid üzerindeki toksik etkilerini bildiren ilk bildirimdir. Bu vaka çalışması, androjenlerin SSR için bir risk faktörü olarak görülmesi gerektiğini ve bu tür endikasyon dışı ajanları kullanan sporcuların bilinen etkilerinin yanında henüz tespit edilememiş bilinmeyen olumsuz etkilerine maruz kalabileceğini vurgulamaktadır.

Kaynaklar

1. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Progress in Retinal and Eye Research* 2015; 48: 82-118.
2. İslam QU, Hanif MK and Tareen S. Frequency of systemic risk factors in central serous chorioretinopathy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2016; 8: 692-695.
3. Karadimas P and Bozuas EA. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 800-802.
4. Georgalas I, Petrou P, Pagoulatos D, et al. Central serous chorioretinopathy in the fellow eye as a complication of intravitreal dexamethasone implant for the treatment of Irvine-Gass syndrome. *Clin Exp Optom* 2016; 99: 601-603.
5. Conway MD, Noble JA and Peyman GA. Central serous chorioretinopathy in postmenopausal women receiving exogenous testosterone. *Retin Cases Brief Rep* 2017; 11: 95-99.
6. Tufan HA, Gencer B and Comez AT. Serum cortisol and testosterone levels in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 677-680.



7. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1016-1025.
8. King JA, Rosal MC, Ma Y, et al. Association of stress, hostility and plasma testosterone levels. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 355-360.
9. Yamada M, Aramaki S, Kurosawa M, et al. Simultaneous doping analysis of main urinary metabolites of anabolic steroids in horse by ion-trap gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Sci* 2008; 24: 1199-1204.

Presentation ID/Sunum No= 170

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Parenteral Metoklopramid Kullanımı Sonrası Gelişen Bir Gebede Akut Distoni ve Okülerjik Kriz: ‘‘olgu Sunumu’’

Yuksel Kurban¹

Yukse İhtisas University Department Of Obstetrics and Gynecology ¹

Özet

Metoklopramid kullanımına bağlı distoni olgusu literatürde sık görülmektedir. Biz burada metoklopramide kullanımına bağlı bir gebede gelişen akut distoni ve okülerjik kriz olgusunu sunduk. Hastalığın erken tanı ve tedavisi hastada fetal ve maternal açıdandaha ileri bir tablonun oluşmaması açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Metoklopramid, akut distoni, okülerjik kriz

Acute Dystoni And Oculer Crisis in A Pregnancy Developing due to Parenteral Administration of Metoclopramide: Case Report

Abstract

Dystonia case developing due to metoclopramide use is common in the literature. We presented here acute dystonia and oculer crises case after use of metoclopramide. Early diagnosis and treatment of the disease is important for patient.

Keywords: Metoclopramide, acute dystonia, oculer crises

Olgu: Yirmi dört yaşında bayan hasta erken hafta gebelik ve bulantı kusma nedeni ile yatırıldı. Hastaya medikal tedavide bulantı ve kusmaları için sıvı replasmanı ve methoklorpropamid 10 mg iv tedavi verildi. Tedaviden 6 saat sonra hastada boyun kaslarında kasilma, kollarda güç kaybı ve gözlerde yukarı kayma şikayeti gelişti. Hastanın kan basıncı 110/60 mmHg, nabızı 90/dk, solunum hızı 24/dk, ateşi 36.0 C idi. Hastanın yapılan norolojik muayenesinde ışık refleksi bilateral pozitif, ense sertliği izlenmedi. Kas gücü testi normalolarak izlendi. Bilateral babinski olağandı. Konjuge göz hareketleri; aşağıya bakış bilateral belirgin zorlanıyor, sağa bakış kısmen zorlanıyordu. Nazolabial sulkusları simetrikti. Hastaya parenteral metoklopramid kullanımı sonrası gelişen akut distoni ve okülerjik kriz tanısı kondu. Hastaya hemen 0.2-0.4 mg / kg dozunda dizazepam iv olarak %5 dextroz ile titre edilerek 5 dakika içinde verildi.

Tedavi uygulandıktan sonra hastanın kasılmaları azaldı. Ve yaklaşık 4 saat sonra hastanın şikayetleri tamamen kayboldu

Tartışma

Metoklopramide dopamin reseptör antagonisti olup antiemetik etkisi nedeni ile sık kullanılan bir ilaçtır. Metoklopramide bağlı görülen ekstrapiramidal yan etkileri parkinsonizm, tardif diskinezi, malign noroleptik sendrom ve distonidir. Metoklopramid uygulandıktan sonra semptomların ortaya çıkması 6-36 saate arasında olur ve genellikle istemsiz vucut hareketleri, yüz buruşturma, tortikollis, okülojirik kriz, dilin ritmik çıkıntısı, bulber konuşma türü, trismus, opistotonus şeklinde olup nadiren laringospazmdan kaynaklanan stridor ve dispneye kadar ilerleyebilir. (1). Kadın hastalar, çocuklar, 30 yaşın altındaki yetişkinler ve yüksek doz metoklopramid alan hastaların distonik reaksiyon geliştirme şansı daha yüksektir (2) Bateman ve ark. metoklopramide bağlı akut distoni gelişiminin, plazma ilaç konsantrasyonu ile ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir.(3) Akut Distoni tedavisinde difenhidramin, biperiden, prometazin ve dirençli olgularda diazepam gibi farmakolojik ajanlar kullanılmalıdır. (4) Bizim olgumuza diazepam tedavisi 10 mg verilmiş sonrasında semptomları 6 saat içerisinde tamamen kaybolmuştur

Sonuç

Metoklopramid, gastrointestinal sistemle ilgili rahatsızlıkların yönetiminde ve özellikle gebeliğin ilk trimestrinde oluşan bulantı ve kusmalarda sık kullanılan faydalı bir ilaçtır ve sağlık personeli tarafından farklı düzeylerde sık olarak reçete edilir. Bu nedenle acil servise başvuran bulantı ve kusması olan erken hafta gebelerde gelişen akut distonik reaksiyonun metoklopramide tedavisinin potansiyel ekstrapiramidal yan etkileri olabileceği ihtimali unutulmamalıdır.

Referanslar

- 1-)Karagoz G, Kadanali A, Dede B, Anadol U, Yucel M, Bektasoglu MF. Metoclopramide-induced acute dystonic reaction: a case report. *Eurasian J Med.* 2013;45(1):58–59. doi: 10.5152/eajm.2013.10
- 2-)Oyewole A, Adelufosi A, Abayomi O. Acute dystonic reaction as medical emergency: a report of two cases. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(3):453–455. doi: 10.4103/2141-9248.117932
- 3-)Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *BMJ* 1985;291:930-2.
- 4-)Bhachech JT. Aripiprazole-induced oculogyric crisis (acute dystonia). *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3(3):279-81. doi: 10.4103/0976- 500X.99446

Presentation ID/Sunum No= 188

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Comparison of Ultrasonographic Measurements with Surgical Observation Results in Evaluating Benign Ovarian Cysts

Aysegul GULBAHAR¹, Seda AKGUN KAVURMACI¹

İKÇÜ Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği¹

Abstract

Introduction: Ovarian cysts can appear at every stage in a women's life. One of the distinctive points for identification is the source of the mass. Trans-vaginal and abdominal, in virgin patients, ultrasound has an important role in distinction. Ultrasound can provide critical information about the nature of the mass before laparoscopy or laparotomy. The purpose of our study is to investigate the correlation between the ultrasound results, taken in our clinic, with the surgical findings for patients with an ovarian cyst diagnosis. Method: Patients that are diagnosed with ovarian cyst and operated for oophorectomy and cyst excision in the last 10 years have been retrospectively included in our study. Demographical information, reasons of application, ultrasound results, and surgery records have been gathered from clinical archives. All statistical analyses were performed by SPSS V22.0 and relations are accepted statistically significant when $p < 0.05$. Results: One hundred and three patients have been included in the study. The average age of patients is $36,27 \pm 10,65$. Based on ultrasound results, torsion has been detected in 10(%9,7) patients and urgently operated resulting in 6(%60) torsion-diagnosed patients. Cyst measurements that are recorded with ultrasound have been compared with surgery record cyst measurements and no difference was observed. Thus, this relation is found statistically significant ($p < 0.0001$). Discussion: As a result, we believe correctness of ultrasound results depends on the patient, ultrasound equipment, as well as, the ability of proper scanning and interpretation of the ultrasound. Although, there is a correlation between cyst measurements that are recorded with ultrasound and surgery record cyst measurements, we expect better results with a prospective study having an increased number of patients, which includes malign diagnosis. It may not be possible to overcome some differences due to individual and facility circumstances, yet, we believe, these types of studies can guide us in measuring the competency of training environment and deciding training methodology.

Keywords: Ovarian Cyst, Ultrasonography, Torsion, Surgery

Özet

Giriş: Over kistleri diğer bir adı ile yumurtalık kistleri kadın hayatının her döneminde karşımıza çıkabilmektedir. Ayırıcı tanıda en önemli noktalardan biri kitlenin kaynağını saptamaktır. Bu ayırıcı tanıda transvajinal ultrasonografi ve virgo hastalarda abdominal ultrasonografi kullanımı önemli yer tutar. Ultrasonografi laparoskopi veya laparotomi öncesinde kitlenin doğası ve kaynağı hakkında önemli bilgiler verebilir. Bizim çalışmamızın amacı ise over kist tanısı alan hastalarda kadın hastalıkları ve doğum hekimleri tarafından poliklinikte yapılan ultrasonografi sonuçlarının, cerrahi bulgular ile korelasyonunu incelemektir. Materyal ve Metod: Çalışmamıza son 10 yıl içinde kliniğimizde over kist

tanısı alan ve sonrasında ooforektomi veya kist eksizyonu yapılan hastalar retrospektif olarak incelenerek dahil edilmiştir. Hasta dosyalarından hastaların demografik bilgileri, hastanemiz jinekoloji polikliniğine başvuru sebepleri, polikliniğimizde yapılan ultrasonografi sonuçlarına ulaşılmıştır. Over kist öyküsü olan ve kliniğimizde opere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların ameliyat notları incelenmiştir. Tüm analizler SPSS V22.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuç: Çalışmaya 103 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları $36,27 \pm 10,65$. Hastalardan $10(\%9,7)$ 'unda ultrasonografik olarak torsiyon bulgusu tesbit edilmiş ve acil operasyona alınmış bu hastalardan sadece $6(\%60)$ tanesinde torsiyon olduğu gözlenmiştir. Hastaların ultrasonografik olarak kistik ölçümlerinin sonuçları ile cerrahi sırasında gözlenen ve ameliyet raporunda belirtilen kistik ölçüm sonuçları karşılaştırılmıştır. Cerrahi sırasından saptanan boyut ile ultrasonografi sonuçları arasında fark gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$). Tartışma: Sonuç olarak ultrasonografik incelemenin doğruluğu, hasta ve cihaza ait nedenlerin olduğu gibi ultrasonografiyi yapan kişinin uygun görüntüleri elde etme ve bunları yorumlama konusundaki becerisine de bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda ultrasonografik ölçümler ile cerrahi gözlem arasında hernekadar korelasyon olsa da, hasta sayısının fazla olduğu ve malignite tanısı olan hastalarında dahil edildiği prospektif çalışmaların daha etkili sonuçlar vereceği kanaatindeyiz. Zira imkanlar ve kişisel nedenlerden ötürü bazı farklılıkların önüne geçmek mümkün olmasa da bu gibi çalışmaların eğitim alanlarının durumunun ölçülmesin de hangi yolla bu eğitimlerin yapılacağına belirlenmesinde bize yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Over Kisti, Ultrasonografi, Torsiyon, Cerrahi

Introduction

Ovarian cysts can appear nearly in all periods of a woman's life. Most of them are harmless, and cysts observed at reproductive age can disappear themselves. They do not often give any indication and are mostly noticed during the examination. In this respect, some symptoms may appear, such as menstrual irregularity, inguinal and low back pain, bloating, pain during intercourse, and complaints of frequent urination due to pressure on the bladder (1).

Ovarian cysts rarely require an emergent operation. These are the cases such as cyst torsion and cyst rupture. In such cases, patients can often experience severe abdominal pain, vomiting, dizziness, cold sweating, and hypovolemic shock (2).

One of the essential points in the differential diagnosis is to detect the origin of the mass. In this differentiation, the use of transvaginal ultrasonography (TVUSG) and abdominal ultrasonography (USG) in virgo patients takes a crucial place. The USG can provide valuable information about the nature and origin of the mass prior to laparoscopy or laparotomy (3).

In USG, simple cysts are uniformly contoured, thin-walled, and usually small and are often followed up. In cases where follow-up persists, surgery should be considered an alternative when tumor markers are higher, and a suspicious condition is discovered in the doppler USG (4).

Similarly, if the cyst wall in the USG is considered thick, the cyst is not homogeneous, it contains septation, papillary structures, and hyperechogenic and calcific areas are existing, a detailed examination should be carried out immediately, and the operation should be considered depending on the results (5).

With ultrasonography becoming valuable in obstetric and gynecological applications in the sense of diagnosis, ultrasonography, which is part of the examination of obstetricians and gynecologists, has started to be used in outpatient examinations as the first radiological marker for the examination of ovarian cysts. The physician's experience and observations influence the ultrasonography results.

This study aims to examine the correlation of USG results performed by obstetricians and gynecologists in outpatient clinics with the surgical findings in patients diagnosed with ovarian cysts.

Materials and Methods

Our study included patients who were diagnosed with ovarian cysts in our clinic in the last ten years and then underwent oophorectomy or cyst excision. Patients' data were retrospectively examined and obtained from the hospital's automation system (Probel).

From the patient records, their demographic information, the reasons they were admitted to the gynecology outpatient clinic of our hospital, the ultrasonography results performed in our outpatient clinic, and their surgical notes were obtained. The final pathology results of all patients were collected from pathology reports. Patients with benign pathology results were included in the study; patients whose pathology result was evaluated as malignant, and patients whose tumor marker results were not in the normal reference range were excluded from the study.

From the Anamnesis note of the patients, the size of the ovarian cyst observed ultrasonographically and during surgery was calculated as an average diameter centimeter (cm). On which ovarian the cyst is located, and morphological data about its structure were also determined from the patient's anamnesis and surgical note. The patients' ultrasonographic and surgical data were compared statistically and evaluated.

Statistical Analysis

All analyses were performed using SPSS V22.0 Software (IBM®, NY, USA). Categorical data are indicated by number and percentage (%), while numerical data are given as arithmetic mean±standard deviation (minimum-maximum). The Wilcoxon test was conducted to compare nonparametric dependent variables. Correlation analysis of two nonparametric dependent variables was performed using Spearman correlation analysis. $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The study included 103 patients. The average age of the patients was 36.27 ± 10.65 .

9 (8.7%) of the patients were admitted to our clinic for menstrual irregularities, 3 (2.9%) for dysmenorrhea, 8 (7.8%) for infertility, 34 (33%) for abdominal pain, 39 (37.9%) for a previously known ovarian cyst history, and 10 (9.7%) for routine control.

The final pathology results of all patients were reported as 34 (33%) simple serous cysts, 13 (12.6%) dermoid cysts, 46 (44.7%) endometrioma, 10 (9.7%) mucinous cysts, respectively.

According to the ultrasonography results obtained during the outpatient examination of the patients, 62 (60.2%) patients had ovarian cyst originating from the right ovary (6.08 ± 2.60 cm) (min-max; 3-10.5 cm) and only 10 of them had a cyst (4.55 ± 2.35 cm) (min-max; 2-8 cm) in the left ovary. 41 (39.8%) of patients (5.12 ± 2.20 cm) (min-max; 2-11 cm) had cystic structure originating only from the left ovary.

The ultrasonography results indicated that morphologically there were papillary components in 4 patients, solid components in 34 patients, and septal structure in 6 patients. Considering these patients pathology results, a dermoid cyst was reported in all patients with a papillary component, dermoid in 8 (23.5%) of the patients with a solid component, endometrioma in 26 (76.5%) of them, mucinous cystadenoma in 2 (33.3%) of the patients observed with septal cystic formation, and simple serous cyst in 4 (66.7%) of them.

The cystic structure was recognized to be vascular in only 8 of all patients.

The pathology results of these patients have been reported as simple serous cysts.

10 (9.7%) of the patients were detected with torsion ultrasonographically; and only 6 (60%) of these patients, who then underwent urgent surgery, had torsion. The mean ovarian cyst diameters of these patients are 9.25 cm, with final pathology results reported as a simple serous cyst. Ultrasonographic torsion was not observed in only two patients; the presence of torsion was detected during surgery, however.

It was observed in 10 (9.7%) patients that surgical cystic formations were of paraovarian origin and that the result of pathology was reported as a simple serous cyst.

The comparison of the patients' ultrasonographic results of cystic measurements and the results of cystic measurements observed during surgery and indicated in the surgical operation report is given in Table 1.

Table 1: Comparison of the patients' Ultrasonographic ovarian cyst measurements with the surgical observation results.

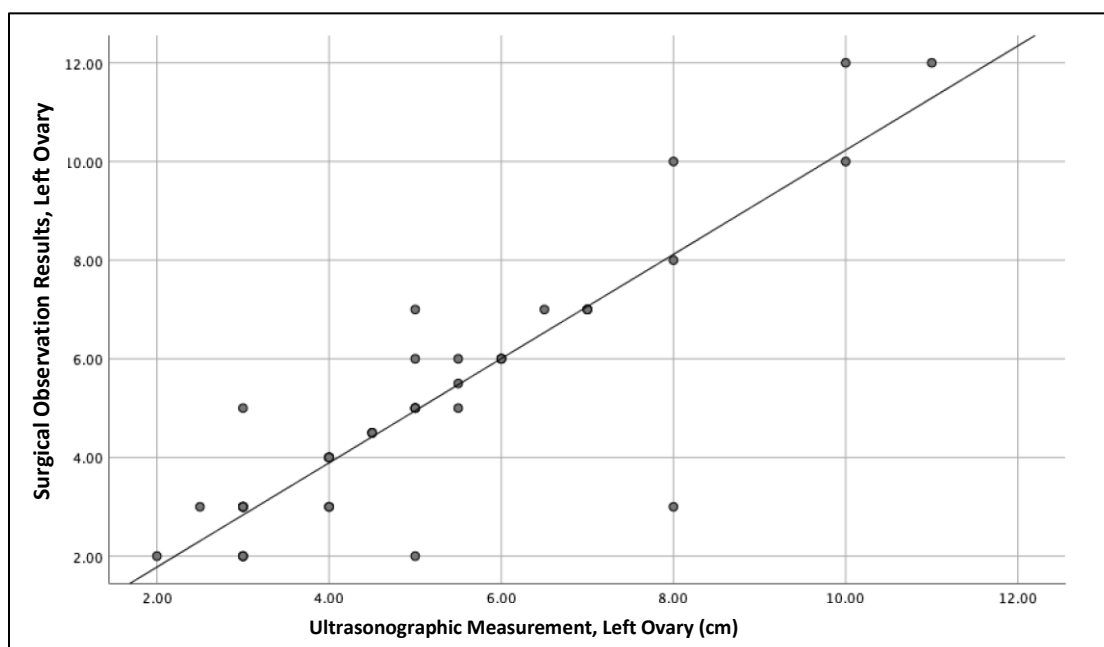
	Surgical Observation	Ultrasonographic Measurement	<i>p</i>	
Left Ovary (cm) n = 51	4,95 ± 2,59	4,95 ± 2,21	0.962*	r=0.834** p<0.0001
Right Ovary (cm) n = 62	6,09 ± 2,86	6,08 ± 2,60	0.563*	r=0.808** p<0.0001

P < 0.05

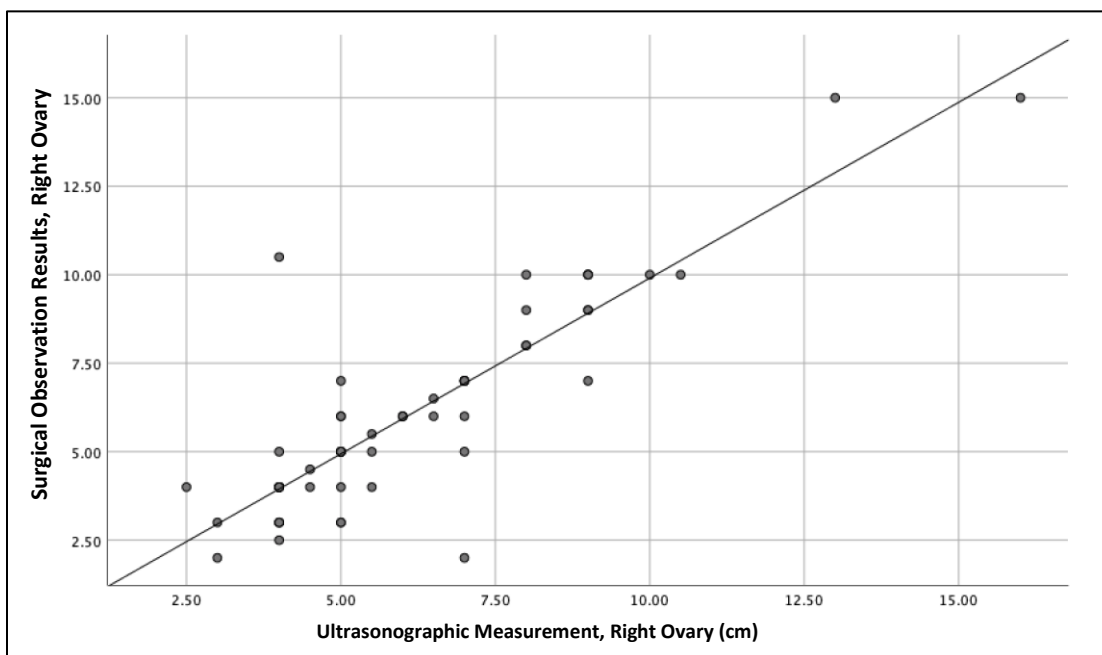
According to the Table, no difference was observed between the size detected during surgery and the ultrasonography results, and this was statistically significant.

The graphical distribution of the correlation between these variables is given in Figure 1 (p<0.0001).

Figure 1: Graphical comparison of Ultrasonographic measurements with the surgical observation results.



r=0.834 * * p<0.0001



$r=0.808$ ** $p<0.0001$

Discussion

With ultrasonography becoming valuable in obstetric and gynecological applications in the sense of diagnosis, ultrasonography, which is a part of the examination of Obstetricians and Gynecologists, has started to be used in outpatient examinations as the first radiological marker in the examination of ovarian cysts. The physician's experience and observations influence the ultrasonography results.

While the transvaginal US has some disadvantages, such as limited field of vision and depth, it also has advantages such as better detecting the internal structure of adnexal mass and small masses. It was reported that sensitivity was 100% and specificity was 83% in benign-malignant ovarian mass separation through a scoring system based on the wall, septa, and internal structure and echogenicity of adnexal mass with the transvaginal US (5).

In this study, patients who were admitted to outpatient clinics for various reasons such as menstrual irregularities, inguinal pain, infertility, known ovarian cyst history, and routine control, and who had ovarian cyst detected by ultrasonography performed by obstetricians and Gynecologists and underwent a surgical procedure were examined. A comparison was made between the ultrasonography results and the surgical observation results. As a result, it was noticed that there was a significant correlation between ultrasonographic cyst measurements and surgical observation results.

It is known that USG has a probability of 85-7% sensitivity and 56-95% specificity to determine the probability of malignancy as a result of morphological analyses (6,7). As for our study, we believe, however, that the description of papillary and solid appearance in the ultrasonographic examination of patients having the result of benign pathology depends on the fact that the specificity level of ultrasonography is not adequate to distinguish such situations, as well as the personal experience of the physician. We assume that examination with advanced imaging studies after suspicious morphological observations will reduce unnecessary surgical interventions.

Ultrasonography is not a definitive diagnostic tool for torsion; however, it can provide vital information for diagnosis. In suspicious cases, color doppler USG examination can be considered for diagnosis. Doppler USG has been reported to diagnose torsion findings at 87%. Another study showed arterial blood loss in 63-70% of cases (8,9). The observation of torsion in 60% of patients with suspected torsion during surgery with ultrasonography in our study supports these studies.

The main limitation of our study is that measurements and surgical observation were not carried out by one person only, and the review was retrospectively obtained from patient records. We understand the evaluations that only one person performs ultrasonography and surgical observation would be more objective.

As a result, we believe that the accuracy of the ultrasonographic examination depends not only on the causes related to the patient and the device, but also on the ability of the person performing the ultrasonography to obtain and interpret the accurate images. Although there was a correlation between ultrasonographic measurements and surgical observation in our study, we believe that prospective studies to be conducted with a higher number of patients and patients diagnosed with malignancy would yield more effective results. Although it does not seem possible to avoid some differences due to some means and capabilities and personal reasons, we believe that this kind of study will help us evaluate the state of people receiving education and determine how this training will be conducted.

References:

1. Heling KS, Chaoui R, Kirchmair F, Stadie S, Bollmann R Fetal ovarian cysts: prenatal diagnosis, management, and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Jul; 20 (1):47-50.
2. Varras M, Tsikini A, Polyzos D, Samara Ch, Hadjopoulos G, Akrivis Ch. Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(1):34-8.
3. Albayram F, Hamper UM. Ovarian and adnexal torsion: spectrum of sonographic findings with pathological correlation. *J Ultrasound Med.* 2001 Oct; 20 (10):1083-9.
4. Guerriero s, Ajossa S, Garau N, Piras B, Paoletti AM, Melis GB. Ultrasonography and color Doppler-based triage for adnexalmasses to provide the most appropriate surgical approach. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 401-406.
5. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 70-6.
6. Reles A, Wein U, Lichtenegger W. Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 217-25.
7. Franchi M, Beretta P, Ghezzi F, Zanaboni F, Goddi A, Salvatore S. Diagnosis of pelvic masses with transabdominal color Doppler, CA 125 and ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 734-9.
8. Albayram F, Hamper UM. Ovarian and adnexal torsion: spectrum of sonographic findings with pathological correlation. *J Ultrasound Med* 2001; 20(10): 1083-9.
9. Vijayaraghavan SB. Sonographic whirlpool sign in ovarian torsion. *J Ultrasound Med* 2004; 23(12): 1643-9.

Presentation ID/Sunum No= 194

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Erişkin Enürezisin Klinik Değerlendirilmesi, Tedavi Seçenekleri ve Uzun Dönem Takip Sonuçları: Prospektif Gözlemsel Çalışma

Sercan YILMAZ¹, Emin AYDUR¹

¹*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, drsercanyilmaz@gmail.com*

Özet

Giriş: Enürezis genel olarak çocukluk çağı hastalığı olarak bilinir ve 15 yaş üzerindeki sıklığının %1-2 civarında olduğu ortaya konulmuştur. Ancak erişkin enürezisinin klinik değerlendirilmesi ve tedavi algoritması konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur. Biz bu prospektif çalışmamızda enürezis nedeniyle başvuran erişkin hastaların klinik değerlendirilmesi, tedavi seçenekleri ve uzun dönem takip sonuçlarını sunmayı amaçlıyoruz. Materyal ve Metod: Aralık 2014 ile Haziran 2016 tarihleri arasında üroloji polikliniğine uykuda altını ıslatma şikayetiyle başvuran hastalar değerlendirildi. Hastalara detaylı anamnez, fizik muayene; IIQ-7, UDI-6, OAB-V8 anket formları; tam idrar tahlili, üre, kreatinin, üroflowmetri, işeme günlüğü, videourodinami, lumosakral spinal manyetik rezonans görüntüleme, kontrol üretrosistoskopisi, psikiyatri ve nöroloji konsültasyonları planlandı. Hastalara konulan tanıya göre tedavi seçenekleri belirlendi ve takip planlandı. Bulgular: Aralık 2014 ile Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 20 (19-24) idi. Hastaların 29 (%72,5)'ü primer enürezis iken 11 (27,5)'i sekonder enürezis tanısı aldı. Hastaların 14 (%35)'ü monosemptomatik enürezis iken 26 (%65)'sı non-monosemptomatik enürezis tanısı aldı. Hastalardan 1'inde kontrol üretrosistoskopisi sırasında posterior üretral valv (PUV) saptanması üzerine PUV rezeksiyonu uygulandı. diğer 39 hastaya medikal tedavi (antimuskarinik) başlandı. Medikal tedaviden fayda görmeyen 19 hastaya mesaneye botulinum toksin A(BoNTA) (100Ü) enjeksiyonu uygulandı. 100Ü BoNTA'dan fayda görmeyen 5 hastaya 200Ü BoNTA uygulandı. Bu tedaviden de fayda görmeyen 3 hastaya sakral nöromodulasyon (SNM) planlandı. SNM uygulanan 1 hasta tedavi ile kür sağlandı ve 24. ay kontrollerinde kür şeklinde devam etti. Bu tedavi süresince 11 hasta çeşitli sebeplerle takibi bıraktı. Tartışma: Erişkin enürezis üroloji pratiğinde sık karşılaşılan bir patoloji olmadığı için hakkında geliştirilmiş net bir tedavi algoritması da yoktur. Ancak gün geçtikçe görülme sıklığı artmakta ve hastaların şikayetleri psikolojik bir boyut kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda görüldüğü üzere farklı tedavi seçenekleri ile erişkin enürezisinin konforlu tedavisi sağlanabilmektedir. Sonuç: Erişkin enürezisin bizim çalışmamız ve uzun dönem prospektif takibimiz ile bir tedavi algoritması oluşturulmuştur. Bu algoritmanın geniş hasta serileri ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Enürezis, alt ıslatma, alt üriner sistem semptomları

Clinical Evaluation of Adult Enuresis, Treatment Options and Long-Term Follow-Up Results: A Prospective Observational Study

Abstract

Introduction: Enuresis is generally known as childhood disease and its frequency over 15 years of age has been shown to be around 1-2%. However, there is insufficient information in the literature about the clinical evaluation of the murine enuresis and the treatment algorithm. In this prospective study, we aim to present the clinical evaluation, treatment options and long-term follow-up results of adult patients admitted for enuresis. **Material and Method:** Patients who were admitted to the urology outpatient clinic between December 2014 and June 2016 with a wetting complaint during sleep were evaluated. Detailed anamnesis, physical examination; IIQ-7, UDI-6, OAB-V8 questionnaire forms; Complete urinalysis, urea, creatinine, uroflowmetry, voiding diary, videourodynamics, lumbosacral spinal magnetic resonance imaging, control urethroscopy, psychiatry and neurology consultations were planned. Treatment options were determined according to the diagnosis made and the follow-up was planned. **Results:** Forty patients who applied between December 2014 and June 2016 were included in the study. The median age of the patients was 20 (19-24). While 29 (72.5%) of the patients were primary enuresis, 11 (27.5) were diagnosed as secondary enuresis. While 14 (35%) of the patients were diagnosed as monosymptomatic enuresis, 26 (65%) of them were diagnosed as non-monosymptomatic enuresis. PUV resection was performed in 1 of the patients upon the detection of posterior urethral valve (PUV) during control urethroscopy. medical treatment (antimuscarinic) was started in 39 other patients. Botulinum toxin A (BoNTA) (100U) injection was applied to the bladder in 19 patients who did not benefit from medical treatment. 200 patients were administered to 5 patients who did not benefit from 100U of BONTA. Sacral neuromodulation (SNM) was planned for 3 patients who did not benefit from this treatment. One patient undergoing SNM was cured with treatment and continued as a cure at 24th month controls. During this treatment, 11 patients stopped following for various reasons. **Discussion:** Since adult enuresis is not a common pathology in urology practice, there is no clear treatment algorithm developed about it. However, the incidence increases day by day and the complaints of patients gain a psychological dimension. As seen in our study, comfortable treatment of adult enuresis can be provided with different treatment options. **Result:** A treatment algorithm has been created with our study and long-term prospective follow-up of adult enuresis. This algorithm needs to be supported by large patient series.

Keywords: Enuresis, bed wetting, lower urinary tract symptoms

GİRİŞ:

Nokturnal enürezis (NE) veya enürezis, uyku sırasında istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır (Abrams 2003; Haylen 2016). Bu patolojik durum çocukluk çağında yaygın olarak görülmekle birlikte erişkin döneme gelindiğinde prevalansı yaklaşık olarak %0.5-3 aralığına gelir (Yeung 2004). Enürezis üroloji pratiğinde daha çok bir pediatrik yaş grubu problemi olarak anılır. Bu sebeple etioloji, patogenez ve tedavi üzerine yaklaşımlar genellikle pediatrik ürologlar tarafından araştırılmış ve oluşturulmuştur. Son yıllarda her ne kadar erişkin dönem hastalar için sınırlı sayıda çalışmalar mevcut ise de bunlar daha çok prevalans tespiti üzerinde yoğunlaşmıştır.

Erişkin enürezisi açıkça görülmektedir ki üzerinde yeterli bilgi sahibi olunamamış bir alt üriner sistem patolojisidir. Erişkin enürezisinin pediatrik yaş grubu enürezisi ile farklılık yaratan boyutları olup olmadığı, neden hastaların büyük kısmında bu patoloji erişkin döneme gelindiğinde ortadan kalkmış iken bir kısım hastada sebat ettiği merak konusudur.

Biz bu prospektif çalışmamızda enürezis nedeniyle başvuran erişkin hastaların klinik değerlendirilmesi, tedavi seçenekleri ve uzun dönem takip sonuçlarını sunmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD:

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine Aralık 2014 – Mayıs 2016 tarihleri arasında başvurmuş ve enürezis tanısı almış olan 18 yaşından büyük erişkin hastalar ilgili etik kurul onayı alındıktan sonra (Etik kurul no:1491-158-14/1648-4-426) değerlendirildi.

Polikliniğe doğuştan beri uykuda altına kaçırma şikayeti veya en az 6 aylık kuru kalma döneminden sonra uykuda idrar kaçırma şikayeti ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi.

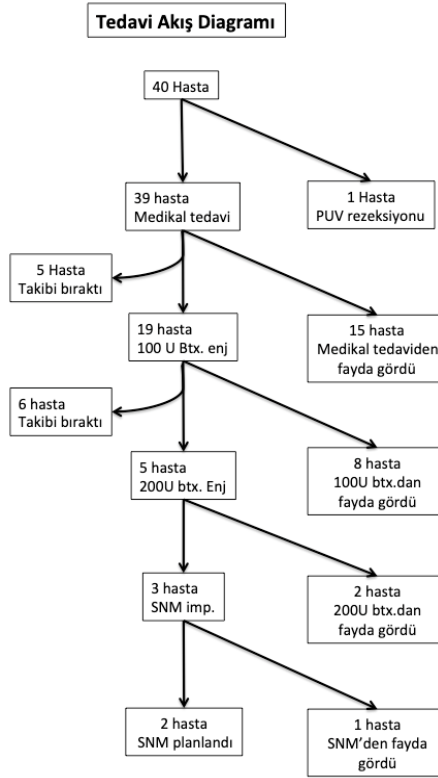
Hastaların tamamına çalışmaya dahil edilmeden önce çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verilmiş, çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara aydınlatılmış hasta onam formu imzalatılarak çalışma dosyalarına eklenmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri olarak; katılımcının primer veya sekonder enürezis tanısı almış olması ve 18 yaşından gün almış olması şartları belirlendi. Hasta hariç etme kriterleri olarak;18 yaşından küçük hastalar, tedaviye devamlılık gösterebilecek entelektüel birikime sahip olmayanlar, bilinen psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalar, herhangi bir (ürogenital sistem anomalisi olsun ya da olmasın) konjenital anomalisi olanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörü(SSRI) kullanan hastalar şartları belirlendi. Hastalara detaylı anamnez, fizik muayene; IIQ-7, UDI-6, OAB-V8 anket formları; tam idrar tahlili, üre, kreatinin, üroflowmetri, işeme günlüğü, videoürodinami, lomosakral spinal manyetik rezonans görüntüleme, kontrol üretrosistoskopisi, psikiyatri ve nöroloji konsültasyonları planlandı. Sonuçlar bir veri tabanı oluşturularak değerlendirildi. Hastalara konulan tanıya göre tedavi seçenekleri belirlendi ve takip planlandı.

BULGULAR:

Bu çalışmaya poliniğimize enürezis tanısı ile başvuran 218 hastadan çalışmaya katılmayı kabul edcen toplam 40 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 20 (19-24) idi. Ortalama takip süresi 10 ay (1-24 ay) olarak belirlendi. Hastaların 29'u primer enürezis, 11'i sekonder enürezis hastası olarak tespit edildi. Primer enüretik hastaların 10 (%25)'u monosemptomatik enürezis ve 19 (%47)'u nonmonosemptomatik enürezis hastasıydı. Sekonder enüretiklerin ise 4 (%10)'ü monosemptomatik iken 7 (%18)'si nonmonosemptomatik olarak tespit edildi. Hastalardan 1'inde kontrol üretrosistoskopisi sırasında posterior üretral valv (PUV) saptanması üzerine PUV rezeksiyonu uygulandı. diğer 39 hastaya medikal tedavi (antimuskarinik) başlandı. Medikal tedaviden fayda görmeyen 19 hastaya mesaneye botulinum toksin A(BoNTA) (100Ü) enjeksiyonu uygulandı. 100Ü BoNTA'dan fayda görmeyen 5 hastaya 200Ü BoNTA uygulandı. Bu tedaviden de fayda görmeyen 3 hastaya sakral nöromodulasyon (SNM) planlandı. SNM uygulanan 1 hasta tedavi ile kür sağlandı ve 24. ay kontrollerinde kür şeklinde devam etti. Bu tedavi süresince 11 hasta çeşitli sebeplerle takibi bıraktı (Tablo.1).

Tablo.1: Tedavi akış diagramı



TARTIŞMA:

Erişkin enürezis üroloji pratiğinde sık karşılaşılan bir patoloji olmadığı için hakkında geliştirilmiş net bir tedavi algoritması da yoktur. Ancak gün geçtikçe görülme sıklığı artmakta ve hastaların şikayetleri psikolojik bir boyut kazanmaktadır. Bizim çalışmamızda görüldüğü üzere farklı tedavi seçenekleri ile erişkin enürezisinin konforlu tedavisi sağlanabilmektedir.

Hastalarımızın tamamı, merkezimizin doğası gereği erkek cinsiyet ağırlıklı hizmet veren bir merkez olması nedeniyle, erkek cinsiyettedir. Ancak çalışmaya hasta dahil edilmesi sırasında kadın cinsiyette olmak hariç tutulma kriteri olarak benimsenmemiş sadece kadın cinsiyette hasta başvurusu olmadığı için çalışmaya dahil edilememiştir. Bu, çalışmamızın sonuçlarının öncelikle erkek cinsiyet özelinde değerlendirilmesinin daha doğru olacağını düşündürmektedir.

Erişkin enürezisinin uluslararası kurullar ile oluşturulmuş bir tedavi algoritması yoktur. Bunun temel nedeni, bu durumun sık karşılaşılan bir patoloji olmamasıdır. Bugüne kadar, birkaç çalışma dışında, erişkin enürezisinin çocukluk çağı enürezisinin daha dirençli bir formu olduğuna inanılmaktadır. Bu yüzden tedavi algoritmaları pediyatrik enürezis tedavi prensipleri ile aynı düşünülmektedir. Ancak, farklı çalışmalar erişkin enürezisinin gerek ürodinamik gerekse medikal tedaviye olan direnci nedeniyle farklı bir patolojik süreç olabileceği kuşkusunu taşımaktadır.

Neveus ve diğ. yaptıkları çalışmalarında desmopressin tedavisi kullanılıp başarı sağlanamayan enürezis hastalarında nokturnal poliüriden ziyade azalmış fonksiyonel mesane kapasitesinin düşünülmesi gerektiğinden bahsetmişlerdir (Neveus 1999).

Hunsballe ve diğ. çalışmalarında desmopressin tedavisine zayıf cevap veren veya cevapsız enüretik hastalarda azalmış fonksiyonel mesane kapasitesinin mevcut olduğunun değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Hunsballe 1995).

Literatürler ve çalışmamızın sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde erişkin enürezisini mesanenin fonksiyonel kapasitesinden kaynaklı bir problem olarak algılamakta fayda olacağı

kanaatindeyiz. Çalışmamızdaki hastaların antimuskarinik tedavilerin ilk basamak medikal tedavi prensibi olarak benimsenmesi daha doğru olacaktır. Bu tedavide n fayda görmeyen hastalara 2. basamak tedavi olarak mesane detrusor kasına BoNT/A enjeksiyonu tedavisi uygulanmıştır. Bu tedaviden fayda görmeyen hastalara da 3. basamak tedavi olarak sakral nöromodülasyon tedavisi uygulanmıştır.

SONUÇ:

Çalışmamız bu konuda dünyada yapılmış ilk prospektif çalışmadır. Erişkin entürezisin bizim çalışmamız ve uzun dönem prospektif takibimiz ile bir tedavi algoritması oluşturulmuştur. Bu algoritmanın geniş hasta serileri ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Abrams, P., et al., The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, 2003. **61**(1): p. 37-49.
2. Haylen, B.T., et al., An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Organ Prolapse (POP). *Neurourol Urodyn*, 2016. **35**(2): p. 137-68.
3. Yeung, C.K., et al., Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int*, 2004. **93**(3): p. 341-5.
4. Neveus, T., et al., Osmoregulation and desmopressin pharmacokinetics in enuretic children. *Pediatrics*, 1999. **103**(1): p. 65-70.
5. 147. Hunsballe, J.M., Ritting S., Norgaad J.P, et al, Decreased vasopressin response in nocturnal enuresis during thirst stimulation. In:Third International Children's Continence Symposium. Edited by J. P. Norgaard, J.C. Djurhuus, K. Hjalmas et al. Sydney, Australia. Wells Medical, 1995: p. 69.

Presentation ID/Sunum No= 195

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nadir Bir Epidermoid Kist Nedeni: Retrorektal/presakral Epidermoid Kist Olgusu

Ufuk MEMİŞ¹, Fatih GÜVEN²

¹Erzincan University, Faculty of Medicine, Department of General surgery, Mengücek Gazi Research Hospital, ORCID: 0000-0003-3393-3301

²Erzincan University, Faculty of Medicine, Department of General surgery, Mengücek Gazi Research Hospital, ORCID: 0000-0002-9003-1964

Özet

Giriş: Preokoksigeal/retorektal bölgede görülen epidermoid tümörler, ektodermal orjinli konjenital lezyon olmalarının yanında, diğer yerleşimli epidermal tümörlerden daha nadir görülür. Çalışmamızda genel cerrahi kliniğimize, retrorektal bölgede kitle, hassasiyet, tenesmus, rektumda doluluk hissi şikayetleriyle başvuran ve opere ettiğimiz hastadaki presakral epidermoid kist olgusunu sunmayı amaçladık. Olgu sunumu: 33 yaşında bayan hasta, kliniğimize retrorektal bölgede kitle, hassasiyet, tenesmus, rektumda doluluk hissi şikayetleriyle genel cerrahi polikliniğimize başvurdu. Sakral bölgede kitle tesbit edildi. Çekilen MRG sonucu; sakral bölgede, sakrum komşuluğuna uzanan, 41x43 mm boyutunda düzgün sınırlı spinal kord ya da menikslerle ilişkisi olmayan hipointens kistik lezyon olarak tanımlandı. Hastaya sakral bölgeden cerrahi müdahale planlandı. Hastaya spinal anestezi uygulanarak sakrokoksigeal bölgedeki lezyon üzerindeki cilt, balık ağzı şeklinde açıldı. İçindeki kistik lezyon, keskin ve künt diseksiyonlarla, total olarak eksize edildi. Spinal kordla ya da diğer yapılarla ilişkisi olmadığı teyit edildi. Kanama kontrolünü takiben, katlar anatomik planda kapatıldı. Takiplerinde komplikasyon görülmeyen hasta, postoperatif ikinci günde taburcu edildi. Histopatolojik incelemede “Sakrokoksigeal bölgede, epidermal kist” olarak raporlandı. Sonuç: Vücudun herhangi bir bölgesinde sıklıkla görülmesine karşın, retrorektal yerleşimli epidermoid tümörler oldukça nadirdir. Hastalığın tanısında ve komşuluğunun belirlenmesinde MRG etkili bir görüntüleme yöntemidir. Hastanın şikayetlerinin son bulması, tanı koyma amacıyla ve olası enfeksiyon-malignite gibi komplikasyonların oluşmaması açısından, kitlenin total olarak eksize edilmesi son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Epidermoid, retrorektal, kist

A Rare Cause of Epidermoid Cist: A Retrorectal / Presacral Epidermoid Cist Case

Abstract

Introduction: In addition to being congenital lesions of ectodermal origin, epidermoid tumors in the preococcygeal / rerorectal region are less common than other localized epidermal tumors. In our study, we aimed to present a presacral epidermoid cyst case in a patient who was admitted to our general surgery clinic with complaints of mass, tenderness, tenesmus and a feeling of fullness in the rectum. **Case report:** A 33-year-old female patient was admitted to our general surgery clinic with complaints of mass in the retrorectal region, tenderness, tenesmus and a feeling of fullness in the rectum. A mass was detected in the sacral region. **Result:** It was defined as a hypointense cystic lesion in the sacral region, extending to the vicinity of the sacrum, with a size of 41x43 mm and not related to the well-circumscribed spinal cord or meninges. Surgical intervention was planned for the patient from the sacral region. Spinal anesthesia was applied to the patient and the skin over the lesion in the sacrococcygeal region was opened in a fish mouth. The cystic lesion inside was totally excised with sharp and blunt dissections. It was confirmed that it was not related to the spinal cord or other structures. Following the bleeding control, the layers were closed in an anatomical plan. The patient, who had no complications in the follow-up, was discharged on the second postoperative day. In histopathological examination, it was reported as "epidermal cyst in the sacrococcygeal region". **Conclusion:** Although they are frequently seen in any part of the body, retrorectally located epidermoid tumors are extremely rare. MRI is an effective imaging method in diagnosing the disease and determining its neighborhood. Total excision of the mass is extremely important in order to end the complaints of the patient, to make a diagnosis and to prevent possible complications such as infection or malignancy.

Keywords: Epidermoid, retrorectal, cyst

Giriş

Epidermoid kistler, teratomların dermoid, epidermoid ve teratoid diye adlandırılan 3 alt başlığındaki kistlerden biridir ve ektodermal orjinli ve benign karakterlidir. Epidermoid kistler, sadece epitelyum tabakası içerirken, dermoid kistler, cilt ve eklentilerini, teratoid kistler ise; kemik, kıkırdak ve kas dokusu içerebilir. Epidermoid kistler vücudun hemen her yerinde görülebilirken, en çok testis ve overde görülürler¹.

Preokoksigeal/retorektal bölgede görülen epidermoid tümörler ise, diğer yerleşimli epidermal tümörlerden çok daha nadir görülür²⁻⁵. Çalışmamızda genel cerrahi kliniğimize, retrorektal bölgede kitle, hassasiyet, tenesmus, rektumda doluluk hissi şikayetleriyle başvuran ve opere ettiğimiz hastadaki presakral epidermoid kist olgusunu sunmayı amaçladık.

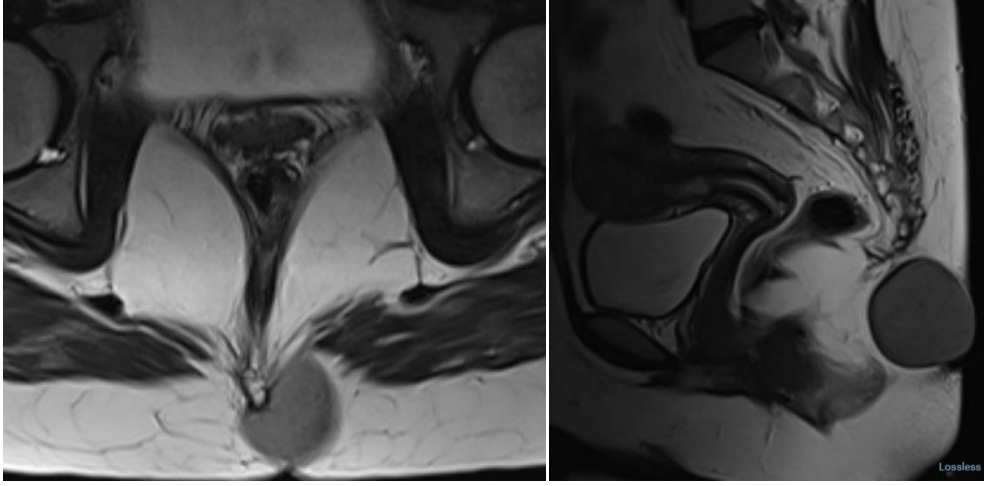
Olgu sunumu

33 yaşında bayan hasta, kliniğimize retrorektal bölgede kitle, hassasiyet, tenesmus, rektumda doluluk hissi şikayetleriyle genel cerrahi polikliniğimize başvurdu. Sakral bölgede kitle tesbit edildi (Şekil 1).



Şekil 1

Çekilen T2 sekanslı MRG sonucunda; sakral bölgede, sakrum komşuluğuna uzanan, 41x43 mm boyutunda düzgün sınırlı spinal kord ya da menisklerle ilişkisi olmayan hipointens kistik lezyon olarak tanımlandı (Şekil 2-A-B).



Şekil 2 A-B

Hastaya sakral bölgeden cerrahi müdahale planlandı. Hastaya spinal anestezi uygulanarak sakrokoksigeal bölgedeki lezyon üzerindeki cilt, balık ağzı şeklinde açıldı. İçindeki kistik lezyon, keskin ve künt diseksiyonlarla, total olarak eksize edildi (Şekil-3 A-B).

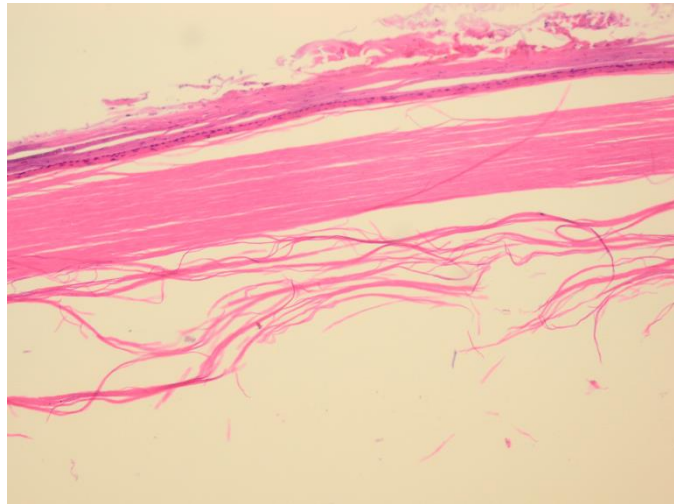


Şekil 3-A



Şekil 3-B

Spinal kordla ya da diğer yapılarla ilişkisi olmadığı teyit edildi. Kanama kontrolünü takiben, katlar anatomik planda kapatıldı. Takiplerinde komplikasyon görülmeyen hasta, postoperatif ikinci günde taburcu edildi. Histopatolojik incelemede “Sakrokoksigeal bölgede, epidermal kist” olarak raporlandı (Şekil 4).



Şekil 4

Tartışma

Yetişkinlere retrorektal kistler nadir görülmektedir ve yaklaşık olarak görülme sıklığı 1/40000 ile 1/60000 arasındadır. Kaudal embriyonik kalıntılardan kaynaklandığı düşünülmektedir ve çoğunlukla kadınlarda görülür. Retrorektal kistlerin genelde yarısı, non-spesifiktir ve kalan yarısı da asemptomatik olup, rutin fizik muayene sırasında tesadüfen bulunur. Semptomlar genellikle rektuma ve alt idrar yollarına bası ile ortaya çıkan tümör etkisiyle ilgilidir. Bunlar ise; sıklıkla, rektumda doluluk hissi, kabızlık, sık idrara çıkma gibi semptomlardır. CAE, CA-19-9, CA-125 malign vakalarda yükselebilmekte. Serum seviyeleri normal gelen, ancak kist içeriğinde bu değerlerin tamamının yüksek geldiği vakalar bildirilmekte. Bizim vakamızda bu markerler normal geldi⁶. Presakral epidermoid tümörler, yaygın olmamakla beraber, malign yapıya dönüşebilirler⁷. Görüntüleme yöntemlerinden USG, Radyografi, BT ve MRG kullanılabilir. Bunlardan BT ve MRG daha efektif görüntüleme sağlasa da, küçük lezyonları görüntülemeye BT, MRG ye göre yetersiz kalmaktadır. Epidermoid kistler de genelde küçük kistlerdir⁴. Bu tümörlerin tanısında biyopsi önerilmemektedir. Çünkü kist içi enfeksiyona sebep olunabilir veya olası malign hücre ekilimine neden olabilir⁷. Bu kistler oldukça farklı non-spesifik semptomlara sebep olabilmektedirler. Barsak alışkanlığı değişikliğinden, inguinal ağrılara, karın

ağrısından, konstipasyon ve dispareniye kadar değişken semptomlara neden olabilirler. Bu sebeple de yanlış tanı konulması sıklıkla görülen bir durumdur^{8,9}. Bu kistler; squamoz hücreler, kreatin, kolesterol, ve su içerir. Bu nedenle, matür kistik teratomla karışabilir. Ancak Douglas boşluğunda değil de, retrorektal –presacral yerleşimi ipucu verebilir. Benzer şekilde yerleşim yeri bakımından, pilonidal sinüsle veya perianal abselerle karıştırılması muhtemeldir⁶. Anterior ve posterior cerrahi girişim yöntemleri olmakla beraber, bunlar tümörün boyutu, pozisyonu ve çevre organları invaze edip etmediğine göre değişebilmektedir. Posterior yaklaşımlar, transsfinkterik, transsakral, transrektal, transanorektal ve transsakrokoksigeal yaklaşımları içeren birçok teknikten oluşur¹⁰.

Sonuç

Vücudun herhangi bir bölgesinde sıklıkla görülmesine karşın, retrorektal yerleşimli epidermoid tümörler oldukça nadirdir. Hastalığın tanısında ve komşuluğunun belirlenmesinde MRG etkili bir görüntüleme yöntemidir. Hastanın şikayetlerinin son bulması, tanı koyma amacıyla ve olası enfeksiyon ya da malign hücre gibi komplikasyonların oluşmaması açısından, kitlenin total olarak eksize edilmesi son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Bucak A, Ulu Ş, Kaçar E, Işıklı H, Ayçiçek A. Submental Bölgede Dev Epidermoid Kist: Olgu Sunumu. *Van Tıp Dergisi*. 2015;22(1):54-57.
2. Kesici U, Sakman G, Mataraci E. Retrorectal/Presacral epidermoid cyst: report of a case. *The Eurasian journal of medicine*. 2013;45(3):207.
3. Alver O, Paksoy M, Baca B, et al. Retrorectal Epidermal cyst: report of four cases and review of the literature. *Cerrahpasa J Med*. 2009;40:97-102.
4. Trinh CT, Nguyen CH, Chansomphou V, Chansomphou V, Tran TTT. Overview of epidermoid cyst. *European journal of radiology open*. 2019;6:291-301.
5. Garg K, Gupta T. Retrorectal epidermoid cyst—experience of four cases. *IOSR J Dental Med Sci*. 2016;15:74.
6. Hayashi M, Tomita S, Fujimori T, et al. Retrorectal epidermoid cyst with unusually elevated serum SCC level, initially diagnosed as an ovarian tumor. *Rare tumors*. 2009;1(1)
7. Jao S-W, Beart RW, Spencer RJ, Reiman HM, Ilstrup DM. Retrorectal tumors. *Diseases of the colon & rectum*. 1985;28(9):644-652.
8. Glasgow SC, Birnbaum EH, Lowney JK, et al. Retrorectal tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Diseases of the colon & rectum*. 2005;48(8):1581-1587.
9. Lev-Chelouche D, Gutman M, Goldman G, et al. Presacral tumors: a practical classification and treatment of a unique and heterogenous group of diseases. *Surgery*. 2003;133(5):473-478.
10. Singer MA, Cintron JR, Martz JE, Schoetz DJ, Abcarian H. Retrorectal cyst: a rare tumor frequently misdiagnosed. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(6):880-886.

Presentation ID/Sunum No= 201

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Psödoeksfoliasyon Sendromlu Olgularda Katarakt Cerrahisi Sonuçlarımız

Op. Dr. Nagehan Can

Torbali Devlet Hastanesi, İzmir, Türkiye
nagebil@hotmail.com Tel: 0 507 698 23 68
Orcid no: 0000-0002-1423-5519

Özet

Amaç: Katarakt cerrahisi geçiren olgularımızdan, psödoeksfoliasyon sendromu olanları, komplikasyon gelişme sıklığı açısından incelemek. **Gereç-yöntem:** Ocak 2018 ve Ocak 2021 yılları arasında, aynı cerrah tarafından opere edilen psödoeksfoliasyon sendromlu olgular incelendi. Katarakt ameliyatı sırasında teknik olarak fakoemülsifikasyon cerrahisi kullanıldı. Tüm olgularda yaş, cinsiyet, katarakt morfolojisi, zonül diyalizi, arka kapsül açılması, vitreus kaybı varlığı değerlendirildi. Ortalama ve standart sapma değerleri alındı. **Bulgular:** Çalışma kapsamına 86 hastanın 98 gözü dahil edildi. Tüm olguların yaş ortalaması $69,12 \pm 1,02$ idi. Hastaların 47 (%47,9) si erkek 51 (%52,04) i kadın idi. En sık görülen katarakt tipi matür katarakt (%53,8) idi. Onu takiben entümesan katarakt (%21,2) görüldü. En sık görülen komplikasyon zonül diyalizi (%7,14) idi. Onu takiben arka kapsül açılması (%5,1) görüldü. Arka kapsül açılan hastaların sadece 2'sinde (%2,04) vitreus kaybı izlenildi. Zonul diyalizi gelişen bir hastada (%1,02) ön kamarada vitre mevcut idi. Arka kapsül açılmadan ön vitrektomi yapıldı. **Sonuç:** Psödoeksfoliasyon sendromu gelişme olasılığı yaşla birlikte artmaktadır. Psödoeksfoliasyon sendromlu olgularda katarakt cerrahisi sırasında komplikasyon sıklıkla görülebilmektedir. Doğru cerrahi teknikler ve doğru yaklaşım ile komplikasyonların sıklığı azaltılabilmektedir. Komplikasyon gelişmiş ise yönetimi, uzun vadede görme prognozu açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: katarakt cerrahisi, psödoeksfoliasyon sendromu, komplikasyon

Cataract Surgery Results in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome

Abstract

Purpose: To examine the patients with pseudoexfoliation syndrome who underwent cataract surgery, except for the frequency of complications. **Material-method:** Cases with pseudoexfoliation syndrome operated by the same surgeon ,between January 2018 and January 2021 were analyzed. All patients were operated by phacoemulsification method. Age, gender, cataract morphology, zonular dialysis, posterior capsule opening and vitreous loss were evaluated in all cases. **Results:** Eighty six patients with ninety eight eyes were included in the study. The mean age of all patients was 69.12 ± 1.02 . Fourty seven (%47,9) of the patients were male and 51 (%52,04) were female. The most common type of cataract was mature cataract (%53,8). Intumescent cataracts (%21,2) were seen following them. The most common complication was zonule dialysis (7.14%). Following this, posterior capsule opening was seen (5.1%).

Vitreous loss was observed in only 2 (2.04%) of the patients whose posterior capsule was opened. Vitreous was present in the anterior chamber in one patient (1.02%) who developed zonal dialysis. Anterior vitrectomy was performed without opening the posterior capsule. Conclusion: The risk of developing pseudoexfoliation syndrome increase with the age. Complications can often be seen during cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. With the right surgical techniques and the right approach, the frequency of complications can be reduced. If complications are developed, its management is important for long-term visual prognosis.

Keywords: cataract surgery, pseudoexfoliation syndrome, complication

Giriş:

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), tanısı klinik olarak konulmakla birlikte hem sekonder açık açılı glokomun en sık sebebi olması nedeniyle hem de katarakt cerrahisi sırasında ve sonrasında önemli komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle oftalmologlar için önemlidir.

Psödoeksfoliasyon sendromu, lens ön kapsülü veya pupil kenarında gri beyaz fibrogranüler psödoeksfoliasyon materyali adı verilen maddenin ön segment muayenesi sırasında görülmesi sonucu belirlenmiş bir sendromdur (1,2). Bu materyal lens ön kapsülü ve iris dışında trabeküler yapı, zonüler bölge, siliyer cisim prosesleri, vitreus ön yüzeyi, konjonktiva, kornea, hümör aköz, arka siliyer arter, vorteks venleri, santral retinal arter, optik sinir kılıfları, orbita bağ doku septaları ve kapak derisinde de saptanmıştır. (3-7).

İnsidansına bakıldığında, etnik gruplara ve ırklara göre farklılıklar gösterir. En yüksek oranlar %25 ile Finlandiya gibi İskandinav ülkelerinde olup Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'da bu oran en fazla % 5'e çıkmaktadır, ancak yapılan tüm çalışmalar yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı yönündedir (8-10). İnsidanstaki bu farklılık, ırk, cins, yaş, çevresel(güneş ışığı) ve nutrisyonel faktörlere bağlanmıştır (9).

PES, birçok intraoküler dokuda, anormal yapıdaki ekstraselüler materyalin aşırı üretimi ile karakterize, ekstraselüler matriksin genel bir hastalığıdır (7). Posterior iris pigment epitel hücreleri, siliyer nonpigmente epitel hücreleri, preekvatoryal lens epitel hücreleri, endotel ve trabeküler ağ hücreleri psödoeksfoliasyon fibrillerinin üretim yeri olduğu gösterilmiştir (6). Böylece PES sıklıkla trabeküler ağ tıkararak glokoma neden olabildiği gibi, katarakt cerrahisi sırasında lens ön kapsülü ve zonüllerdeki varlığı nedeniyle cerrahi sırasında komplikasyonlara da neden olabilmektedir.

Çalışmamızda; PES'i olup katarakt cerrahisi geçiren hastalarımızda komplikasyon gelişme sıklığı incelendi.

Gereç-Yöntem:

Ocak 2018 ile Ocak 2021 tarihleri arasında fakoemülsifikasyon yöntemi ile opere edilmiş ve PES'i olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar aynı cerrah tarafından opere edilmişti. Hastalara cerrahiden önce cerrahi hakkında açıklama yapılarak yazılı onam alındı ve Helsinki Deklarasyon Prensiplerine uygunluğu göz önüne alındı. Olgulara cerrahi öncesi Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskopi, Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümü, gonyoskopi ve +90 D lens ile fundus muayenesi yapıldı. Canon marka otorefraktometre ile refraksiyon ve keratometri ölçümleri alındı. Çalışmaya daha önceden geçirilmiş göz içi cerrahisi, lazer tedavisi ve başka oküler patolojisi olmayan gözler alındı. Tüm olgularda yaş, cinsiyet, katarakt morfolojisi, zonül diyalizi, arka kapsül açılması, vitreus kaybı varlığı değerlendirildi. Tüm hastalara preoperatif dönemde ve postoperatif dönemde standart kontroller yapıldı. Preoperatif elde edilen veriler postoperatif verilerle karşılaştırıldı. Değişkenler normal dağılım gösterdiğinden, istatistiksel analiz için paired-t testi kullanıldı.

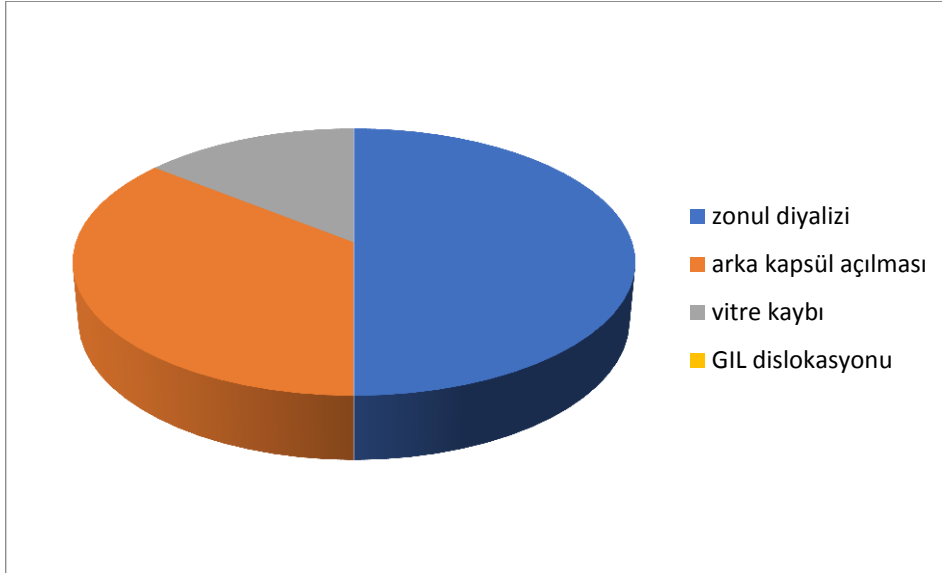
Cerrahi Teknik: Ameliyatlar lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Bütün olgularda temporal yaklaşımlı 2.8 mm'lik saydam korneal kesi ve 2 adet yan giriş yapılarak ameliyata başlandı. Ön kamara %3 sodyum hyaluronat ile oluşturuldu. Kapsüloreksis ve hidrodiseksiyonu takiben nukleus, İnfinity® (Alcon®, Forth Worth, ABD) fakoemülsifikasyon cihazıyla "vertikal chop" tekniği kullanılarak koaksiyel fakoemülsifikasyon ile emülsifiye edildi. Daha sonra korteks bakiyesi irrigasyon/aspirasyon ile

temizlendi. Kapsül içine enjektörle katlanabilir hidrofobik akrilik lens yerleştirildi. İrrigasyon/aspirasyon ile viskoelastik madde temizlendi. İntrakameral sefuroksim (0,1ml/1 mg) uygulandı. Korneal ana kesi ve yan giriş stromal hidrasyon ile kapatılıp kesilerin sızdırmazlığı üçgen sponge ile kontrol edildikten sonra ameliyat sonlandırıldı. Postoperatif topikal moxifloksasin+deksametazon 2 hafta süre ile kullanıldı.

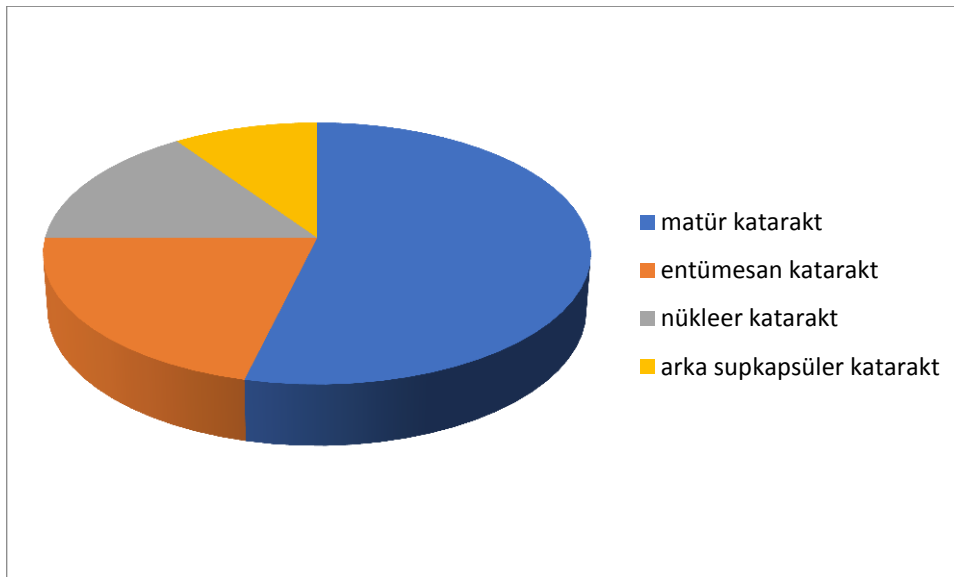
Zonul diyalizi gelişen hastalarda PMMA kapsül germe halkası (Bio Vision,PMMA CQ-UV, CTR11) implantasyonu yapıldı ve operasyona devam edildi. Arka kapsül açıklığı gelişen ve vitreus kaybı olan hastalarda ön vitrektomi uygulanmasını takiben operasyona devam edildi.

Bulgular:

Çalışmamıza 86 hastanın 98 gözü dahil edilmişti. On iki hasta her iki gözünden opere edildi. Olgularımızın yaş ortalaması $69,12 \pm 1,02$ idi. Hastaların 47 (%47,9)' si erkek 51 (%52,04) 'i kadın idi. En sık görülen katarakt tipi matür katarakt (%53,8) idi. Onu takiben entümesan katarakt (%21,2) görüldü. Daha az sıklıkla nükleer katarakt (%15,4) ve arka supkapsüler katarakt (%9,6) görüldü. Çalışma kapsamındaki gözlerin 71'inde (%72,44) preoperatif pupillanın iyi dilate olmadığı görüldü. En sık görülen komplikasyon zonül diyalizi, opere edilen hastaların 7 'sinde (%7,14) var idi. Onu takiben arka kapsül açılması 5 hastada (%5,1) görüldü. Arka kapsül açılan hastaların sadece 2'sinde (%2,04) vitreus kaybı izlenildi.



Katarakt tiplerine göre dağılım



Komplikasyon tiplerine göre dağılım

Zonul diyalizi gelişen hastalara kapsül germe implantasyonu yapılarak operasyon tamamlandı ve göz içi lens implantasyonu yapıldı. Bir hastada zonul diyalizini takiben ön kamarada vitre görüldü. Operasyona devam edilmeden önce ön vitrektomi yapıldı. Arka kapsül açılması görülen hastalarda vitreus kaybı görülmemiş ise kapsül açıklığı büyümeden kese içine göz içi lens implantasyonu yapıldı. Arka kapsül açılan ve vitreus kaybı yaşanan hastalarda ise ön vitrektomi yapıldıktan sonra sulcusa 3 parçalı akrilik göz içi lensi implante edildi ve operasyona son verildi. Tüm hastalarda ameliyat sonrası görsel rehabilitasyon sağlanmıştı.

Tartışma:

Psödoeksfoliasyon sendromunun nedeni tam olarak bilinmemle birlikte katarakt cerrahisini güçleştiren bir durumdur (11). İlk olarak planlı ekstrakapsüler katarakt cerrahisi sırasında gözlemlenmiş olan bu durum (12, 13), daha sonra fakoemülsifikasyon cerrahisi içinde sorun oluşturmaya başlamıştır (14). Katarakt cerrahisi sırasında hastada psödoeksfoliasyonun varlığı, standart gözlere göre komplikasyon oranını attırmaktadır. Psödoeksfoliasyonu olan hastalarda sekonder glokom gözlemlendiği gibi pupil dilatasyonunda da sıkıntılar görülebilmektedir. Bu da komplikasyon oranının artmasını açıklar niteliktedir. Ayrıca zonül diyalizi, arka kapsül rüptürü, vitreus kaybı, postoperatuar göz içi lens desantralizasyonu riski de yüksektir (15). Ayrıca psödoeksfoliasyonlu gözlerde kornea endotel sayısının normale göre azalmış olması da ameliyat sırasında endotel dekompanasyonu ve kornea ödeminin daha sık görülmesine neden olmaktadır (16).

Psödoeksfoliasyon materyali birikimleri, zonüler liflerde mekanik olarak zayıflatmaya neden olmakta ve siliyer epitelin tutunduğu bölgede bağlanmayı bozmaktadır (17). Yapılan bir çalışmada psödoeksfoliasyonlu gözlerde normal gözlere göre arka kapsülün daha ince olabileceği belirtilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırmanın yazarları daha sonra, psödoeksfoliasyonlu gözlerde görülen artmış komplikasyon oranının, psödoeksfoliasyonda görülen nispeten daha fazla kırılğan zonül yapısından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır (18). Bu nedenle fakoemülsifikasyon uygulanan psödoeksfoliasyonlu gözlerde zonüler zayıflığın komplikasyon oranının yükselmesine neden olan en büyük risk faktörlerinden biri olduğu aşikardır. Biz de çalışmamızda ameliyat sırasında görülen en sık komplikasyonun zonül zayıflığına bağlı zonul diyalizi olduğunu gördük. Daha önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar olduğu için zonul zayıflığı gelişen hastalarımızda direk olarak kapsül germe halkası implantını uygun gördük. Katarakt ameliyatı geçiren psödoeksfoliasyonlu gözlerde zonüler zayıflık bulguları, postoperatif İOL desantralizasyon / dislokasyon riskini artırmaktadır. Bu riskin öngörülebilir olması gerekir çünkü bu tarz komplikasyonlar görsel iyileşme üzerinde önemli bir etkiye sahiptirler. Ön kapsül kontraksiyonu / fimozisi tedavi edilmezse, görmeyi belirgin bir şekilde düşürebilir ve ilerleyici zonülolizis ve ardından İOL desantralizasyonuna yol açabilir. Çalışmamızda bu durum öngörüldüğünden ve kapsül germe halkası uygulanmış olduğundan postoperatif görmeyi azaltabilecek düzeyde göz içi lens desantralizasyonu veya dislokasyonu görülmedi.

Pupillanın dilatasyonunun yetersiz olması cerrahiye zorlaştıran başka bir problemdir. Katarakt ekstrakapsiyonu sırasında intraoperatif pupil dilatasyonu yetersiz olan gözlerde iris kanaması, kornea endotel hasarı, lens luksasyonu, vitreus kaybı, arka kapsül rüptürü ve sfinkter rüptürü gibi komplikasyonlar daha sık görülür (15). Çalışma kapsamına alınan gözlerde pupillanın %72,44 oranında dilatasyonunun yetersiz olduğu gözlemlenmiştir. Ancak kliniğimizde pupil dilatasyonunun azlığına bağlı olarak belirgin komplikasyon oranlarında artış görülmemle birlikte, fakoemülsifikasyon cerrahisinin dinamikleri düşünüldüğünde belirli algoritmaların birbirini takip etmesi söz konusudur. Böylece 5 hastada arka kapsül açılmasının primer nedenlerinden biri pupil dilatasyonunun yetersiz olması kabul edilebilir. Ermiş ve ark. (19) çalışmalarında, FAKO cerrahisi uygulanan PES'li katarakt hastalarında arka kapsül yırtığı oranını % 23.53, PES'i olmayan katarakt olgularında ise % 2.5 olarak saptamıştır. Akıncı ve ark.'nın (20) yaptığı bir çalışmada ise, PES'li olgulara yapılan FAKO cerrahisinde PES'i olmayan olgulara göre intraoperatif komplikasyon açısından anlamlı fark yoktur. Ancak bizim çalışmamızda arka kapsül açılmasını psödoeksfoliasyon varlığı ile ilişkilendirdik. Vitreus kaybı ise arka kapsül açılması halinde sık rastlanan bir durum olup, oranlarımızın düşük olması ise memnun edici bir sonuçtur.

Daha önce farklı çalışmalarda psödoeksfoliasyon sendromunun hangi tip kataraktlarda daha sıklık gösterdiği incelenmiştir. Nükleer katarakt olanlarda daha fazla psödoeksfoliasyon sendromu olduğuna dair çalışmalar vardır (11). Ancak bunun daha fazla nükleer kataraktların opere edilmesine bağlı olarak göreceli bir artış olabileceği de düşünülmüştür. Biz kliniğimizde yapılan çalışmada gözlemlerimiz sonucu

opere edilen hastaların çoğunluğunda matür katarakt olduğunu tespit ettik. Akçay ve ark da bize benzer şekilde matür kataraklı hastalarda psödoeksfolyasyonun daha fazla olabildiğini belirtmişlerdir (21). Bu kliniğimize başvuran hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olmasına bağlandı, ayrıca geç başvurunun nedeninin bölgenin sosyokültürel ve ekonomik seviyesindeki düşüklük nedeni ile de olabileceği düşünüldü.

Psödoeksfolyasyon sendromunun gözde sekonder glokoma neden olarak görme kaybına yol açabilme olasılığı olduğu gibi; katarakt cerrahisi sırasında komplikasyon oluşma olasılığını da arttırmaktadır. Çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi psödoeksfolyasyon sendromu olan katarakt cerrahilerinde risk artmış olarak bulunmuştur. Görme prognozu açısından komplikasyon gelişmemesi için bu hastalarda cerrahi sırasında daha hassas davranılmalı ve hatta komplikasyon gelişmiş ise komplikasyonların yönetimi büyük önem arz etmektedir.

Kaynaklar:

- 1.Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations.Review. Ophthalmology. 1998 Jun;105:951-68.
- 2.Kuchle M, Amberg A, Martus P, Nguyen NX, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and secondary cataract. Br J Ophthalmol. 1997 Oct;81:862-6.
- 3.Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? Arch Ophthalmol. 1992 Dec;110:1752-6.
- 4.Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol. 1992 Dec;110:1757-62.
- 5.Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. Review. Acta Ophthalmol Suppl 1988;66:5-27.
- 6.Schlötzer-Schrehardt U, Von der Mark K, Sakai LY, Naumann GO. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome.Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997 Apr;38:970-84.
- 7.Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, Li ZY, Hoepner JA. Pseudoexfoliative fibrillopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. Am J Ophthalmol. 1990 Nov 15;110:490-9.
- 8.Sandinha T, Weir C, Holding D. A delayed complication of cataract surgery in a patient with pseudoexfoliation: dislocation of the intraocular lens. Eye.2003Mar;17:272-3 .
- 9.Kozobolis VP, Papatzanaki M, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG, Tsambarlakis IG. Epidemiology of pseudoexfoliation in the island of Crete (Greece). Acta Ophthalmol Scand. 1997 Dec;75:726-9.
- 10.Mccarty CA, Taylor HR. Pseudoexfoliation syndrome in Australian adults. Am J Ophthalmol. 2000 May;129:629-33.
11. Drolsum L, Ringvold A, Nicolaissen B. Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome: a review. Acta Ophthalmol Scand 2007; 85: 810–821.
- 12.Skuta LG, Parrish KR: Zonular dialysis during extracapsular cataract extraction in pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 105: 1318-9, 1987.
13. Guzek PJ, Holm M: Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. Ophthalmology 94: 461-6, 1987.
14. Shingleton BJ, Heltzer J, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in patients with and without pseudoexfoliation syndrome. J Cataract Refract Surg 2003;29:1080-6.
15. Aigbe N, Madzou M, Fiqhi A, et al. Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: a comparative study with a control population. J Fr Ophtalmol 2014;37:91-5.

16. Wirbelauer C, Anders N, Pham DT, Wollensak J: Corneal endothelial cell changes in pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 116: 145-9, 1998.
17. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141:921-37.
18. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994;118:730-43.
19. Ermiş SS, İnan UU, Ozturk F. Psodoeksfoliasyon sendromunun fakoemulsifikasyon katarakt cerrahisine etkisi ve bu olgularda bir risk faktörü olarak azalmış ön kamara derinliği. *MN Oftalmoloji* 2002;9:317-20.
20. Akıncı A, Batman C, Zilelioğlu O. Phacoemulsification in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica* 2008;222:112-6.
21. Akçay G, Mesci C, Aybar A, Bilge A, Erbil H. Psödoeksfoliasyon sendromlu olgularda katarakt cerrahisi sonuçlarımız. *Göztepe Tıp Dergisi* 28(1):25-29, 2013.

Presentation ID/Sunum No= 205

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Histeroskopi İşlemlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Tek Merkezin 5 Yıllık Deneyimi

Dr. İbrahim Kale¹

¹*T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Corresponding author: İbrahim Kale*

Amaç: Kliniğimizde yapılan diagnostik ve operatif histeroskopi işlemlerinin endikasyonları, komplikasyonları ve işlemden sonra alınan materyallerin patoloji sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Ocak 2016- Aralık 2020 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapılmış olan diagnostik ve operatif histeroskopi işlemleri hastanemizin bilgi işlem sisteminden retrospektif olarak incelendi. Vakaların demografik verileri, operasyon endikasyonları, preoperatif görüntüleme yöntemleri, patolojik tanıları ve gelişen komplikasyonlar not edildi.

İstatistiksel analiz: Veriler Spss 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanılmıştır

Bulgular: 5 yıllık süre içinde kliniğimizde 465'i diagnostik ve 994'i operatif olmak üzere 1459 histeroskopi işlemi gerçekleştirilmiştir. Tüm olgulara servikal olgunlaştırma amacıyla işlemden bir gece önce prostoglandin E1 analogu (misoprostol 200 mcg / 1 tablet) vajinal yoldan uygulanmıştır.

Diagnostik histeroskopi yapılan 465 hastanın; 315'inde anormal uterin kanama, 52'sinde açıklanamayan infertilite, 2'sinde tekrarlayan gebelik kaybı, 30'ünde postmenopozal kanama, 18'inde kasık ağrısı, 1'inde adet olamama şikâyeti varken 6 hastada rahim içi araç (ria) parçası retansiyonu vardı. Ayrıca 9 hastada TVUSG'da postmenopozal endometrial kalınlık artışı, 32 hastanın ise her hangi bir şikâyeti yokken TVUSG'da endometrial polipten şüphelenildiği için diagnostik histeroskopi işlemi yapılmıştır.

465 hastanın hepsi işlem öncesi transvajinal ultrason (TVUSG) ile muayene edilmiştir. Bu hastaların 61'ine transvajinal ultrasona ek olarak işlem öncesi Salin infüzyon sonografi (SİS) ve 2 hastaya histerosalpingografi (HSG) yapılmıştır. 90 hastaya ise diagnostik histeroskopi işleminden önce endometrial örnekleme yapılmış olup bunlardan 69 tanesinin patoloji sonucu endometrial polip, 21 tanesinin ise normal endometrial hücreler ile uyumlu gelmiştir.

465 hastanın 64'ünde histeroskopide kavite normal olarak izlendikten sonra ek bir işlem yapılmamıştır. 401 hastada ise histeroskopide kavite normal görünmesine rağmen tanı amaçlı probe küretaj yapılmıştır. Probe küretaj yapılan 232 hastanın patoloji sonucu proliferatif veya sekretuar paternde endometrial hücreler, 131'i endometrial polip, 17'sinin atipisiz endometrial hiperplazi, 9'unun atipili endometrial hiperplazi, 8'inin rest plasenta, 1'inde parsiyel mol ve 1'i de atrofik edometrium ile uyumlu

olarak gelmiştir. Diagnostik histeroskopide kavite içi normal görünmesine rağmen probe küretaj yapılan iki postmenopozal hastalardan birinin sonucu endometroid tipte adenokanser ve diğerinin sonucu kronik lenfositler lösemisinin endometrium infiltrasyonu ile uyumlu olarak gelmiştir.

Diagnostik histeroskopi yapılan 465 hastanın 11'inde (%2,3) uterin perforasyon ve birinde (%0,2) servikal laserasyon gelişmiştir. Diagnostik histeroskopide komplikasyon oranımız %2,5'dur.

Operatif histeroskopi yapılan 994 hastanın; 573'ünde anormal uterin kanama, 96'sında uterin kavite şekil bozukluğu ve infertilite, 4'ünde tekrarlayan gebelik kaybı, 60'ında postmenopozal kanama, 35'inde kasık ağrısı, 2'sinde adet olamama şikâyeti varken 93 hastada rahim içi araç (ria) parçası retansiyonu vardı. Ayrıca 34 hastada TVUSG'da postmenopozal endometrial kalınlık artışı, 97 hastanın ise her hangi bir şikâyeti yokken TVUSG'da endometrial polipten şüphelenildiği için operatif histeroskopi işlemi yapılmıştır.

994 hastanın hepsi işlem öncesi transvajinal ultrason (TVUSG) ile muayene edilmiştir. Bu hastaların 184'üne transvajinal ultrasona ek olarak işlem öncesi SİS ve 10 hastaya da HSG yapılmıştır. 177 hastaya ise diagnostik histeroskopi öncesi endometrial örnekleme yapılmış olup bunlardan 148 tanesinin patoloji sonucu endometrial polip, 29 tanesinin ise normal endometrial hücreler ile uyumlu olarak gelmiştir.

994 hastanın 314'üne polipektomi, 419'una polipektomi ile birlikte probe küretaj işlemi yapılmıştır. 93 hastaya myomektomi, 21 hastaya da hem polipektomi hem de myomektomi işlemi yapılmıştır. 86 hastadan ria veya ria parçası çıkarılmıştır. 28 hastaya uterin septum rezeksiyonu ve 9 hastaya da T-shape uterus düzeltilmesi işlemi yapılmıştır. 9 hastaya uterin sineşi açılması, 4 hastaya histeroskopik endometrial ablasyon, 2 hastada isthmosel onarımı yapılmış ve 9 hastadan da rest plasental materyal alınmıştır.

Operatif histeroskopi işlemi sırasında alınan dokuların patoloji sonuçları incelendiğinde ise; 323 hastanın patoloji sonucu endometrial polip, 308'i endometrial polip ve proliferatif veya sekretuar endometrial doku ile uyumlu gelmiştir. 81 hastanın patoloji sonucu leiomyom, 19 ve hastanın sonucu endometrial polip ve leiomyom ile uyumlu gelmiştir. 44 hastanın sonucu atipisiz endometrial hiperplazi, 23 hastanın sonucu ise atipili endometrial hiperplazi olarak gelmiştir. 11 hastanın patoloji sonucu rest plasental dokular ile uyumlu gelmiştir. 1 hastanın patoloji sonucu plasental site trofoblastik nodül, 4'ü endometroid tipte adenokanser, 1'i mixt tipte adenokanser ve 3'ü de uterin sarkom ile uyumlu olarak gelmiştir.

Operatif histeroskopi yapılan 994 hastanın 14'ünde (%1,4) uterin perforasyon ve birinde (%0,1) servikal laserasyon gelişmiştir. Operatif histeroskopide komplikasyon oranımız %1,5'dur.

Sonuç: Histeroskopi endometrial patolojilerin tanısında kullanılan güvenli, komplikasyon oranları düşük minimal invaziv bir cerrahi prosedürdür. Özellikle anormal uterin kanaması olan hastaların değerlendirilmesinde kavite içi histeroskopik gözlemde normal bir görünüme sahip olsa bile ek olarak yapılan probe küretaj işlemi altta yatan malignitelerin tanısında önemlidir.

Anahtar Kelimeler: diagnostik histeroskopi, operatif histeroskopi, anormal uterin kanama, postmenopozal kanama

Presentation ID/Sunum No= 206

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Bacakta Ağrısız Şişlikle Karakterize Derin Ven Trombozu

Mehmet Atay¹

¹ Bahçelievler Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Özet

Giriş Derin ven trombozu görülme sıklığı her 10000 kişide 5-20 hasta arasında değişmektedir. Akut dönemde ilk olarak ağrı başlar ve şişlik daha sonra gelişir. Ağrı kramp tarzındadır ve genellikle hastaların homans bulgusu pozitifdir. Kliniğimize bacağına hiç ağrı olmayan ancak bir haftadır şişlik yakınması ile başvuran hastaya yaklaşımımızı sunduk. Olgu Sunumu 8 gündür sol bacakta şişlik şikayeti düzelmeyen hasta kliniğimize başvurdu. Muayenesinde homans bulgusu negatifti ve bacakta ciddi çap artışı vardı. Venöz renkli doppler ultrasonografi (RDUS) yapıldı. Eksternal iliak veneden (EİV) ve yüzeysel femoral veni (YFV) de içine alacak şekilde venöz akıma izin vermeyen ekojen trombüs materyali görüldü. Akut DVT tanısıyla hastaya enoksaparin başlandı. Venografi planlandı. Sağ baktan inferior vena kava içerisine filtre yerleştirildikten sonra karşı bacakta popliteal vene sheat yerleştirildi. 1cc heparini takiben görüntüleme alındı. YFV distalinde yer yer kronik yapılaşmalar görülse de proksimalinde ve EİV’de akut trombüs mevcuttu. Lezyon üzerine 10mg acyltse verildi. Reolitik trombektomi ve aspirasyon yapıldı. Daha sonra delikli kateter yardımı ile lezyon üzerine 24 saat fibrinojen ve aPTT takibi yapılarak trombolitik uygulandı. İşlem sonrası görüntü alındı. Açıklık sağlandı. Hastaya varfarin başlandı. INR takibi ile varis çorabı verildi. Taburcu edildi. Kontrollerinde hastada bacak çapında azalma görüldü. Tartışma DVT hastalarının başvuru şikayeti kliniğimize genellikle ağrı olmakla birlikte akut dönemdeki takip ettiğimiz tüm hastalarda homans bulgusu pozitif. Özellikle proksimal DVT hastalarında venöz basınç artışına bağlı olarak hastalarda şiddetli ağrı ve gode bırakan ödem görülmektedir. Semptomatik proksimal DVT hastalarının yaklaşık yarısında sessiz PE görülmesine rağmen %10’unda semptomatik PE görülebilmektedir. Genel popülasyonda yılda %0,02-0,2 oranında görülen DVT’de pulmoner emboliye (PE) bağlı ölüm oranı %1-8 gibi azımsanmayacak rakamlarda karşımıza çıkmaktadır. Takip edilen olguların neredeyse yarıya yakınında post-trombotik sendrom gelişebilmekte ve %4 hastada pulmoner hipertansiyon görülebilmektedir. Tedavi edilmezse ciddi mortalite ve morbidite sebeplerinden olan DVT’de tanıda klinikle birlikte RDUS yeterli olmaktadır. Ayrıca tanıda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve venografi de kullanılmaktadır. Bacak şişliğinin etiyolojisi araştırılırken hastanın ağrı ve homans semptomu olsun veya olmasın DVT olgularında erken ve doğru tedavi başlanması adına mutlaka RDUS ile değerlendirilmesi kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: derin ven trombozu, endovasküler, asemptomatik

Abstract

Introduction The incidence of deep vein thrombosis varies between 5-20 patients per 10000 people. In the acute period, pain begins first and swelling develops later. The pain is in the form of a cramp and the patients usually have a positive homans sign. We presented our approach to a patient who was admitted to

our clinic with a complaint of swelling for a week, but who had no pain in the leg. Case Report The patient, whose complaint of swelling in the left leg did not improve for 8 days, was admitted to our clinic. Homans sign was negative and there was a serious increase in the leg diameter. Venous color doppler ultrasonography (RDUS) was performed. An echogenic thrombus material, which does not allow venous flow, including the external iliac vein (EIV) and the superficial femoral vein (YFV), was seen. Venography was planned. After the filter was placed into the inferior vena cava from the right leg, the popliteal vein sheath was placed in the opposite leg. Imaging was taken following 1cc heparin. Although chronic formations were seen in the distal of the YFV, there was acute thrombus in its proximal and EIV. 10 mg of acetylsalicylic acid was given on the lesion. Rheolytic thrombectomy and aspiration were performed. Then, fibrinogen and aPTT were followed on the lesion for 24 hours with the help of an infusion catheter and thrombolytic was applied. Warfarin was initiated to the patient. He was given varicose stockings with INR follow-up. He was discharged. A decrease in leg diameter was observed in the patient at controls. Discussion Especially in proximal DVT patients, severe pain and pitting edema are seen in patients due to increased venous pressure. Although silent PE is seen in about half of symptomatic proximal DVT patients, symptomatic PE can occur in 10%. The mortality rate due to pulmonary embolism (PE) in DVT, which is seen at a rate of 0.02-0.2% per year in the general population, will not be underestimated as 1-8%. Post-thrombotic syndrome can develop in almost half of the cases at followed up, and pulmonary hypertension can be seen in 4% of the patients. In untreated DVT, which is the one of the causes of serious mortality and morbidity, it is sufficient to diagnose CDUS with the clinic. In addition, computed tomography, magnetic resonance and venography are also used in diagnosis. While investigating the etiology of leg swelling, we believe that the patient should be evaluated with CDUS in order to initiate early and correct treatment in DVT cases, whether or not there is pain and homans symptoms.

Keywords: deep vein thrombosis, endovascular, asymptomatic

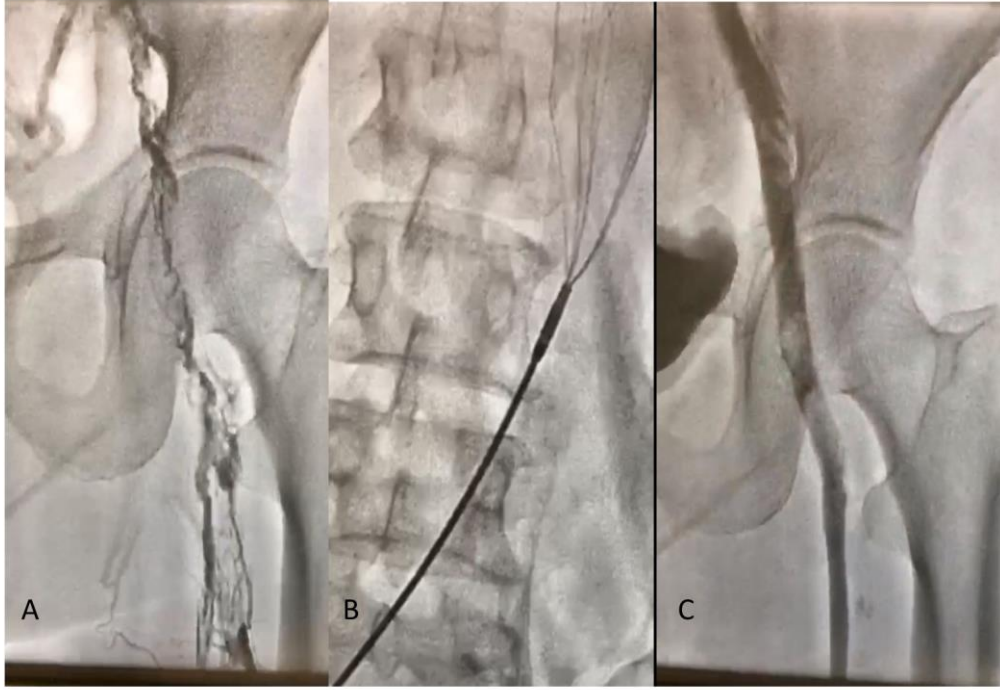
Giriş

Derin ven trombozu görülme sıklığı her 10000 kişide 5-20 hasta arasında değişmektedir. (1) Akut dönemde ağrı, şişlik ve kızarıklık gibi semptomlar görülmektedir. İlk olarak ağrı başlar ve şişlik daha sonra gelişir. Ağrı kramp tarzındadır ve genellikle hastaların homans bulgusu pozitifdir. (2)

Kliniğimize bacağında hiç ağrı olmayan ancak bir haftadır şişlik yakınması ile başvuran hastaya yaklaşımımızı sunduk.

Olgu Sunumu

8 gündür sol bacakta şişlik şikayeti düzelmeyen hasta Kalp ve Damar Cerrahi Polikliniğine başvurdu. Muayenesinde distal nabızlar alınıyor, bilateral homans bulgusu negatif idi. Sol bacakta ciddi çap artışı vardı. Venöz renkli doppler ultrasonografi yapıldı. Eksternal iliak veneden (EİV) başlayan derin femoral ven ve yüzeysel femoral veni (YFV) de içine alacak şekilde ven içinde akıma izin vermeyen ekojen trombus materyali görüldü. Akut DVT lehine yorumlanan hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavi dozunda başlandı. (120 mg Enoxaparine eşdeğer LMWH (Clexane® 6000 anti-Xa/0.6 ml x 2/gün, SC) Venografi planlandı. Sol FV içerisinden antegrad sheath yerleştirildi. 1 cc heparin yapıldı. Vena cava inferior'a renal ven altında kalacak şekilde geçici filtre yerleştirildi. (resim 1B) Ardından hasta prone pozisyona alındı ve popliteal ven üzerinden sheath yerleştirildi. Görüntüleme yapıldı. YFV içerisinde yer yer kronik yapılaşmalar görülse de EİV ve femoral venede akut trombus mevcuttu. (resim 1A) Lezyon üzerine 10mg rT-Pa (actilyse 50mg flakon Boehringer Ingelheim, Germany) verildi. Reolitik trombektomi ve aspirasyon yapıldı. Daha sonra delikli kateter yardımı ile lezyon üzerine 24 saat fibrinojen ve aPTT takibi yapılarak trombolitik uygulandı. İşlem sonrası görüntü alındı. (resim 1C) Açıklık sağlandı. Hastaya coumadin (varfarin) başlanarak INR kontrolüne alındı. Varis çorabı verilerek taburcu edildi. Kontrollerinde hastada bacak çapında azalma görüldü.



Resim 1:A- Hastanın işlem öncesi görüntüsü, B-Geçici vena kava filteresi, C- Hastanın işlem sonrası görüntüsü

Tartışma

DVT hastalarının başvuru şikayeti kliniğimize genellikle ağrı olmakla birlikte akut dönemdeki takip ettiğimiz tüm hastalarda homans bulgusu pozitif idi. Özellikle proksimal DVT hastalarında venöz basınç artışına bağlı olarak hastalarda şiddetli ağrı ve gode bırakan ödem görülmektedir. Ödem sebebiyle arteryel oklüzyona bağlı iskemiler de gelişebilmektedir.(1,3) Semptomatik proksimal DVT hastalarının yaklaşık yarısında sessiz PE görülmesine rağmen %10 kadarında semptomatik PE görülebilmektedir.(3, 4) DVT etiolojisine bakıldığında hastaların neredeyse üçte biri idiyopatik olup immobilizasyon, malignite, varisler, atriyal fibrilasyon, faktör eksiklikleri, gebelik, protein c ve s eksiklikleri ve geçirilmiş cerrahi gibi sebepler DVT gelişimini tetikleyebilmektedir. Genel popülasyonda yılda %0,02-0,2 oranında görülen DVT’de pulmoner emboliye(PE) bağlı ölüm oranı %1-8 gibi azımsanmayacak rakamlarda karşımıza çıkmaktadır. Takip edilen olguların neredeyse yarıya yakınında post-trombotik sendrom gelişebilmekte ve %4 hastada pulmoner hipertansiyon görülebilmektedir. (5, 6) Tedavi edilmezse ciddi mortalite ve morbidite sebeplerinden olan DVT’de tanıda klinikle birlikte renkli doppler ultrasonografi yeterli olmaktadır. Ayrıca tanıda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve venografi de kullanılmaktadır. (1,2)

Bacakta şişlik ile gelen hastalarda homans bulgusu negatif olması veya ağrı olmaması bize DVT ekartasyonu için yeterli değildir. Bacak şişliğinin etiyojisi araştırılırken hastanın semptomu olsun veya olmasın DVT olgularında erken ve doğru tedavi başlanması adına mutlaka RDUS ile değerlendirilmesi kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Kurtoğlu MH, Sivriköz E. Derin Ven Trombozu: Tanı, Tedavi, Profilaksi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;5(1):34-42
2. Özcan S, Biçer EK, Taşkiran E. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli. TOTBİD Dergisi 2019; 18:114–127 <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2019.14>

3. Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Cortex; 2010.
4. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al: Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: Prophylaxis with a low molecular weight heparin (fragmin) *Thromb Haemost* 75:251-253,1996
5. Özgökçe M , İnce S, Akdeniz H, Türko E, Türkoğlu S ve ark. Derin Venöz Trombozu Hastalarında Mekanik Trombektomi: Tek Merkezli Tecrübemiz. *Van Tıp Derg* 2020;27(1): 5-9, DOI: 10.5505/vtd.2020.01069
6. Scarvelis D. , P.S. Wells. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175(9): 1087-1092

Presentation ID/Sunum No= 212

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Ön Kol Çift Kırığı Saptanmış Erişkinlerde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız

Dr. Atilla Yalçın¹ , Dr. Mahmut Enes Kayaalp¹

¹*İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**Corresponding author: Mahmut Enes Kayaalp*

Bilgi: "Erişkin Ön Kol Diafiz Çift Kırıklarının Cerrahi Tedavisi" başlıklı bu çalışma, 2000 yılında Ortopedi ve Travmatoloji ihtisası bitirme tezim olarak basılmıştır. Dr. Atilla Yalçın

Özet

Amaç: ön kol çift kırığı bulunan erişkinlerde yapılan cerrahinin kısa dönem radyolojik ve klinik sonuçlarının ortaya konması amaçlanmıştır. Yöntem: Ön kol kırığı saptanmış ve takiplerinde eksik olmayan 22 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kırık tipleri, lokasyonları, takip süreleri ve hastaların demografik özellikleri belirlenmiştir. Hastaların radyografik incelemeleri ve klinik skorları kayıt altına alınmıştır. Sonuçlar: Hastaların ortalama postoperatif takip süresi iki yıldır. Hastaların %65'inde sağa tarafta %35'inde sol tarafta kırık saptanmıştır. Tüm kırıkların %74'ü kapalı tip iken %13'ü tip bir, %5 tip iki, %8 tip üç açık kırık saptanmıştır. Tüm kırıkların %74'ü kapalı tip iken %13'ü tip bir, %5'i tip iki, %8' tip üç açık kırık olarak saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 27dir (18-70). Hastaların %80'i erkektir. Hastaların üçünde (%14) kaynamama görülmüştür. Kaynamama görülen hastaların ikisinde de intramedüller tespit yapıldığı görüldü. Anderson kriterlerine göre hastaların %59'unda mükemmel, %18'inde iyi, %18'inde yetersiz, %5'inde kötü sonuç elde edilmiştir. Yetersiz ve kötü sonuç elde edilmiş hastaların tamamında kilitsiz intramedüller tespit yöntemi uygulandığı görülmüştür. Çıkarım: Erişkinlerde ön kol kırıklarının cerrahi tedavisinde plak vida uygulaması başarılı kısa dönem radyolojik ve klinik sonuçlar sağlamaktadır. Kilitsiz intramedüller tespit yöntemleri yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir.

Giriş

Ön kol kırıkları kapsamında aşağıdaki kırıklar söz konusudur. Bunlar, Monteggia kırıklı çıkığı, Galeazzi kırıklı çıkığı, İzole radius ve ulna kırıkları, Ön kol çift kırıklarıdır. Bu çalışmada ön kol çift kırığı esas alınmıştır. Etiyolojide, en sık sebepler, trafik kazası, düşme, ateşli silah yaralanması ve iş kazasıdır. Ayrıca, ön kol kırıkları da tüm kırıkların %5-10 kadarını teşkil etmektedir. Cerrahi endikasyonları ise instabil erişkin kırıkları, 10 derece üzeri açılanma olan radius izole kırıkları, 10 derece üzeri açılanma olan ulna izole kırıkları, tüm açılı çıkıklar, açık kırıklar ve kompartman sendromu oluşan kırıklar şeklinde tanımlanabilmektedir. Tedavi seçeneklerine değinecek olursak, erişkinlerde ön kol kırığının esas tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi seçenekleri, açık redüksiyon ile plak-vida tespit, açık/kapalı redüksiyon ile intramedüller tespit ve açık/kapalı redüksiyon ile eksternal fiksatör tespiti şeklinde sıralanabilir. Kullanılan tedavide açık redüksiyonda normal uzunluğun sağlanması, anatomik redüksiyon, aksiyal ve rotasyonel dizilimin sağlanması amaçlanır ve uygun redüksiyon için genellikle açık girişim gerekir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 1989-1999 tarihleri arasında 59 erişkin hastaya ön kol çift kırığı sebebiyle açık redüksiyon ve internal tespit uygulanmış olup, hastaların 40'ının dosyalarına ulaşılmıştır. Bu gruptan çağrılara cevap veren 22 hasta çalışmaya dahil edilip son kontrol grafileri ve fonksiyonel sonuçları ile değerlendirilmiştir. Hastaların %82'si erkek, %18'i kadındı. Bu hastaların yaş dağılımı, 18-70 (Ort: 27 ±10) arasındaydı ve olguların %65'inde sağ taraf etkilenmişti. En sık kırık sebepleri, düşme (%62), trafik kazası (%27), ağırlık düşmesi (%5), yüksekten düşme (%3) şekerdi. Lokalizasyona göre kırıklar, %50 1/3 orta diyafiz, %25 1/3 proksimal diyafiz ve %25 1/3 distal diyafiz yerleşimliydi. Gustilo Anderson sınıflamasına göre açık kırıkların dağılımlarının %74'ü kapalı, %13'ü tip 1, %5'i tip 2 ve %8'i tip 3 olarak belirlenmişti. Anderson kriterlerine göre fonksiyonel değerlendirme, kaynama ile ön kol, dirsek ve el bileği eklem hareket açıklıkları kriter olarak alınmaktadır. Bizde fonksiyonel değerlendirmemizi Anderson kriterlerine göre gerçekleştirdik. Operasyona alınan hastalarda açık redüksiyon ve internal fiksasyonla, semitübüler plak, 1/3 tübüler plak ve medüller fiksasyon için rush pin ve kirschner teli uygulanmıştır.

Sonuçlar

Anderson kriterlerine göre fonksiyonel sonuçların %59'u mükemmel, %18'i iyi %18'i yetersiz ve %5'i kötü olarak değerlendirildi. 3 hastada kaynamama saptandı (2'si ulna, 1'i radiusa olmak üzere). Kaynamama olan ilk olguda, ulna kaynamamıştı ve hastanın radiusu plak ile ulnası rush pin olarak tespit edilmişti. İkinci olguda, Ulnaya tespit yapılmamış ve radius'a rush pin yapılmıştı. Radiusa kaynamama görülmüştü. Üçüncü olguda, açık kırık ve çift kırık olan hastaya debridman ve K teli ile fiksasyon yapılmış olup hastada 1.5 yılda kaynamama görülüp grefonaj ve plak ile revizyon yapılmıştır.

Tartışma

Günümüzde erişkin ön kol çift kırığı durumunda önde gelen tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavide plak vida ile tespit altın standart tedavi yöntemi kabul edilmektedir (1-5). Literatürde de en çok 2. ve 3. dekadlarda erkek hastalar raporlanmış olup, bu durum çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Kırık lokasyonu da literatürde bildirilenlerle benzer dağılım göstermektedir. En yüksek oranda 1/3 orta diyafiz kırıkları görülmüştür (6). İnsizyon için literatürde orta ve distal 1/3 ön kol kırıkları için iki ayrı insizyon önerilmiştir (1,2,7). Radius için dorsolateral veya anterior yaklaşımlardan biri kullanılabilir. Ulna için medial yaklaşım kullanılır. Radius için dorsolateral veya anterior yaklaşımlardan biri kullanılabilir. Ulna için dorsomedial yaklaşım kullanılır. Çalışmamızda da ulna için dorsomedial, radius için dorsolateral insizyon kullanılmıştır. Tespite hangi kırıktan başlanacağı ile ilgili net bir öneri yoktur. Osteosentez: K-teli kullanıldığında literatürde %17'ye varan kaynamama oranları bildirilmiştir (2,8). Sage, çivi kullanılarak yapılan tedavide %6,2 kaynamama, %4,9 geç kaynama tespit etmiştir. Plakların kullanımı ile artmış kaynama oranları (%96 ve %97) ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (1). Çalışmamızda da kaynamama görülen olgular: intramedüller çivi ve K-teli kullanılmış olgular olup plak kullanımı ile kaynamama görülmemiştir. Kaynamama olan bir olgunun revizyonu yapılmış olup plak ile revizyon sonucunda kaynama elde edilmiştir. Sonuç olarak, erişkin ön kol çift kırığı durumunda cerrahi tedavi seçilmelidir. Cerrahi tedavide plak vida kullanılması ile başarılı fonksiyonel sonuçlar görülmektedir. K teli ve intramedüller çivi kullanılması kaynamama ve daha düşük fonksiyonel sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.

Referanslar

1. Anderson LD, Sisk D, Tooms RE, Park WI 3rd. Compression-plate fixation in acute diaphyseal fractures of the radius and ulna. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(3):287-297.
2. Anderson LD;Rockwood and Green's Fracture in Adults.Third Edition.Lippincott Company, Pennsylvania, 1991

3. Crenshaw, A. W. ; Campbell's Operative Orthopedics. Vol: 2. Eight Edition. St. Louis, etc: C V Mosby, St Louis, 1992
4. Dodge HS, Cady GW. Treatment of fractures of the radius and ulna with compression plates. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54(6):1167-1176.
5. Grace TG, Eversmann WW Jr. Forearm fractures: treatment by rigid fixation with early motion. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62(3):433-438.
6. Chapman MW. The use of immediate internal fixation in open fractures. *Orthop Clin North Am.* 1980;11(3):579-591.
7. Eastell R. Forearm fracture. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):203S-207S. doi: 10.1016/8756-3282(95)00503-x
8. Street DM. Intramedullary forearm nailing. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(212):219-230.

Presentation ID/Sunum No= 236

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Akciğer Skuamöz Hücreli Karsinomu ile Servikal Preinvaziv Lezyonlar Arasındaki İlişki

Uzman Dr. Özlem Özgün UYANIKLAR¹, Prof Dr Kemal Özerkan²

¹*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*

²*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği*

Giriş

Dünya genelinde her yıl yaklaşık 500 bin yeni olgunun eklendiği ve 275 bin olgunun hastalığa bağlı kaybedildiği serviks kanseri,kadınlarda, en sık ölüme neden olan kanserlerden meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır(1). Dünya çapında,servikal kanser önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.Ancak invaziv servikal kanser; uzun bir preinvaziv döneme sahip olması ve kadınlarda düzenli taramalar yapılması,diagnostik prosedürler ve risk faktörlerinin bilinmesiyle preinvaziv hastalık aşamasında saptanarak tedavi edilebilmektedir.

Servikal kanser için birçok risk faktörü vardır; genç yaşta cinsel ilişki (<16 yaş),çok sayıda seksüel partner,sigara kullanımı,ırk,yüksek parite ve düşük sosyoekonomik düzey bunlardan bazılarıdır.

İnsan papilloma virusu(HPV) ile enfeksiyonun servikal kansere neden olduğu bilinmektedir. HPV ile enfeksiyonun başlangıç bulgusu servikal displazi ve karsinogenezisdir. Skuamöz servikal karsinomlu kadınların %99'unda HPV enfeksiyonu saptanmaktadır(2). HPV'nin onkogenetik etki mekanizması,hücresel büyüme ve farklılaşma üzerine etki eden E6 ve E7 proteinleri sayesinde tümör süpressör genlerinden p53 ve Rb üzerinden olmaktadır. P53 genin inhibisyonu normalde olması gereken ancak hasarlı DNA'da görülen hücre siklusunun durması ve hücresel apoptozu önlemektedir.Rb geni faktör E3F transkripsiyonun ayrılmasından sorumludur ve inhibisyonu sonucunda regüle olmayan hücresel proliferasyon oluşmaktadır(3). Bu iki basamak da servikal epitelyal hücrelerde,malign transformasyon için önemlidir .

Akciğer kanseri ,dünyada en sık görülen kanser türüdür; tüm kanser olgularının %12, 8'inden ve kanser ölümlerinin %17' sinden sorumludur(4). Etyolojide sigara kullanımı, yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörler bulunmaktadır(5). Akciğer kanserinin etyolojisinde viral faktörlerin varlığı virusların onkojenik bir kofaktör olabileceğinin kabul edilmesine kadar düşük bir olasılık olarak görülmekteydi(6). Bir DNA virusu olan HPV nin etyolojide rol oynayabileceği ilk defa 1979 da ortaya atılmıştır(7). Sonrasında yapılan birçok çalışmada 1979 ortaya atılan bu görüş verilerle desteklenmiştir(8-12). Akciğer kanseri tanılı vakaların bronşial aspiratlarında(13), taze akciğer dokusunda(14) HPV gösterilmiştir. Bu çalışmada, serviks kanserinin etyolojinde rol oynayan bir DNA virusu olan HPV 'nin akciğer kanserinin etyolojisinde de rol oynadığını gösterilmesi nedeniyle akciğer skuamöz kanserli erkeklerle evli kadınlarda servikal preinvaziv lezyon ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniğine herhangi bir sebeple 30 Ocak 2010 ile 10 Kasım 2015 tarihleri arası başvurmuş hastaların elektronik dosyaları retrospektif olarak incelenerek çalışma tasarlandı. Hastaların dosyalarına, Uludağ Üniversitesi Göğüs Cerrahisi bölümüne başvurmuş akciğer skuamoz hücreli kanseri tanısı almış olan erkek hastaların kayıtları kullanılarak ulaşıldı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran tüm hastaların bilgileri hastaneye ilk kayıttan itibaren hastalara verilen bir protokol numarası ile ulaşılabilir hale gelmektedir. Hasta dosyaları, İCD-10 hastalık kodları veya verilen protokol numarası kullanılarak üzerinde değişiklik yapılamaksızın incelenebilmektedir. Bu bilgiler kullanılarak hastaların dosyalarına ulaşılarak geçmişe ait hasta değerlendirme raporları, patoloji raporları, ameliyat raporları gözden geçirildi.

Hastaların yaş, BMI, obsterik öyküleri, evlilik süreleri, kaç evlilik yaptıkları veya cinsel partner sayıları, serviks kanseri için bilinen risk faktörü olan oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı veya kullanım öyküsü, cerrahi ve medikal özgeçmişleri, jinekolojik muayene bulguları, Pap smear testi patoloji raporu veya yapıldıysa serviks biyopsi raporları çalışmaya dahil edildi. Hastaların kullandıkları kontrasepsiyon yöntemleri karşılaştırıldı. Menopozda olan hastalar için geçmişte kullanmış oldukları yöntem kaydedildi. Bu süreçte herhangi bir patoloji saptanan hastaların tedavi süreçleri cerrahi veya medikal tedavi üzere dosya kayıtlarından araştırıldı. Bu kriterlere ait veri eksikliği bulunan hastalar çalışmadan dışlandı. Eşlerinin yaş, histopatolojik olarak akciğer skuamoz hücreli kanseri tanı aldıkları tarih ve evlilik süreleri karşılaştırıldı. Eşinin akciğer kanseri tanısı alması ile evlilik başlangıcı arasındaki sürede tüm hastalar için akciğer kanseri tanısı aldıkları yıldan evlendikleri yıl çıkarılarak hesaplandı.

Servikal preinvaziv lezyona bağlı veya serviks kanserine bağlı sebepler dışında histerektomi uygulanmış olan hastalar ve serviks kanseri dışı jinekolojik malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Polikliniğimizde, rutin olarak smearler servibrush ile alınmış ve lam üzerine yayılarak alkol ile fikse edilerek patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Patoloji laboratuvarında smear sonuçları Bethesda Sistemine göre raporlanmıştı. Kolposkopik biyopsi veya lezyondan doğrudan biyopsi yapılan hastalardan alınan doku parçaları formol içinde laboratuvara gönderilmişti.

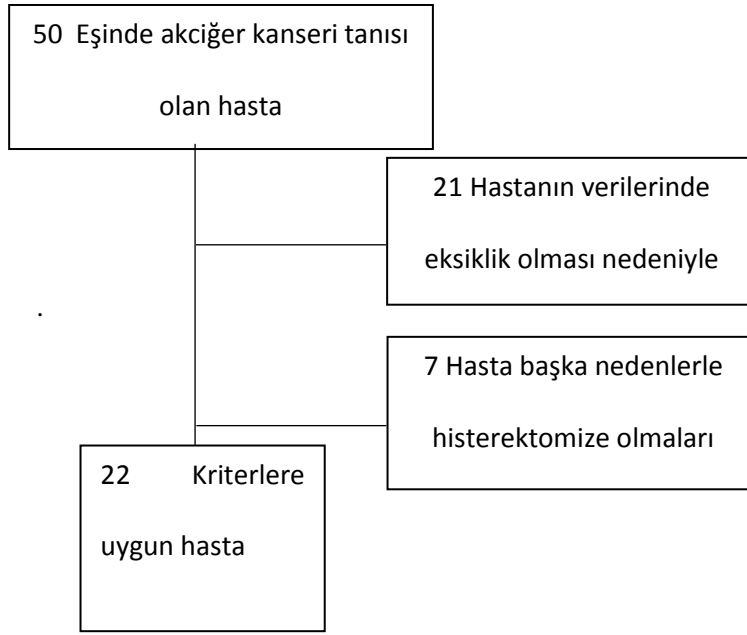
Yapılan dosya taraması sonucu, eşinde akciğer skuamoz hücreli kanseri tanısı olan toplam 50 kadının jinekoloji polikliniği kaydına ulaşıldı.

Çalışmada yer alan sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler gruplar arasında Bağımsız Örneklem t Testi (independent t test) ile karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standartsapma olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veriler gruplar arasında Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan(minimum-maksimum) olarak belirtildi. Kategorik veriler ise n(%) olarak belirtildi. Çalışmanın istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı ve sonuçlar p<0.05 anlamlı olacak şekilde yorumlandı

Bulgular

Eşinde akciğer skuamoz hücreli kanseri olan toplam 50 kadının poliklinik izlemleri değerlendirildi. Hastalardan 7 kadının histerektomize olması ve 21 kadının verilerinde eksiklik olması nedeniyle çalışmadan dışlandı. Çalışma kriterlerine uygun toplam 22 kadının verileri retrospektif olarak analiz edildi(Şekil- 1).Hastaların yaş ortalaması (± standart sapma) $57 \pm 10,3$; menapoz süreleri $8,5 \pm 9,2$ yıl; ilk cinsel ilişki yaşı $20,9 \pm 3,7$ yaş olarak hesaplandı (Tablo-1). Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü anamnezlerinde tek cinsel partnerleri olduğunu ifade etmişler. Hastaların eşlerinin cinsel partner sayısı ile ilgili bilgiye ise ulaşamadı.

Şekil- 1: Çalışmaya dahil edilen hastalar



Tablo- 1: Hastaların demografik özellikleri (n=22).

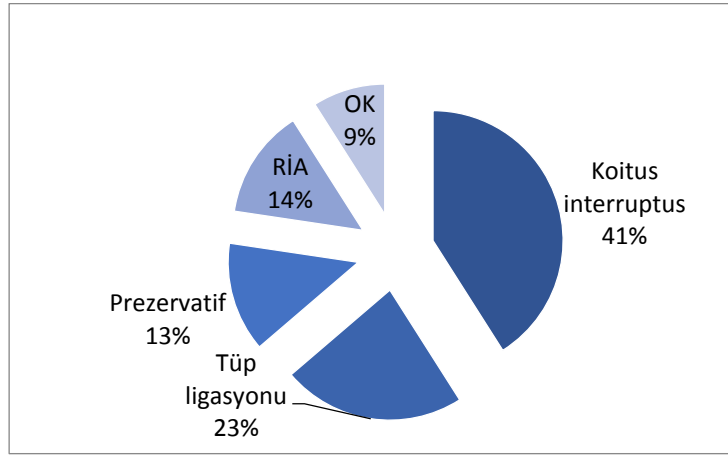
Yaş	57 ± 10,3 (36- 77)
VKİ(kg/m ²)	28,4 ± 3,5 (22- 35)
Koit yaşı	20,9 ± 3,7 (14- 28)
Parite	2,8 ±1,6 (1- 8)
Menopoz süresi (yıl)	8,5± 9,2 (0- 30)
Evlilik süresi(yıl)	35,6 ±11,9 (8- 56)

VKI: Vücut kitle indeksi

Hastaların kontrasepsiyon yöntemleri karşılaştırıldığında %40,9 (n=9) olmak üzere en sık koitus interruptus gözlemlendi. Tüp ligasyonu % 22,7 (n=5) olmak üzere ikinci sıklıkla izlendi. Prezervatif kullanımı % 13,6 (n=3) idi. Oral kontraseptif kullanımı %9(n=2) oranıyla hastalar arasında en az kullanılan yöntemdi (Tablo- 2). Oral kontraseptif kullanımı öyküsü olan 2 hasta da sağlıklı grupta yer almakta ve hastalardan biri 8 yıl süreyle kullandıktan sonra menopoza girmiş, diğer hasta ise bir yıllık bir dönemde kullanmıştı.

Tablo- 2: Hastaların kullanmış oldukları kontraseptif yöntemler.

Kontrasepsiyon Yöntemi	%, (n)
Koitus interruptus	40,9 (9)
Tüp ligasyonu	22,7 (5)
Prezervatif	13,6 (3)
RİA	13,6 (3)
Oral Kontraseptif	9 (2)



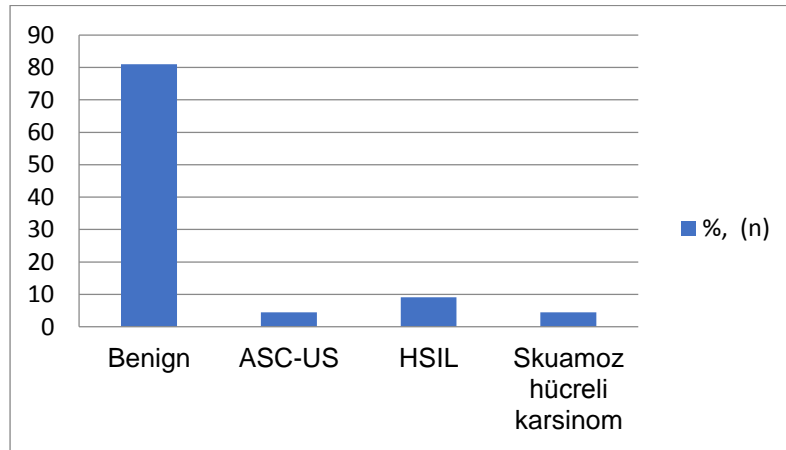
Şekil- 2: Kontraseptif yöntemlerin dağılımı.

OK: Oral kontraseptif ; RİA: Rahim içi araç

Pap smear sonuçları; %81 benign (n = 18), % 4,5 ASC-US (n= 1), %9,1 HSIL (n= 2), % 4,5 malign (n= 1) olarak sonuçlanmış (Tablo-3). Toplam 8 hastaya çeşitli sebeplerle takip sürecinde kolposkopi ve serviks biyopsisi uygulanmış. Bunlardan %13,6 (n=3) skuamöz hücreli karsinom olarak sonuçlanmış (Tablo- 3). Smear sonucu HSIL olan hastalardan birisi postkoital kanama şikayeti nedeniyle polikliniğimize başvurmuş. Serviksin spekulum muayenesinde görünür bir lezyon saptanmamış ve hastaya kolposkopi uygulanmış. Asetik asit uygulaması sonrası patolojik boyanma izlenen alanlardan biyopsi yapılmış. Patoloji raporu skuamöz hücreli karsinom olarak sonuçlanmış. Smear sonucu HSIL çıkan diğer hastaya da kolposkopi uygulanarak biyopsi yapılmış. Serviks kanseri tanısı konmuş bir başka hasta ise servikte görülen şüpheli lezyondan doğrudan biyopsi yapılarak tanı almış.

Tablo- 3: Hastaların Pap-Smear sonuçlarının dağılımı.

Smear Sonucu	%, (n)
Benign	81 (18)
ASC-US	4,5 (1)
HSIL	9,1 (2)
Skuamöz hücreli karsinom	4,5 (1)
TOPLAM	100(22)



Şekil- 3: Hastaların Pap smear sonuçlarının dağılımı.

Pap smear sonucu ASC-US olarak sonuçlanan hastanın servikal sitolojisi altı ay içinde tekrarlandığında tekrar ASC-US olarak raporlanması üzerine hastaya kolposkopi planlanmış. Kolposkopik değerlendirme yapılmış serviks biyopsisi ve endoservikal kanal küretajı uygulanmış. Sonuç kronik servisit olarak raporlanmış. Medikal tedavisi düzenlenen hasta jinekoloji poliklinik takiplerine devam etmektedir.

Skuamöz hücreli karsinom tanısı olan üç hastanın verileri diğer 19 hastadan ayrılarak tekrar analiz edildi. Serviks kanseri tanısı olan grup daha genç, daha kısa evlilik süresine sahipti ve ortalama parite diğer gruba göre daha az bulundu. Üç hastanın da anamnez bilgilerine göre öykülerinde sigara kullanımı ve kombine oral kontraseptif kullanımı bulunmamaktadır. Diğer grupla karşılaştırıldığında serviks kanseri grubunun yaş, ilk cinsel ilişki yaşı ve toplam evlilik süreleri diğer gruba göre anlamlı daha küçük bulundu (Serviks kanseri tanısı olan grubun yaş ortalaması $46 \pm 12,8$; ilk cinsel ilişki yaşı $26,3 \pm 1,5$ yaş; toplam evlilik süresi $18,6 \pm 11$). VKİ karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,56$). Hastaların eşinin akciğer kanseri tanısı alması ile evlilik başlangıcı arasındaki süre iki grup arasında karşılaştırıldı. Serviks kanseri grubunda evlendikten sonra eşlerin akciğer kanseri tanısı alma süresi ortalama $12,6 \pm 7,5$ iken diğer grupta $34,9 \pm 10$ olarak bulundu ($p = 0,002$) (Tablo -4).

Serviks biyopsi sonucu skuamöz hücreli karsinom tanısı alan üç hastanın ikisinin smear sonucu HSIL olarak sonuçlanmış. Histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinom tanısı alan üç hastaya da; bir hastaya laparoskopik olmak üzere histerektomi uygulanmış. Fertilitate isteği olmayan evre 1a1 olan hastaya laparotomi ile basit histerektomi uygulanmış. Tümör çapı 3mm' den küçük olduğu için takibinde kemoradyoterapi uygulanmamış. Hasta poliklinik takiplerine devam etmektedir. Diğer hastaya evre 1a2 olması nedeniyle Wertheim operasyonu ve pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve takiplerinde kemoradyoterapi almıştır. Üçüncü hastayada evre 1a2 olması nedeniyle Wertheim operasyonu laparoskopik olarak uygulanmıştır. Bu hasta da postop dönemde kemoradyoterapi almıştır. Hastaların ameliyat raporları incelendiğinde hiç bir hastada peroperatif komplikasyon gelişmemiştir. Laparoskopi

uygulanan hasta postoperatif ikinci gün taburcu olurken , diğer hastalar postoperatif dördüncü ve beşinci günlerde taburcu olmuşlardır.

Hastaların eşlerin yaş ortalaması $64 \pm 8,3$ olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı fark izlenmedi. Erkek hastaların tümüne Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi bölümü tarafından cerrahi prosedür uygulanmıştı. Ve tüm hastaların patolojisi (çalışmaya dahil edilme kriteri) skuamöz hücreli akciğer kanseriydi. Dört hastanın kayıtlardan ölmüş olduğu öğrenildi. Bu dört hasta için tanı sonrası ortalama mortalite süresi $3,2 \pm 1,6$ olarak saptandı. Serviks kanseri nedeniyle opere olan hastalardan birisinin eşi de bu dört kişilik gruptan birisiydi.

Tablo-4: Serviks kanseri ve sağlıklı grubun karşılaştırılması.

	Serviks kanseri	Sağlıklı	P
	(n=3)	(n=19)	
Yaş	$46 \pm 12,8$	$58,7 \pm 9,2$	0,05
VKİ (kg/m ²)	$27,3 \pm 3$	$28 \pm 3,6$	0,56
Koıt yaşı	$26,3 \pm 1,5$	$20,1 \pm 3,2$	0,005
Parite	2 ± 1	$2,9 \pm 1,7$	0,307
Menopoz süresi (yıl)	$7,3 \pm 12,7$	$10,4 \pm 8,9$	0,408
Evlilik süresi(yıl)	$18,6 \pm 11$	$38,3 \pm 9,9$	0,005
Evlilik süresi* (yıl)	$12,6 \pm 7,5$	$34,9 \pm 10$	0,002

* Eşinin akciğer kanseri tanısı alması ile evlilik başlangıcı arasındaki süre.

$p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

VKİ: Vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı kg / boy m²)

Parite: Doğum şeklinde bakılmaksızın vajinal veya sezeryan doğumlar.

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada; akciğer skuamöz hücreli kanseri ile serviks kanseri öncü lezyonları ve invaziv serviks kanseri arasındaki ilişkiyi evli çiftlerdeki lezyon sıklığını karşılaştırarak ortaya koyduk. Eşlerinde akciğer skuamöz hücreli kanser olan 22 kişilik hasta grubumuzda 3 hastada invaziv serviks kanseri olduğunu gözlemledik. Toplum verine göre oranın cinsel partner olan eşlerde yüksek olmasını ortak etyolojik faktörlere atfedebiliriz. Olgu sayısının kısıtlılığına rağmen bu veri cinsel partnerlerde akciğer kanseri veya servikal preinvaziv veya invaziv lezyon saptadığımızda bizi diğer eşi erken tanı amaçlı tetkik etmeye veya önlem almaya sevk edebilir. Serviks kanseri tarama yöntemleri, invaziv kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yöntemlerinden biridir. Tarama programına katılan ve patolojik sonuçlar saptanan hastalarda ise klavuzlara uygun şekilde yapılacak ileri incelemeler erken evre lezyonların saptanmasını sağlayacak ve dolayısıyla invaziv kanser sıklığını azaltacaktır.

Willoughby ve ark (15) yaptığı çalışmada HPV aşı programları ve tarama testlerinin yaygınlaşmasıyla beraber gelişmiş ülkelerde son 50 yılda mortalite ve insidanda % 75 azalma gerçekleştiğini vurgulamıştır.

HPV enfeksiyonu, servikal neoplazi gelişiminde bilinen majör etyolojik faktördür. Walboomers ve ark (16) yaptığı çalışmaya göre serviks kanseri olgularının % 99,7'sinde HPV gösterilmiştir.

Bunun dışında HPV; vajina, vulva, anal, penis ve baş boyun kanserlerinde de etyolojik rol oynamaktadır. Malign süreçler dışında anogenital siğiller ve respiratuar papillomatozis de HPV' nin düşük riskli grubundan olan Tip 6 ve Tip 11 ile ilişkilidir.

HPV, Syrjanen ve ark (17) yaptığı çalışmada insanlarda özofagus skuamöz hücreli kanseri etyolojisinde gösterilmiştir. Ayrıca Tornesello ve ark (18) yine özofagus skuamöz hücreli kanseri , özofagus adenokarsinomu etyolojisinde HPV' yi göstermişlerdir.

Iftner ve ark. (19) immünsüprese olmayan olgularda yaptıkları çalışmada cilt biyopsisi dokularından HPV analizi yapmışlar. Kontrol grubundaki yüksek riskli HPV prevalansı % 4,7 olmasına rağmen non-melanom cilt kanseri grubunda prevalans %59 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar yüksek riskli HPV suşunun persistan enfeksiyonunun genital kanserlerde olduğu gibi non-melanom cilt kanseri etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir.

Lorenzon ve ark. (20) kolorektal kanserlerde HPV' nin karsinogenezdeki rolüne ilişkin 21 çalışmanın analizini yapmışlardır. HPV %41 karsinomlu vakada saptanırken % 5,8 sıklıkla kontrol vakalarında saptanmıştır. C-myc amplifikasyonu, k-ras mutasyonu, ve p53 polimorfizm veya mutasyonu açısından araştırılmış ancak muhtemel HPV' nin kolorektal karsinogenezdeki mekanizması bu çalışmada gösterilememiştir.

Lin ve ark. (21) , prostat kanserinde HPV prevalansını araştıran bir sistematik metaanaliz yapmışlar. Toplamda 25 çalışmada HPV 16 ve 18 için istatistiksel olarak anlamlı sıklık saptanmasalar da, prostat kanseri olgularında daha yüksek HPV 16 DNA prevalansı saptadıklarını bildirmişlerdir.

Roza ve ark. (22) over kanseri olgularında HPV prevalansını araştıran toplam 24 çalışmanın ve 889 hastanın dahil edildiği bir metaanaliz yapmışlar. Genel olarak hastalarda %17 gibi oldukça yüksek bir prevalans bulmuşlardır.

Endometrium kanseri olgularında HPV prevalansına ilişkin Olesen ve ark. (23) yapmış oldukları sistematik derlemede toplam 29 çalışmanın verileri analiz edilmiştir. Tüm çalışmalarda endometrial dokuda HPV DNA çalışılmıştır ve ortalama prevalans %10 olarak bulunmuştur. Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Cheng ve ark. (24) sigara içmeyen akciğer kanserli Tayland' lı kadınlarda HPV 16 ve 18 enfeksiyonunu araştırmışlardır. Tayland' lı kadınlarda akciğer kanseri yüksek mortalite oranlarına sahip olmasına rağmen olguların % 10' undan daha az bir kısmı sigara içen grubu oluşturmaktaydı. Bahsi geçen çalışmaya 141 akciğer kanseri olgusu ve 60 kanser olmayan hasta dahil edilmişti. Akciğer doku örneklerinde HPV 16/ 18 DNA analizi yapılmış. 141 akciğer kanseri olgusunun 77 (54.6%) HPV DNA saptanırken kontrol grubunda bu değer 16 (26.7%; P = 0.0005) olarak bulunmuş. Ve bu çalışmaya göre HPV DNA sadece tümör hücrelerine lokalize saptanmış yani komşu hücrelerde izlenmemiş. Bu verilere göre serviks kanserinde olduğu gibi yüksek riskli HPV tipleri akciğer dokusunda onkogeneze rol oynamaktadır.

Noutsou ve ark.(25) akciğer kanseri olgularında HPV prevalansını ve K-ras mutasyonunu araştırmışlar. Çalışmaya toplam 99 hasta dahil etmişler. HPV, PCR yöntemiyle parafin blok dokular kullanılarak analiz edilmiş. HPV prevalansı %15 saptanırken K-ras mutasyonu %18 sıklıkta izlenmiş.

Papadopoulou ve ark. (26) HPV ve akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı olan 52 hastanın dahil edildiği bir çalışma yapmışlar. Sonuçlar % 69 oranında HPV için pozitiflik göstermiş. HPV 16 ve 18 en sık izlenen HPV tipiymiş. Sonuç olarak bu çalışmaya göre özellikle yüksek riskli HPV 16 ve 18 akciğer skuamöz hücreli kanser gelişiminde rol oynamaktadır.

Ciotti ve ark. (27) akciğer kanseri olgularında E6 ve E7 onkogenini 21 parafin blok akciğer dokusundan 17 taze akciğer preparatından çalışmışlardır. Sekiz vaka (%21) pozitif (altı HPV 16 , bir HPV 16 ve 18 , bir HPV 31). HPV pozitif olan tümör dokusunu çevreleyen komşu hücreler HPV negatifdi. Bu çalışma da HPV enfeksiyonunun bronşiyal karsinogeneze rolü olma ihtimalini ortaya koymaktadır.

Akciğer dokusunda HPV' nin birçok çalışmada gösterilmesiyle beraber bu bölgeye virüsün muhtemel bulaşma yoluyla ilgili teoriler ortaya atılmıştır. Chen ve ark (28) yapmış oldukları derlemede oral ve

servikal skuamöz hücreli kanserlerdeki HPV tiplerinin benzer olduğunu ve seksüel ilişkinin oral kavite ve larinks enfeksiyonuna katkıda bulunduğunu bildirmiştir. Respiratuar epitel ile (kolumnar hücreler) farinks ile larinkse ait skuamöz mukoza arasında skuamokolumnar bileşke bulunmaktadır. .Skuamokolumnar bileşke bronşial dallarda izlenmektedir. Bu bulgu bize , laringeal papillomatozisin trakea ve bronşlara yayılım yolunu açıklayabilir. Çünkü tekrarlayan respiratuar papillomatozis, laringeal ve trakeobronşial papillomlar nedeniyle oluşmaktadır. Bu durumu HPV'nin servikte transformasyon zonunu enfekte etmesine ve benign kondilomlara neden olmasına veya serviks kanserinin prekürsör lezyonlarına sebep olmasına benzetebiliriz.

Bizim çalışmamızda literatür verileriyle tezat oluşturacak şekilde serviks kanseri olan hastalar diğer gruba göre daha genç yaşta; oysaki HPV enfeksiyonu ileri yaşlarda daha persistan olmaya eğilimlidir.Genç kadınlarda HPV ile enfeksiyon insidansı %10-20'dir. Karsinogenik hale geçiş süresi yaklaşık 13 yıldır. Enfekte kadınların %5-10'unda HPV persiste eder ki persistans yaşla artar.Yaşla ters orantılı olarak kadınlarda HPV DNA pozitifliği söz konusudur.

Berrington de Gonzálezve ark. (29) 8,097 servikal skuamöz hücreli kanser tanılı ve 1,374 adenokanser tanılı kadınların verilerini analiz eden 12 epidemiyolojik bir çalışmanın verilerini tekrar analiz etmiştir ve tek partner ile karşılaştırıldığında, iki partnerde risk iki kat; altı veya daha fazla partnerde ise yaklaşık üç katına çıkmakta olduğunu saptamıştır. Ayrıca her iki tip kanserin de sigara kullanımı, ilk cinsel ilişkide küçük yaşta olmak, artmış parite ve uzun süre oral kontraseptif kullanımının artmış riskle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aktif olarak sigara içmeye devam etmek bu derlemeye göre skuamöz hücreli kanserli anlamlı olarak arttırmaktaydı(RR = 1.50, 95% GA: 1.35–1.66). Buna karşın adenokarsinom riskini arttırmamaktaydı (RR : 0.86 (0.70–1.05)).

Mekert ve ark. Çalışmasında (31), 35 yaş ve altı kadınlarda %14oranında HPV pozitifken 35 yaş üstü yaşlarda bu oran %5 olarak bulunmuştur . Naucler P ve ark. çalışmasında (30) smear ile birlikte HPV DNA testinin yapılmasının, %35 oranında CIN 2-3 'leri yakalama şansını artırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, hastanemizde HPV DNA testi hastaların başvuru tarihlerinde yapılmadığı için, hastaların taramaları tüm yaş grubunda Pap smear testi ile gerçekleştirilmiştir. ASCCP tarama klavuzunda 30 yaş ve üstü grupta taramayı ko- test ile ve beş yıl aralarla önermektedir.

Yine erken yaşta başlayan seksüel aktivite preinvaziv lezyon riskini arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda serviks kanseri tanısı olan üç kişinin ilk seksüel aktivite yaşı ortalaması diğer gruba göre anlamlı olarak daha büyük bulundu($26,3 \pm 1,5$; $20,1 \pm 3,2$; $p=0,005$).

Serviks kanseri grubunun parite ortalaması diğer gruba göre daha düşük bulundu , ancak anlamlı bir fark göstermemektedir (2 ± 1 ; $2,9 \pm 1,7$; $p =0,307$).Bu durum Berrington de Gonzálezve ark. (29) yaptığı derlemenin sonuçlarıyla tezatoluştursa da hasta sayısının oldukça az olmasıyla bu durumu açıklayabiliriz.

Nunez JT ve ark. Pap smear sonucu premalign gelen hastalarda sigara kullanım oranını araştırmış ve bu oranı %73.4 bulmuşlardır (32). Pap smear sonucu anormal gelen ve sigara içen hastalar, serviks kanserinin sigarayla olan ilişkisi açısından bilgilendirilmeli ve sigarayı bırakmaları teşvik edilmelidir. Özellikle vurgulanması gereken HPV pozitif kadınlar için sigara kullanımının, servikal kanser riskini arttırdığıdır. Nikotin ve onun metabolitleri, HPV' nin oluşturduğu hücrel dönüşüm ve neoplaziye destek olmaktadır. Moore ve ark. (33) , Poppe ve ark. (34) yaptığı çalışmaların verileriyle desigara içiyor olmak ve yüksek miktarda kullanmanın özellikle HPV pozitif kadınlarda malign süreçte katkısı olduğu gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada serviks kanseri olan gruptaki hastaların sigara kullanım öyküsü bulunmamakta. Ancak hastaların pasif sigara içici olabilecekleri olasıdır.

Oral kontraseptif kullanımı da serviks kanseri riskini arttırdığı bilinen faktörlerdendir. Green ve ark. (35) 20 ile 44 yaş arası grupta yaptığı bir çalışmada oral kontraseptif kullanımının skuamöz hücreli kanser riskine benzer oranda adenokanser riskini de arttırdığını belirtmiştir. Serviks kanseri grubundaki üç hastanın da özgeçmişinde oral kontraseptif kullanımı bulunmamaktadır.

Çalışma sonuçlarıyla çelişen bu literatür verilerini çalışmaya dahil edilen hasta sayısının oldukça az olmasına bağlıyoruz. Esasında, tez çalışmamız başlangıçta prospektif bir kohort çalışması şeklinde planlanmıştı. Ancak tezin tamamlanması için gerekli sürenin yeterli olgu sayısına ulaşmamızı mümkün kılmaması nedeniyle çalışmamızı retrospektif yöntemde yürüttük. Dolayısıyla çalışmanın zayıf yönlerinden biri de retrospektif karakterde olmasıdır. Hastaların eşlerine ilişkin bilgilerin dosya

kayıtlarında yetersiz olması; cinsel partner sayısı veya geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü gibi risk faktörü olabilecek bilgilere ulaşmamızı kısıtladı. Bu konuda akciğer kanserli hastaların eşlerinin analiz edildiği prospektif karekterde ve çok sayıda hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalarla daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilir. Hastaların cinsel ilişki tipleri, cinsel ilişki sıklığı gibi daha özel soruların cevaplarına objektif olarak anket çalışması da eklenerek ulaşılabilir. Anamnez kayıtlarında hastalar cinsel hayatlarına ilişkin utanma veya toplumsal baskılar gibi sebeplerle bu konuda sıklıkla gerçekleri saklayabilmektedir. Yine prospektif karekterde düzenlenmiş bir çalışmada eş zamanlı olarak erkeklerde cerrahi geçirdiyse akciğer dokusundan, biyopsi materyallerinden; eşlerinde serviksten HPV testi yardımıyla HPV tiplendirmesi yapılarak bu ilişki netleştirilebilir. Yaptığımız çalışmanın literatürdeki çalışmalardan en göze çarpan özgülüğü bir maligniteye sahip olan hastanın cinsel partnerinde bir başka malignitenin sıklığının araştırılıyor olmasıdır; nitekim literatürde böyle bir çalışmaya rastlanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı olan hastalarla evli kadınlarda, topluma kıyasla daha sık serviks kanseri saptadık. Bu durum bize her iki hastalıktan birisinin bile bulunmasının ek bir risk faktörü olduğunu tarama konusunda bu popülasyona dahil grupların daha yakın takipte bulunması gerektiğini işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published online ahead of print, 2021 Feb 4]. *CA Cancer J Clin.* 2021;10.3322/caac.21660. doi:10.3322/caac.21660
2. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e111-e130. doi:10.1097/AOG.0000000000001708
3. Kesis TD, Slebos RJ, Nelson WG, et al. Human papillomavirus 16 E6 expression disrupts the p53-mediated cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(9):3988-3992. doi:10.1073/pnas.90.9.3988
4. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299-311. doi:10.1016/S0140-6736(16)30958-8
5. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002 [published correction appears in *CA Cancer J Clin* 2002 Mar-Apr;52(2):119] [published correction appears in *CA Cancer J Clin* 2002 May-Jun;52(3):181-2]. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(1):23-47. doi:10.3322/canjclin.52.1.23
6. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2005;92(4):743-746. doi:10.1038/sj.bjc.6602409
7. Syrjänen KJ. Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium. Report of a case. *Respiration.* 1979;38(5):299-304. doi:10.1159/000194095
8. Tshako K, Nakazato I, Hirayasu T, Sunakawa H, Iwamasa T. Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma of the lung. *J Clin Pathol.* 1998;51(10):741-749. doi:10.1136/jcp.51.10.741
9. Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, et al. Human papillomavirus in lung carcinomas among three Latin American countries. *Oncol Rep.* 2006;15(4):883-888.
10. Ciotti M, Giuliani L, Ambrogi V, et al. Detection and expression of human papillomavirus oncogenes in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2006;16(1):183-189.
11. Aguayo F, Castillo A, Koriyama C, et al. Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile. *Br J Cancer.* 2007;97(1):85-91. doi:10.1038/sj.bjc.6603848
12. Nadji SA, Mokhtari-Azad T, Mahmoodi M, et al. Relationship between lung cancer and human papillomavirus in north of Iran, Mazandaran province. *Cancer Lett.* 2007;248(1):41-46. doi:10.1016/j.canlet.2006.05.016

13. Branica BV, Smojver-Jezek S, Juros Z, et al. Detection of human papillomaviruses type 16, 18 and 33 in bronchial aspirates of lung carcinoma patients by polymerase chain reaction: a study of 84 cases in Croatia. *Coll Antropol.* 2010;34(1):159-162.
14. Wang Y, Wang A, Jiang R, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 infection is associated with lung cancer patients from the central part of China. *Oncol Rep.* 2008;20(2):333-339.
15. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf).* 2006;28(4):355-360. doi:10.1093/pubmed/fdl062
16. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
17. Syrjänen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(10):721-728. doi:10.1136/jcp.55.10.721
18. Tornesello ML, Monaco R, Nappi O, Buonaguro L, Buonaguro FM. Detection of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in oesophagitis, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *J Clin Virol.* 2009;45(1):28-33. doi:10.1016/j.jcv.2009.02.004
19. Iftner A, Klug SJ, Garbe C, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res.* 2003;63(21):7515-7519.
20. Lorenzon L, Ferri M, Pillozzi E, Torrisi MR, Ziparo V, French D. Human papillomavirus and colorectal cancer: evidences and pitfalls of published literature. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(2):135-142. doi:10.1007/s00384-010-1049-8
21. Lin Y, Mao Q, Zheng X, et al. Human papillomavirus 16 or 18 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2011;180(2):497-503. doi:10.1007/s11845-011-0692-6
22. Rosa MI, Silva GD, de Azedo Simões PW, et al. The prevalence of human papillomavirus in ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(3):437-441. doi:10.1097/IGC.0b013e318280f3e0
23. Olesen TB, Svahn MF, Faber MT, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;134(1):206-215. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.040
24. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res.* 2001;61(7):2799-2803.
25. Noutsou A, Koffa M, Ergazaki M, Siafakas N, Spandidos D. Detection of human papilloma virus (HPV) and K-ras mutations in human lung carcinomas. *Int J Oncol.* 1996;8(6):1089-1093. doi:10.3892/ijo.8.6.1089
26. Papadopoulou K, Labropoulou V, Davaris P, Mavromara P, Tsimara-Papastamatiou H. Detection of human papillomaviruses in squamous cell carcinomas of the lung. *Virchows Arch.* 1998;433(1):49-54. doi:10.1007/s004280050215
27. Ciotti M, Giuliani L, Ambrogi V, et al. Detection and expression of human papillomavirus oncogenes in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2006;16(1):183-189.
28. Chen YC, Chen JH, Richard K, Chen PY, Christiani DC. Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection. *Cancer.* 2004;101(6):1428-1436. doi:10.1002/cncr.20538
29. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies [published correction appears in *Int J Cancer.* 2007

- Jun 1;120(11):2525. Berrington de González, Amy [removed]; Green, Jane [removed]]. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885-891. doi:10.1002/ijc.22357
30. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):88-99. doi:10.1093/jnci/djn444
31. Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis*. 1993;20(5):279-285. doi:10.1097/00007435-199309000-00008
32. Núñez JT, Delgado M, Pino G, Girón H, Bolet B. Smoking as a risk factor for preinvasive and invasive cervical lesions in female sex workers in Venezuela. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;79(1):57-60. doi:10.1016/s0020-7292(02)00184-4
33. Moore SP, Antoni S, Colquhoun A, et al. Cancer incidence in indigenous people in Australia, New Zealand, Canada, and the USA: a comparative population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1483-1492. doi:10.1016/S1470-2045(15)00232-6
34. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;39(1):34-38. doi:10.1159/000292372
35. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2078-2086. doi:10.1038/sj.bjc.6601296

Presentation ID/Sunum No= 243

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nadir Görülen Bir Leiomyom Vakası: Cilt Altı Sellüler Leiomyom

Dr. Nezaket Kadioğlu¹, Dr. Nagihan Cengaver²

¹*Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara*

²*Lokman Hekim Akay Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara*

Özet

Giriş: Uterin leiomyomalar kadınlarda en sık görülen, myometriyumun düz kas hücreleri ve fibroblastlarından kaynaklanan monoklonal iyi huylu tümörlerdir. Bu kitlelere myomektomi veya histerektomi sonrası patolojik incelemede nadiren leiomyoma varyantları (Cellular leiomyoma, Leiomyoma with bizarre nuclei, Mitotically active leiomyoma, Myxoid leiomyoma, Epithelioid leiomyoma), farklı büyüme paternleri (Disseminated peritoneal leiomyomatosis, Intravenous leiomyomatosis, Metastasizing leiomyoma, parazitik leiomyoma), belirsiz malignite potansiyele sahip uterusun düz kas tümörleri (STUMP- smooth muscle tumor of uncertain malignant potential) veya leiomyosarkom teşhisi konulabilir. Tüm bu tipler, klasik leiomyomlarla aynı semptom ve bulguları sergilerler. Bu vaka sunumunda geçirdiği tekrarlayan cerrahilerde farklı histolojik tanımlar almış hasta üzerinden leiomyom türlerini literatürler doğrultusunda incelemeyi amaçladık. Olgu: İnsizyon hattında şişlik ve ağrı şikayeti ile başvuran hastamızın 3 yıl önce leiomyom nedeniyle geçirilmiş abdominal myomektomi, sonrasında patoloji sonucu STUMP olarak gelmesi üzerine total laparoskopik histerektomi öyküsü bulunmaktadır. Patoloji sonucu adenomyozis olarak gelen hasta 2 yıl sonra phanensteil insizyon hattının sol köşesinde yaklaşık 3 cm'lik mobil ağırlı kitle lezyonu saptanmıştır. Eksize edilen 3 cm'lik kitlenin patolojisi sellüler leiomyom olarak gelmiştir. Tartışma-Sonuç: STUMP nadir görülen bir tümör olup leiomyosarkom için endişe uyandıran özelliklere sahip olabilirler. Nüks oranı %7-27' dir. Hastamızda cerrahiler sonrası nüks parazitik-iatrojenik myom olarak tanımlanacak şekilde cilt altında gerçekleşmiştir. Laparoskopik girişimlerin yaygınlaşmasına ve morselatör kullanımına bağlanan iatrojenik leiomyomların, vakamızda olduğu gibi abdominal histerektomi sonrası birkaç karın içerisinde parazitik myom vakası morselasyon dışında faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hem açık hem de laparoskopik cerrahide titiz bir tekniğin kullanımını gereklidir. İlk patolojinin STUMP gelmesi, recurrensin atipik bir lokalizasyonda olması ve ciltteki patolojinin ilk iki cerrahiden farklı olarak sellüler leiomyom olarak gelmesi variant sınıflandırma ya da sarkom benzeri bazı moleküler kanıtları olan nadir leiomyom vakalarının olabileceği, doku kalıntısı riski nedeniyle uterus koruyucu veya intraperitoneal morselasyon prosedürü uygulanan hastalarda kısa süreli izlem endikedir.

Anahtar kelimeler: Belirsiz malignite potansiyele sahip uterusun düz kas tümörleri-STUMP, parazitik leiomyom, sellüler leiomyom

Giriş:

Uterin leiomyomalar kadınlarda en sık görülen, myometriyumun düz kas hücreleri ve fibroblastlarından kaynaklanan monoklonal tümörlerdir (1). İyi huylu tümörler olarak tanımlanan bu kitlelere myomektomi veya histerektomi sonrası patolojik incelemede nadiren de olsa leiomyoma varyantları (Sellular leiomyoma, Bizarre nükleuslu Leiomyoma, Mitotik aktif leiomyoma, Myxoid leiomyoma, Epithelioid leiomyoma) veya leiomyosarkom teşhisi konulabilir. Ayrıca klasik uterin leiomyomalara benzer histolojik özelliklere sahip, ancak periton boşluğundan yayılma, pelvik venlere ve vena kavaya uzanma veya akciğerler gibi diğer uzak bölgelere metastaz yapma kapasitesine sahip olan farklı büyüme paternleri (Dissemine peritoneal leiomyomatosis, Intravenöz leiomyomatosis, Metastatik leiomyoma) olan türleri de vardır. Son yıllarda da insidansı tam olarak bilinmeyen, sıklıkla laparoskopik histerektomi ve myomektomi sonrasında görülen, özellikle morselator kullanımı ile tümörün parçalanması peritona dağılımı ve ekimi ile ortaya çıkan iatrojenik leiomyomalar da tanımlanmıştır. Bazı düz kas tümörleri ise kesin olarak leiomyoma, leiomyoma varyantı veya leiomyosarkoma olarak histolojik kriterleri karşılamaz ve leiomyosarkom için endişe uyandıran özelliklere sahip olan bu düz kas tümörleri belirsiz malign potansiyele sahip (STUMP- smooth muscle tumor of uncertain malignant potential) olarak sınıflandırılabilir (2,3).

Tüm bu leiomyomalar ve leiomyosarkomlar, klasik leiomyomalarla aynı semptom ve bulguları sergilerler. Uygun sınıflandırma için detaylı mikroskopik inceleme gereklidir. Mikroskopik olarak değerlendirirken üç histolojik özellik göz önünde bulundurulur: Mitotik indeks, Sitolojik atipi derecesi ve Koagülasyon nekrozu olarak da bilinen tümör hücresi nekrozu varlığı (3).

Bu vaka sunumunda geçirdiği tekrarlayan cerrahilerde farklı histolojik tanımlar almış hasta üzerinden leiomyom türlerini literatürler doğrultusunda incelemeyi amaçladık.

Olgu sunumu:

45 yaşında, 1 vajinal doğumu olan, hastanemize insizyon hattında şişlik ve ağrı şikayeti ile başvuran hastamızın öyküsünde 3 yıl önce pelvik ağrı, menometroraji ve anemi nedeniyle myomektomi operasyonu mevcuttu. Hastanın myom nüvesi rutin takiplerinde 16 ay içerisinde 2 cm büyümüş, asemptomatik olan hasta endometrium basısı nedeniyle kanama şikayetiyle başvurmuştur. Abdominal myomektomi sonrası patoloji sonucu STUMP (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential) olarak gelmesi üzerine normal tüm abdomen MR görüntülemesi ile total laparoskopik histerektomi yapılmıştı. Patoloji sonucu adenomyozis olarak gelen hasta rutin jinekolojik takibe alınıp operasyondan 2 yıl sonra phanensteil insizyon hattının sol köşesinde yaklaşık 2-3 cm'lik mobil ağırlı kitle lezyonu saptanmıştır. Eksize edilen 3 cm'lik kitlenin patolojisi sellüler leiomyom olarak gelmiştir.

Tartışma-sonuç:

Uterus düz kası tümörlerinin bir alt tipi olarak kabul edilen STUMP nadir görülen bir tümördür. Uterin STUMP, leiomyoma, leiomyoma varyantı veya leiomyosarkoma için tanımlanmış kriterleri karşılamayan özelliklere sahip, histolojik ve biyolojik olarak heterojen bir düz kas tümörleridir, ancak leiomyosarkom için endişe uyandıran özelliklere de sahip olabilirler. Klinik semptom ve bulgular; hastamızda olduğu gibi uterus kitlesi, anormal uterin kanama ve pelvik ağrı ile kendini gösterir, leiomyomlar ve leiomyosarkomlar ile aynıdır. Tüm bu lezyonları birbirinden ayırtedebilecek bir görüntüleme yöntemi yoktur. Histerektomi veya myomektomi örneklerinin patolojik değerlendirilmesi ile teşhis edilirler. Bizim vakamızda olduğu gibi ortalama görülme yaşı 45 'tir (4-6).

Çalışmalarda bildirilen nüks oranı %7-27' dir. Tümör nekrozunun varlığı, atipinin ve mitozun derecesi malignite davranışını belirlerken nüks oranını belirleyen koşullar net değildir. STUMP'ın prognozunu,malignite potansiyelini ve biyolojik davranışını belirlemek kolay değildir (7,8). Histerektomi ve myomektomi sonrası nüks oranı benzerdir (4). Myomektomi ile STUMP tanısı alan hastalarda daha önce yapılmamışsa histerektominin gerekli olup olmadığına dair hiçbir kılavuz bulunmamaktadır. Hastanın yaşı, fertilitate isteği, tümörün patolojik özellikleri, tümör boyutu yeri ve büyüme hızı prosedüre

karar vermeden önce dikkatlice düşünülmelidir. Vakamızda laparoskopik histerektomi yapılmış ve patoloji sonucu adenomyozis olarak gelmiştir. Benzer şekilde overlerin de optimal yönetimi bilinmemekte olup vakamızda ooferektomi yapılmamıştır. Overlerin bırakılmasının prognozdeki ve rekurrensteeki yeri net değildir. STUMP hastalarında tümör büyümesi yavaştır ve nüks genellikle gecikir. Bu süre ilk tanıdan sonra ortalama 51 aydır (8).

Bu vakanın da 28 ay sonra insizyon hattında yeni lezyonu saptanmıştır. Vakamızda olduğu gibi alt grup olarak parazitik myomlar daha nadirdir. Kelly ve Cullen 1909 yılında ilk kez tanımlamalarına rağmen parazitik leiomyomlarının patolojik temeli henüz aydınlatılamamıştır (9). İlk teori herhangi bir nedenden parsiyel ya da tamamen uterustan ayrılan myom nüvesinin başka bir bölgeye yerleşip damarlanarak yeni bir beslenme alanı bulması olarak tanımlanmaktadır. Son zamanlarda, minimal invaziv girişimlerin yaygınlaşması, laparoskopik morselasyon kullanımı ile birlikte artan vaka sayılarıyla iatrojenik leiomyom olarak da tanımlanan parazitik myomlar saptanmıştır. Laparoskopik histerektomi veya myomektomi sırasında morselasyon sonrası myom parçalarının peritona ekimi ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Ekim alanı sıklıkla sol rektus abdominis gibi eksizyon portu bölgesinde izlenmesi morselasyona bağlı parazitik myomu yani iatrojenik myomu desteklemektedir. Diğer yaygın implantasyon alanları şunları içerir: omentum, mezenter, bağırsak, karın boşluğu ve periton. Bildirilen iatrojenik parazitik leiomyomların çoğu, ağırlıklı olarak yerçekiminin etkisiyle doku parçalarının karın alt kısmına hareketi ile pelviste izlenir. İatrojenik myomlar değişik çaplarda (aralık, 0,8 ila 30 cm) izlenebilir. Bizim vakamızda, myomektomi abdominal yolla yapılmış olup sonrasındaki histerektomi ise morselator kullanılmadan gerçekleştirilmiştir (10-15). Literatürden farklı olarak nüks abdominal kavitede ya da port yerinde değil phanensteil insizyon hattının sol kenarında cilt altında saptanmıştır. Vakamızda olduğu gibi abdominal histerektomi sonrası birkaç karın içerisinde parazitik myom vakası morselasyon dışında faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hem açık hem laparoskopik cerrahide titiz bir tekniğin kullanımını gereklidir. Uterus düz kas hücre tümörlerinde vasküler yayılım ile açıklanan intravasküler leiomyomatozis, benign metastatik leiomyomatozis ya da pluripotent hücrelerin düz kaz metaplazisi ile de nova oluşum diğer teoriler arasındadır.

Vakamızın cilt altından eksize edilen kitlenin patolojisi olarak gelen hücresel leiomyomlar tüm leiomyomların yüzde 5'inden fazlasını oluşturmamaktadır. Doğru örneklendiğinde ve uygun şekilde sınıflandırıldığında, hücresel ve hiperselüler leiomyomlar, nüks riski olmaksızın iyi huyludur. Bu teşhisi doğru yapmak ve bu tümörü düşük dereceli endometriyal stromal sarkomdan ayırmak için dikkatli değerlendirme önemlidir. Bununla birlikte bazı çalışmalar yanlış sınıflandırma ya da sarkom benzeri bazı moleküler kanıtları olan nadir hücresel leiomyom vakalarının olabileceği ileri sürdüğünden, doku kalıntısı riski nedeniyle uterus koruyucu veya intraperitoneal morselasyon prosedürü uygulanan hastalarda kısa süreli izlem endikedir (16,17).

Biz de vakamızda ilk patolojinin STUMP gelmesi, rekürrens atipik bir lokalizasyonda olması ve patolojinin ilk iki cerrahiden farklı olarak sellüler leiomyom gelmesi üzerine hastamızın yakın takibinin yapılması uygun görülmüştür.

Sonuç olarak klasik leiomyomlar çok sık görülen benign tümörler olmasına rağmen klinik özellikleri, makroskopik görünümü benign görünüm ile uyuşsa da leiomyosarkom olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Yaygın peritoneal leiomyomatozis ve metastaz yapan leiomyom, intravenöz ektrauterin yayılım gösteren büyüme paternleri ise malignite için patognomonik olarak kabul edilmemelidir. Farklı rekürrens ve yayılım paternleri gösterebileceği akılda tutularak hastaları tekrarlayan cerrahiden korumak amacıyla hem açık hem de laparoskopik cerrahide titiz bir tekniğin kullanımını gereklidir.

Referanslar:

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-7.

2. Oliva E, Carcangiu ML, Carinelli SG, et al. Chapter 5: Tumours of the uterine corpus: Mesenchymal tumors. In: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2014. p.136.
3. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed, International Agency for Research on Cancer (IARC), Kurman RJ, Herrington CS, et al (Eds), Lyon 2014.
4. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol.* 2009;113(3):324-326.
5. Ip PP, Cheung AN, Clement PB. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(7):992-1005.
6. Ng JS, Han A, Chew SH, Low J. A clinicopathologic study of uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP). *Ann Acad Med Singapore.* 2010;39(8):625-628
7. Vilos GA, Marks J, Ettler HC, Vilos AG, Prefontaine M, Abu-Rafea B. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(3):288-295.
8. Dall'Asta A, Gizzo S, Musaro A, Quaranta M, Noventa M, Migliavacca C, Sozzi G, et al. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): pathology, follow-up and recurrence. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8136-8142.
9. Kelly HA, Cullen TS. *Myomata of the uterus.* Philadelphia (PA): WB Saunders; 1909. p. 13.
10. Moon HS, Koo JS, Park SH, Park GS, Choi JG, Kim SG. Parasitic leiomyoma in the abdominal wall after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2008;90:1201.e1-2.
11. Sinha R, Hegde A, Mahajan C. Parasitic myoma under the diaphragm. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:1.
12. Takeda A, Mori M, Sakai K, Mitsui T, Nakamura H. Parasitic peritoneal leiomyomatosis diagnosed 6 years after laparoscopic myomectomy with electric tissue morcellation: report of a case and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:770-5.
13. Lu B, Xu J, Pan Z. Iatrogenic parasitic leiomyoma and leiomyomatosis peritonealis disseminata following uterine morcellation. *J Obstet Gynaecol Res* 2016 Aug;42(8):990-9.
14. Cho IA, Baek JC, Park JK, Song DH, Kim WJ, Lee YK, Park JE, Shin JK, Choi WJ, Lee SA, Lee JH, Paik WY. Torsion of a parasitic myoma that developed after abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(1):75-8.
15. Kho KA, Nezhat C. Parasitic Myomas. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):611-615
16. Wilkinson N, Rollason TP. Recent advances in the pathology of smooth muscle tumours of the uterus. *Histopathology* 2001; 39:331.
17. Christacos NC, Quade BJ, Dal Cin P, Morton CC. Uterine leiomyomata with deletions of 1p represent a distinct cytogenetic subgroup associated with unusual histologic features. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45:304.

Presentation ID/Sunum No= 245

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acute Intoxication Cases Followed Up and Treated in the Intensive Care Clinic Retrospective Evaluation

Yildiz Yigit¹, Halit Batirel¹

¹ T.C. Health Sciences University Fatih Sultan Mehmet EAH Anesthesiology and Reanimation Clinic

Goal:

Acute intoxications constitute an important part of the patient population admitted to intensive care units in terms of morbidity and mortality. Mixed drug and prescription drug overdoses can be seen in frequent, potentially fatal poisonings. As a result, it can be encountered in different clinical pictures ranging from mild symptoms to death, and in intensive care admissions. can be seen frequently.

Gereç ve yöntem:

In our study, with the approval of the Ethics Committee, the files of 52 patients who were followed and treated with acute intoxication between January 2015 and January 2021 in the Anesthesia and Reanimation clinic were retrospectively reviewed. and its duration, need and duration of non-invasive mechanical ventilation (NIMV), need and duration of dialysis, drug use before, presence of single or multiple drugs in intoxication, origin (home, service, exitus) were retrospectively scanned. SPSS IBM 22.0 version was used for statistical analysis.

Results:

A total of 52 patients were evaluated. Demographic data of the patients, APACHE 2 score, number of days of hospitalization, presence and number of concomitant diseases, need and duration of mechanical ventilation (MV), need and duration of non-invasive mechanical ventilation (NIMV), need and duration of dialysis, preceded medication. The results of the use of single or multiple drugs in intoxication and the way of leaving the intensive care unit are shown in Table 1. It was observed that the patients mostly used antidepressant (13.7%) and antipsychotics (13.7%) drugs for intoxication. When evaluated in terms of comorbid diseases, the number of suicide attempts, and the presence and absence of the drugs most commonly used for intoxication, there was no difference in NIMV need, while the rate of comorbidity was significantly higher in those who needed MV. (p: 0.019) Table 2

Result:

In our study, it was found that the majority of patients admitted to the ICU with acute poisoning were young female patients and suicidal purposes. **We can confront us with different clinical pictures and we think that intensive care follow-up and treatments are also important**

Keywords: Intoxications, Intensive Care, Retrospective

Resources:

1- Göktaş U, Işık Y, Çekgin B, Soyoral L, Solid İ Retrospective Analysis of Poisoning Cases in our Intensive Care Unit Journal of Anesthesia 2011; 19 (2): 114 - 116

2- Kaydu A, Akıl F, Vehicle E, Yılmaz Ö, Gökçek E, Aksoy Y, Kaçar CK

Acute Intoxications Followed in the Intensive Care Unit: A Retrospective Evaluation Van Tıp Dergisi 24 (4): 232-237, 2017

3-Diagnosis of acute intoxications in critically ill patients: focus on biomarkers - part 1: epidemiology, methodology, and general overview.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Rabensteiner+J&cauthor_id=31735069 2020 Feb; 25 (1): 9-19.

DOI: 10.1080 / 1354750X.2019.1694994. Epub 2019 Nov 26.

Table 1: Demographic data and distribution of information on study parameters

		Min- Max	Avg±SS (median)
Age		18- 86	32,23±12,32
Number of days of hospitalization		1-6	2,56±1,18 (2)
Apache2 (n=51)		0-29	6,06±4,98 (5)
NIMV duration (days)		0-2	0,06±0,31 (0)
MV duration (days)		0-3	0,25±0,74 (0)
Dialysis time		0-1	0,04±0,19 (0)
		n	%
Gender	Male	19	36,5
	Female	33	63,5
Comorbid illness	No	24	46,2
	Yes	28	53,8
Drug use condition	Committed suicide with a single drug	25	48,1
	Committed Multiple drugs suicide with	27	51,9
Suicid attempts	1	40	76,9
	2	6	11,5
	3 and more	6	11,6
Non-invasive need for mechanical ventilation	No	50	96,2
	Yes	2	3,8
Need for mechanical ventilation	No	46	88,5
	Yes	6	11,5
Need for dialysis	No	50	96,2
	Yes	2	3,8
Exit place group (n = 51)	Home	15	29,4
	Service	29	56,9

	Shipment Closed Service	7	13,7
Mortality	Not Ex	51	98,1
	Ex	1	1,9

The ages of the cases vary between 16 and 86, with a mean of 32.23 ± 12.32 . 36.5% is male, and 63.5% is female.

Table 2: Evaluation of the most commonly used drugs for age, concomitant disease and intoxication according to the need for mechanical ventilation

	The need for mechanical ventilation		p
	No	Yes	
	Avg±SS	Avg±SS	
Age			¹ 0,106
	n (%)	n (%)	
Comorbid illness	No	24 (%52,2)	² 0,019
	Yes	22 (%47,8)	*
ANTIDEPRESSANT	No	29 (%63)	² 0,080
	Yes	17 (%37)	0 (%0)
ANTIPSICOTIC	No	35 (%76,1)	² 0,189
	Yes	11 (%23,9)	3 (%50)

¹Student t Test ²Fisher's Exact Test ³Fisher Freeman Halton Test *p<0.05

The incidence of comorbid illness (100%) in patients who needed mechanical ventilation was found to be statistically significantly higher than those with or without mechanical ventilation need (47.8%) (p: 0.019; p < 0.05).

Presentation ID/Sunum No= 251

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Uygulanan İntravenöz Dekstran-40 İnfüzyonunun Cilt Flep Dolaşım Bozukluğu Üzerine Etkisi

Serdar Topaloğlu¹, Hakan Özel², Fatih Mehmet Avşar³, Bülent Cavit Yüksel³, Hüseyin Berkem², Tezcan Akın², Selim Yiğit Yıldız⁴, Süleyman Hengirmen⁵

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Trabzon-Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-Türkiye

⁴Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli-Türkiye

⁵Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-Türkiye

Özet

Amaç: Modifiye radikal mastektomi sonrası dekstran-40 infüzyonunun cilt flep beslenmesi üzerine etkisinin araştırılmasını amaçladık. **Materyal ve Metod:** Modifiye radikal mastektomi uygulanan 52 hastanın rasgele seçilen 27'ine, flep diseksiyonu sonunda dekstran-40 uygulandı ve hastalar prospektif olarak takip edildi. Dekstran-40 uygulanan ve uygulanmayan hastalarda mastektomi sonrası gelişen cilt flep nekrozu insidansı ve nekroz alanı takip edildi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın 5'inde (%9,6) flep nekrozu görüldü. Hipertansiyon ve diabetes mellitus flep nekrozu gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edildi ($p<0,05$). Flep kalınlığı ve gerginliği ile flep nekrozu gelişmesi arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki grup arasında anlamlı farkı bulunmadı ($p>0,05$). Dekstran-40 uygulanan grupta flep beslenme problemi (ekimoz veya nekroz) gelişen 7 hastanın 6'sı greft replasman gereksinimi olmaksızın iyileşti. **Tartışma:** Dekstran-40 tedavisinin flep nekrozu gelişimi üzerine etkisi olmadı. Bununla birlikte, eğer cilt flebinde nekroz geliştirse, nekrotik cilt flebi bölgesi Dekstran-40 tedavisi ile flep nekroz alanı gerileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Flep nekrozu, Dekstran-40

The Effect of Intravenous Dextran-40 Infusion Applied After Modified Radical Mastectomy on Skin Flap Circulatory Failure

Abstract

Objective: To investigate the effect of a dextran 40 infusion after modified radical mastectomy on skin flap circulation. **Material and Method:** Dextran 40 was applied to randomly selected 27 of 52 patients who underwent modified radical mastectomy, and all 52 patients were prospectively followed up. The incidence of skin flap necrosis that developed after mastectomy and the necrotic area were evaluated in patients that received Dextran 40 and the other group that did not receive this infusion. **Results:** Flap necrosis was observed in five (9.6%) of 52 patients included in the study. Hypertension and diabetes

mellitus were considered as risk factors for the development of flap necrosis ($p<0.05$). Flap thickness and tension were not found to be associated with flap necrosis ($p>0.05$). Six of the seven patients who developed flap circulation problems (ecchymosis or necrosis) in the group treated with Dextran 40 recovered without the need for graft replacement. Discussion: Dextran 40 treatment had no effect on the development of flap necrosis. However, if necrosis has developed in the skin flap, the necrotic area may be regressed by Dextran 40 treatment.

Keywords: Breast cancer, Flap necrosis, Dextran 40

Giriş

Modifiye radikal mastektomi (MRM), meme kanserli hastaların tedavisi için geçmişe oranla daha az uygulansa da halen cerrahi tedavi seçeneklerinden biri olmaya devam etmektedir. MRM sonrası görülen komplikasyonlardan bazıları enfeksiyon, seroma, hematoma ve flep nekrozu olarak sayılabilir. Bu komplikasyonlara bağlı olarak hastanede kalış süresinde uzama, adjuvan tedavinin gecikmesi ve kötü kozmetik sonuçlar gibi arzu edilmeyen durumlarla karşılaşmaktadır[1, 2] .

Cilt fleplerinde nekroz gelişmesi meme cerrahisinin sık komplikasyonlarından biridir. Cilt fleplerinin kalınlığı[3] ve cilt fleplerini hazırlamak için seçilen cerrahi yöntemler nekroz gelişimine yol açabilir. MRM sonrası cilt flep nekrozu insidansı bilinenenden daha siktir. Literatürde bu komplikasyon oranları %5-30 arasında görülebildiği ileri sürülmüştür[2, 3].

Bu çalışmada, cilt flep nekrozunun tedavisi veya önlenmesi üzerinde sınırlı olan literatür bilgisinden yola çıkarak, MRM uygulanan hastalarda, kendi geliştirdiğimiz nekroz sınıflandırma metodu kullanılmış ve intravenöz dekstran-40 tedavisinin flep dolaşım bozukluğu üzerine etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Hasta verileri

Bu çalışma prospektif randomize olarak planlandı. Ağustos 1999 ile Mart 2004 tarihleri arasında 52 hastaya meme kanseri nedeniyle MRM yapıldı. Ameliyat edilen hastaların 27'sine dekstran-40 (Reomakrodex, Eczacıbaşı-Baxter, USA) solüsyonu uygulandı (grup A), 25 hasta ek bir tedavi almadan takip edildi (grup B). Bütün hastaların tedavi ile ilgili bilgilendirilmiş onamları, ameliyattan önce yazılı olarak alındı. İnflamatuvar meme kanseri dışındaki bütün meme kanserli hastalara tek taraflı MRM uygulandı. Ameliyattan önce cilt insizyonu cilt kalemliyle çizildi. Her hasta için üst insizyonun klavikula ile olan uzaklığı, alt insizyonun kosta kavsine olan uzaklığı, insizyonun medial sınırının sternumun ortasına olan uzaklığı ve insizyonun lateral sınırının orta aksiler çizgiye olan uzaklığı ayrı ayrı kayıt edildi. Ayrıca tümörün, insizyonun alt sınırına ve üst sınırına olan uzaklıkları da kayıt edildi. Flep diseksiyonları bistüri ile yapıldı. Alt ve üst fleplerin kalınlıkları sekiz farklı noktada ölçüldü. Alt ve üst fleplerin ortalama kalınlıkları her bir hasta için hesaplandı. Ameliyat sonunda hiçbir vakada flep dolaşım bozukluğu izlenmedi ve greft gerekliliği olmadı. Cilt kapatılmadan önce bütün hastalara biri aksillaya diğeri flep altına olmak üzere iki adet kapalı emici dren yerleştirildi. Flep diseksiyonu sonunda, A grubundaki hastalara allerjik reaksiyon kontrolü için 20 cc dekstran-40 test dozunda intravenöz olarak verildi. Allerjik reaksiyon gelişmeyen hastalara 25cc/saat dozda dekstran-40 intravenöz infüzyon şeklinde 3 gün süreyle uygulanmak üzere başlandı. Grup A'da cilt nekrozu gelişen hastalara dekstran-40 infüzyonu 5 güne tamamlandı. Cerrah fleplerin durumunu ve drenaj miktarını her gün değerlendirdi

Flep dolaşımının bilgisayar destekli takibi

Fleplerin görünümü ameliyattan sonraki ikinci, beşinci ve yedinci günlerde hem anterior hem de lateralden dijital kamera (dsqp9cyber shot 4.0 megapixels, Sony Corp., Japan) ile fotoğraflandı (şekil-1)



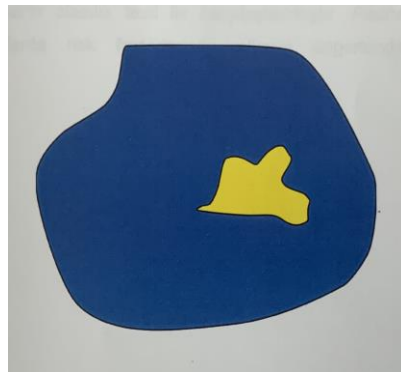
Şekil-1: Flep nekrozu görünümü (Hasta 1)

Ancak flep nekrozu olanlarda iki gün aralarla daha fazla görüntü alındı. Dijital fotoğraf dosyaları bilgisayara aktarıldı ve diseksiyon alanı ile beslenme bozukluğunun olduğu alan software program ile işaretlendi (Corel Draw 10.0, Corel Corp., Canada) (şekil-2).



Şekil-2: Flep diseksiyonu yapılan alan ile beslenme bozukluğu gelişen alanın bilgisayarda işaretlenmiş görüntüsü (Hasta 1)

Hazırlanan görüntüler özel olarak geliştirilmiş software analiz programına yüklendi. Bu program ile nekroz veya ekimozun geliştiği alanın diseksiyon alanına oranı hesaplandı (şekil-3).



Şekil-3: Diseksiyon alanının ve nekroz alanının software analiz programı ile gösterilmesi (Hasta1)

Ayrıca nekroz gelişen alanın derinliği kaydedildi. Gruplar yaşa, kiloya, lenf nodu durumuna ve primer tümörün boyutuna göre karşılaştırıldı. Seroma, flep nekrozu, yara yeri enfeksiyonu, lenfödem, omuz hareket kısıtlılığı görülme oranları kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma grubumuzun hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle değerler median, minimum ve maksimum olarak gösterildi. Çalışmanın her iki kolunda gözlenen değişikliklere dair değerler *Mann-Whitney U* testi ve iki bacaklı *Fischer* olasılık testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın yaşları 39 ile 74 arasında değişmekteydi. Grup A' da yaş ortalaması 54,5, Grup B'de 48,5 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,661$). Grup A'nın body mass index (BMI) ortalaması 25,6 ve Grup B'nin 25.5 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,797$). Maksimum tümör çapı ortalamalarına bakıldığında her iki grupta da eşit ve 3 cm olarak bulundu. Bunlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,792$). Gruplara ait hasta özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1: Hasta ve Tümöre ait özellikler

Değişkenler	Grup A (n=27)	Grup B (n=25)	p değeri
Yaş (yıl) [ortalama (min.-maks.)]	54,5 (39-74)	48,5 (40-71)	0,661
BMI (kg/m ²) [ortalama (min.-maks.)]	25,6 (20,4-43,1)	25,5 (20,1-40,1)	0,797
Maksimum tümör çapı (cm) [ortalama (min.-maks.)]	3 (1-6)	3 (1-5)	0,792
Tümör evresi			
Evre 0	2 (DCIS)	1 (DCIS)	
Evre 1	2	1	
Evre 2a	8	9	
Evre 2b	9	7	
Evre 3a	11	12	
Evre 3b	1	1	
Preoperatif biyopsi			
İğne biyopsisi	3	3	
İnsizyonel biyopsi	12	11	
Eksizyonel biyopsi	14	11	
Tümörün yeri			
Tek kadranda tümör	24	23	
Üst dış kadranda	14	12	
Üst iç kadranda	3	3	
Alt dış kadranda	5	5	
Alt iç kadranda	2	3	
Multisentrik tümör	3	2	

BMI: Body Mass Index, DCIS: Ductal Carcinoma In Situ

Ameliyat sonunda yapılan insizyon-klavikula ve insizyon-kostal ark ölçümlerinin median değeri ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında arttığı görüldü. Hastaların çoğunda alt flep uzunluğu üst flepten daha fazla bulundu. Alt fleplerin kalınlığı üst fleplere göre daha fazla bulundu. İnsizyonun lateral ucu ile orta aksiler çizgi arası mesafe ile insizyonun medial ucu ile sternumun orta hattı arasındaki mesafe ameliyattan etkilenmedi. Peroperatif dönemde cilt fleplerine ait veriler tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2: Hastaların cilt fleplerine ait veriler

Ölçümler	Grup A (n=27)	Grup B (n=25)	p değeri
Flep kalınlıkları (cm)			
Üst flep	0,85 (0,5-1,7)	1 (0,6-1,5)	0,268
Alt flep	1 (0,6-2)	1,3 (0,7-2)	0,102
Cilt kapatıldıktan sonra flep uzunluk artışları (cm)			
Üst flep	1 (0,5-2)	1 (1-2)	0,855
Alt flep	3,5 (2-6)	3 (1,5-4,5)	0,958

Dekstran-40 infüzyonu, ameliyat süresini, kan kaybı miktarını ve drenajlardan gelen drenaj miktarını etkilemedi. Cerrahi komplikasyonların genel insidansı %26,9 (14/52) olarak bulundu. A grubunda cilt flep ekimozu gelişen 7 hastanın 3'ünde cilt nekrozu gelişti. Grup B'de ise 4 hastada ekimoz gelişti ve bunların 2'sinde 1 hafta içinde cilt nekrozu meydana geldi. Dekstran-40 infüzyonu yapılan hastalarda operasyon süresi, kan kaybı miktarı, axiller drenaj ve flep altı drenaj miktarında anlamlı fark tespit edilmedi (sırası ile $p=0,215$, $p=0,817$, $p=0,327$ ve $p=0,278$). Ameliyat sırası ve sonrasındaki değişkenler Tablo 3'te özetlendi.

Tablo 3: Grup A ve grup B'nin ameliyat sırası ve ameliyat sonrası değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Grup A (n=27)	Grup B (n=25)	p değeri
Ameliyat süresi (dk)	162 (120-230)	150 (130-190)	0,215
Kan kaybı (ml)	325 (200-410)	305 (240-400)	0,817
Ameliyat komplikasyonları (n)			
Torokodorsal sinir hasarı	1	-	
Brakial pleksus hasarı	-	1	
Drenaj (ml)			
Aksiler	350 (260-640)	325 (190-600)	0,327
Flep altı	230 (170-450)	200 (190-300)	0,278
Seroma (n)	2	1	
Flep dolaşım problemi (n)	7	4	
Ekimoz	7	4	
Nekroz	4	2	
Enfeksiyon	0	1	

Bu çalışmada nekroz gelişen hastaların tamamı bir veya iki kronik hastalığa (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı) sahipti. Flep nekrozu gelişen 5 hastanın 4'ünde (%80) hipertansiyon (HT) hikayesi bulunurken, flep nekrozu gelişmeyen 47 hastanın sadece 6'sında (%12,8) HT hikayesi mevcuttu ($p<0,005$). Diyabetse mellitus (DM) hikayesi ise 5 hastanın 3'ünde mevcutken (%60) nekroz gelişmeyen 47 hastanın sadece 4'ünde (%8,5) mevcuttu ($p<0,05$). Nekroz gelişen hastalarda maksimum tümör çapı 3 cm veya daha büyük olmasına rağmen komplikasyon gelişmeyen vakalarla karşılaştırıldığında belirgin bir fark bulunmadı. Ameliyat sonunda ölçülen insizyon-kostal ark mesafesinin nekroz gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Flep nekrozu gelişen 5 hastanın 1 tanesi hariç, 4'ünde üst ve alt flep ortalama kalınlıkları, nekroz gelişmeyen hastaların ortalama flep kalınlıklarından daha düşük olduğu izlendi. Nekroz gelişen alanların dağılımı incelendiğinde, cilt nekrozunun özellikle transvers sütür hattına yakın ve her iki flebi etkileyecek şekilde geliştiği saptandı. Grup A'da, cilt flep nekrozu gelişen 2 hastada flep dolaşım bozukluğu cilt grefti yapılmadan düzeldi. Grup A'da bulunan 1 hastanın ve grup B'de bulunan 2 hastanın tedavileri ise debridman ve parsiyel kalınlıkta cilt grefti ile tamamlandı. Grup A'daki hastaların hiçbirinde dekstran-40'a bağlı komplikasyon gelişmedi. Flep nekrozu gelişen hastalara ait detaylı bilgiler Tablo 4'te verildi.

Tablo 4: Flep nekrozu gelişen hastaların özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5
Yaş	74	58	60	40	52
BMI (kg/m ²)	34,5	24,7	30,8	24,6	28,2
Kronik hastalık	HT, DM	HT, DM	HT, KAH	DM	HT
Maksimum tümör çapı (cm)	4	3	4	3	5
Ortalama flep uzunluğu (cm)					
Üst flep	0,5	1	2	1	1,5
Alt flep	5	5	6	3	5
Ortalama flep kalınlığı (cm)					
Üst flep	0,6	0,7	0,6	0,9	1
Alt flep	0,7	0,8	0,8	0,9	1,5
Nekroz derinliği	Tam-kat	Parsiyel	Parsiyel	Tam-kat	Tam-kat
Nekroz/diseksiyon alanı (%)					
2. gün	13,65	11,97	4,25	15,33	14,85
5. gün	6,21	7,11	1,34	15,24	14,83

Tartışma

Meme cerrahisinin sık karşılaşılan komplikasyonlarından birisi olan cilt fleplerinin veya cilt kenarlarının dolaşım bozukluğu ile ilgili risk faktörleri, kontrollü ve kontrollü olmayan hasta gruplarında araştırılmıştır. Cilt flep beslenmesi hastaya ait faktörlerden, tümöre ait özelliklerden ve cerrahi teknikten etkilenebilir. Sigara, diyabet, hipertansiyon, radyoterapi, yaş ve obezite, cilt flep nekrozu gelişmesine etkisi olan, literatürde iyi araştırılmış hastaya ait faktörlerden bazılarıdır [3-5]. Bu çalışmada, sigara içme hikayesi olan sadece bir hasta vardı ve bu hastada da herhangi bir yara yeri komplikasyonu gelişmedi.

Tümörün evresi, patolojisi ve preoperatif kemoterapi ve/veya radyoterapi hikayesi flep nekrozu gelişimini etkileyen tümöre bağlı faktörlerdendir [6, 7]. Lokal ileri evre tümörler genellikle büyük çaplı ve fiks tümörler olup, cilt ülserleri, inflamasyon ve satellite nodüllerle birliktelik gösterebilir. Bu çalışmadaki hastaların 25'i (%48) bu evredeydi ve cilt invazyonu sadece 1 hastada mevcuttu (hasta 5). Bu hastalarda tümör negatif cerrahi sınırlarla eksizyon yapabilmek ve gergin olmayan cilt kapaması yapabilmek için daha geniş cilt flepleri hazırlamak gerekebilir. Bu yüzden düşük evreli hastalarla kıyaslandığında, lokal ileri evre kanserli hastaların cilt flep diseksiyonları, daha geniş ve flep gerginliği daha fazla olması olasıdır. Beklendiği üzere, bu çalışmadaki nekroz gelişen hastaların tümünde insizyon-kostal ark mesafesinde belirgin artış görüldü. Bazı çalışmalarda aksi belirtilse, preoperatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin yara iyileşmesini olumsuz etkilediğini bildiren birçok çalışma mevcuttur [8-10]. Bunlara ilave olarak, preoperatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin, flep nekrozu gelişmesi de dahil yara yeri komplikasyonlarında artışa sebep olabileceği de gösterilmiştir[11]. Bu çalışmada, 6 hasta preoperatif kemoterapi almıştı ve hepsi sorunsuz olarak taburcu edildi.

Cerrahi teknik ve diseksiyon için kullanılan cerrahi aletlerin flep nekrozu gelişimine etkileri farklı perspektiflerden incelenmiştir. Flep diseksiyonu esnasında bistüri ve elektrokoter gibi konvansiyonel yöntemler ile harmonik disektör kullanımı karşılaştırıldığında flep nekrozu gelişiminin harmonik disektörde daha az olduğu görülmüştür [12, 13]. Yapılan prospektif bir çalışmada keskin diseksiyonun flep nekrozu gelişimini artıran bir risk faktörü olduğu bulunmuştur [2]. Bizim çalışmamızda flep diseksiyonları esnasında bistüri kullanıldı. Bistüri kullanımı sırasında termal doku hasarı olmamasına rağmen %9,6 oranında flep nekrozu gelişti. Cilt kapatılırken oluşan gerginlik ve fleplerin kalınlığı da nekroz gelişiminde belirleyici olmaktadır. İdeal flep kalınlığı, cilt ve tela subkutaneayı içermek kaydıyla, 7-8 mm olarak önerilmektedir[14]. Bu çalışmada ortalama flep kalınlığı önerilenden biraz daha kalındı. Fakat nekroz gelişen 5 hastanın 4'ünde flep kalınlıkları grup ortalamasının altında bulundu.

Literatürde flep nekrozu sınıflamasında farklılıklar mevcuttur. *Hoefler* ve arkadaşları flep nekrozunu, özel bir tedavi önermedikleri hafif dereceli ve sınırlı flep nekrozu (<2 cm²) ve cilt grefti önerdikleri, ciddi yara soyulması olarak tanımladıkları, ileri nekroz olarak iki kategoriye ayırmışlardır [15]. Flep nekrozunun daha detaylı sınıflaması *Forouhi* ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[16]. Bu çalışmada yüzeysel soyulma veya <1cm insizyon kenarı nekrozu minör nekroz, cilt greftlemesi gerektirecek derecede tam kat cilt nekrozu ise majör nekroz olarak tanımlanmıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada cilt flep nekrozu hafif (tedavi ihtiyacı olmayan, 8 haftada tam iyileşen), orta (muayene odasında debridman, 8 haftada tam iyileşen) ve ciddi (ameliyahanede debridman, 8 haftada tam iyileşmeyen) olarak sınıflanmıştır[2]. Ancak bu çalışmalarda ve diğer serilerde veriler nekroz alanlarını objektif olarak tanımlamada eksik kalmaktadır. Bizim çalışmamızda ise dijital kamera yardımıyla hastaların flep canlılığı objektif olarak takip edildi. Cilt flepleri üzerinde görülen nekroz alanı, özel geliştirilmiş bilgisayar programı ile ölçüldü ve nekroz alanı genişliği diseksiyon yapılan alanın yüzdesi olarak sunuldu. Bu metod ile nekroz alanın genişliği ile flep nekrozunun şiddeti tanımlandı ve daha önceki sınıflamalara göre daha objektif bir şekilde ortaya konuldu.

Cilt flep nekrozunun tedavisinde cerrahi ve cerrahi dışı yöntemler kullanılabilir. Literatürde hiperbarik oksijen tedavisinin başarılı olduğu vaka bildirimleri olmuş fakat kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar mevcut değildir [17, 18]. Flep nekrozu geliştiğinde önerilen cerrahi tedavi, nekroz gelişen alanın debridmanı ve gerektiğinde cilt grefti uygulanmasıdır[19]. Yapılan bir çalışmada cilt flep nekrozunu önlemek için dimetilsülfoksit (DMSO) topikal olarak uygulanmıştır[20]. Fakat bu çalışmada nekroz alanının hesaplanması ve DMSO'nun toksisitesi ile ilgili bazı kaygılar göze çarpmaktadır. Ayrıca DMSO'nun sık uygulama gereksimi de kullanım zorluğu açısından bir dezavantajdır. Dextran, uzun zamandır serbest flep cerrahisinde standart antitrombotik ajan olarak kullanılmasının yanısıra iskemiye uğramış cilt ve kas fleplerinin dolaşımını düzenlemek amacıyla da kullanılmaktadır[21, 22]. Bunlara ilaveten, farklı dekstran rejimlerinin flep takibindeki etkinlikleri literatürde ifade edilmiştir[23, 24]. Bizim uyguladığımız protokolda dekstran-40 tedavisi ameliyat sırasında başlandı ve nekroz gelişmeyen hastalarda 72 saat süre ile, nekroz gelişen hastalarda ise 5 gün süre ile devam edildi. Dekstran-40 tedavisi ile flep nekroz alanında gerileme izlendi (özellikle kısmi kalınlıktaki flep nekroz alanında). Hastalarımızda dekstran-40'a bağlı alerjik reaksiyon gelişmemiş olsa da dekstran derivelerinin alerjik komponentler içerdiği ve bu komponentlere karşı anafilaktik şok dahil alerjik reaksiyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır[25]. Ek olarak dekstran infüzyonu sonrası gelişen ciddi pulmoner ödem, erişkin solunumsal distres sendromuna (ARDS) ilerleyebileceği akıld tutulmalıdır[26, 27].

Bu çalışmada, dekstran-40 infüzyonunun meme cerrahisi sonrası fleplerde gelişen nekrozun sınırlanması ve gerilemesine yardım edebileceği gösterildi. Ayrıca tariflemiş olduğumuz bilgisayarlı takip yöntemi, meme cerrahisi sonrası gelişen flep nekrozunun sınıflamasında, daha objektif bir değerlendirme yöntemi olarak ortaya konuldu. Mastektomi sonrası flep nekrozu düşük yüzdelerde olsa da görülmeye devam edecek ve ameliyat sırasında başlanacak dekstran-40 infüzyonu ile bu oranın daha da düşürülebileceğine inanıyoruz.

Referanslar

- [1] K.B. Yilmaz, L. Dogan, H. Nalbant, M. Akinci, N. Karaman, C. Ozaslan, H. Kulacoglu, Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients, *Journal of breast cancer*, 14 (2011) 58.
- [2] C.B. Matsen, B. Mehrara, A. Eaton, D. Capko, A. Berg, M. Stempel, K.J. Van Zee, A. Pusic, T.A. King, H.S. Cody, Skin flap necrosis after mastectomy with reconstruction: a prospective study, *Annals of surgical oncology*, 23 (2016) 257-264.
- [3] S.A. Robertson, J.A. Jeevaratnam, A. Agrawal, R.I. Cutress, Mastectomy skin flap necrosis: challenges and solutions, *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 9 (2017) 141.
- [4] M.R. Decker, D.Y. Greenblatt, J. Havlena, L.G. Wilke, C.C. Greenberg, H.B. Neuman, Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery, *Surgery*, 152 (2012) 382-388.

- [5] D.W. Chang, B.-g. Wang, G.L. Robb, G.P. Reece, M.J. Miller, G. Evans, H.N. Langstein, S.S. Kroll, Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction, *Plastic and reconstructive surgery*, 105 (2000) 1640-1648.
- [6] D. Danforth Jr, M.E. Lippman, H. McDonald, J. Bader, E. Egan, M. Lampert, S. Steinberg, S. Swain, Effect of preoperative chemotherapy on mastectomy for locally advanced breast cancer, *The American Surgeon*, 56 (1990) 6-11.
- [7] P.C. Furey, D.C. Macgillivray, C.L. Castiglione, L. Allen, Wound complications in patients receiving adjuvant chemotherapy after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer, *Journal of surgical oncology*, 55 (1994) 194-197.
- [8] H. Ito, T. Ueno, H. Suga, T. Shiraishi, H. Isaka, K. Imi, K. Miyamoto, M. Tada, Y. Ishizaka, S. Imoto, Risk factors for skin flap necrosis in breast cancer patients treated with mastectomy followed by immediate breast reconstruction, *World journal of surgery*, 43 (2019) 846-852.
- [9] S.C. Cohen, H.L. Gabelnick, R.K. Johnson, A. Goldin, Effects of antineoplastic agents on wound healing in mice, *Surgery*, 78 (1975) 238-244.
- [10] E.D. Montague, Experience with altered fractionation in radiation therapy of breast cancer, *Radiology*, 90 (1968) 962-966.
- [11] A. Badr el Din, M. Coibion, C. Guenier, J. Nogaret, I. Lorent, P. Van Houtte, E. Tueni, W. Mattheiem, Local postoperative morbidity following pre-operative irradiation in locally advanced breast cancer, *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 15 (1989) 486-489.
- [12] H. Cheng, J.W. Clymer, N.C. Ferko, L. Patel, I.M. Soleas, C.G. Cameron, P. Hinoul, A systematic review and meta-analysis of Harmonic technology compared with conventional techniques in mastectomy and breast-conserving surgery with lymphadenectomy for breast cancer, *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 8 (2016) 125.
- [13] S. Khan, S. Khan, T. Chawla, G. Murtaza, Harmonic scalpel versus electrocautery dissection in modified radical mastectomy: a randomized controlled trial, *Annals of surgical oncology*, 21 (2014) 808-814.
- [14] R.Z. Torresan, C.C. dos Santos, H. Okamura, M. Alvarenga, Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies, *Annals of Surgical Oncology*, 12 (2005) 1037-1044.
- [15] R. Hoefer Jr, J. DuBois, L. Ostrow, L.F. Silver, Wound complications following modified radical mastectomy: an analysis of perioperative factors, *The Journal of the American Osteopathic Association*, 90 (1990) 47-53.
- [16] P. Forouhi, J. Dixon, R. Leonard, U. Chetty, Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer, *Journal of British Surgery*, 82 (1995) 79-82.
- [17] R. Fredman, I. Wise, T. Friedman, L. Heller, T. Karni, Skin-sparing mastectomy flap ischemia salvage using urgent hyperbaric chamber oxygen therapy: a case report, *Undersea Hyperb Med*, 41 (2014) 145-147.
- [18] J.F. Mermans, S. Tuinder, M.F. von Meyenfeldt, R.R. van der Hulst, Hyperbaric oxygen treatment for skin flap necrosis after a mastectomy: a case study, *Undersea & Hyperbaric Medicine*, 39 (2012) 719.
- [19] M.I. Newman, M.C. Samson, J.F. Tamburrino, K.A. Swartz, Intraoperative laser-assisted indocyanine green angiography for the evaluation of mastectomy flaps in immediate breast reconstruction, *Journal of reconstructive microsurgery*, 26 (2010) 487-492.
- [20] L. Rand-Luby, R.F. Pommier, S.T. Williams, E.A. Woltering, K.A. Small, W.S. Fletcher, Improved outcome of surgical flaps treated with topical dimethylsulfoxide, *Annals of surgery*, 224 (1996) 583.
- [21] A. Glicksman, M. Ferder, P. Casale, J. Posner, R. Kim, B. Strauch, 1457 years of microsurgical experience, *Plastic and reconstructive surgery*, 100 (1997) 355-363.
- [22] M. Steinbauer, A. Harris, K. Messmer, Effects of dextran on microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 272 (1997) H1710-H1716.

- [23] S.F. Wolfort, M.F. Angel, K.R. Knight, L. Amiss, R.F. Morgan, The Beneficial Effect of Dextran on Anastomotic Patency and Flap Survival a Strongly Thrombogenic Model, *Journal of reconstructive microsurgery*, 8 (1992) 375-378.
- [24] C. Riberti, P. Costa, J. Lefevre, J. Chassagne, Clinical experience with the combination of dextran 40, dihydroergotoxine, lidocaine in intravenous perfusion in the prevention of postoperative ischemia of skin flaps, *Minerva chirurgica*, 39 (1984) 819-823.
- [25] J. Paull, A prospective study of dextran-induced anaphylactoid reactions in 5745 patients, *Anaesthesia and intensive care*, 15 (1987) 163-167.
- [26] F. Demirkan, S. Ünal, E. Arslan, M. Çalkoglu, Ö. Kandemir, Severe pulmonary edema related to dextran 40, *Annals of plastic surgery*, 49 (2002) 221-222.
- [27] K.D. Hein, M.E. Wechsler, R.M. Schwartzstein, D.J. Morris, The adult respiratory distress syndrome after dextran infusion as an antithrombotic agent in free TRAM flap breast reconstruction, *Plastic and reconstructive surgery*, 103 (1999) 1706-1708.

Presentation ID/Sunum No= 252

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yoğun Bakım Ünitesinde Peripartum Kardiyomyopati Olgusu

Dr. Metin Kılınç¹ , Dr. Barış Demirci¹ , Dr. İsmet Çopur¹ , Dr. Rıza Hakan Erbay¹

¹Pamukkale Üniversitesi

Özet

Peripartum Kardiyomyopati (PPKM), gebelerde nadir ancak mortalite oranı yüksek bir kalp yetmezliği formudur. Gebeliğin son ayı ile gebelik sonrası beşinci aylar arasında görülebilmektedir. Etiyolojisi açık olmamakla beraber enfeksiyonlar, ileri gebelik yaşı, miyokardit, multiparite ve oksidatif stres gibi faktörler neden olabilir. Çarpıntı, nefes darlığı, pretibial ödem gibi semptomlarla klinik belirti verebilir. Bu olgumuzda daha önce herhangi bir kardiyak hastalık öyküsü olmayan 32 yaşında bir hastanın sezeryan sırasında ortaya çıkan solunum sıkıntısı ve taşikardi gelişmesi sonrasında tanı ve tedavi yönetimi irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gebe, kalp yetmezliği, peripartum kardiyomyopati

Abstract

Peripartum Cardiomyopathy (PPCM) is a rare form of heart failure that has a high mortality rate in pregnant women. It may occur between the last month of pregnancy and in post-partum fifth months. While the condition's etiology is not clear, it may be caused by factors such as infections, late pregnancy age, myocarditis, multiparity, and oxidative stress. It may be presented by symptoms such as palpitation, shortness of breath, pretibial edema. In our case we described our method of diagnosis and treatment in a 32 year old patient with no prior heart disease history presented with respiratory problems and tachycardia following a caesarean section operation.

Keywords: Pregnancy, heart failure, peripartum cardiomyopathy

GİRİŞ

Peripartum kardiyomyopati (PPKMP), etiolojisi tam olarak bilinmeyen, gebeliğin son ayında veya postpartum erken dönemde kalp yetmezliği bulguları ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile seyreden, nadir fakat önemli komplikasyonlarla sonuçlanabilen bir klinik tablodur. İlk kez 1971 yılında Demakis ve ark. (1) tarafından yapılan tanımlamada PPKMP; bilinen kalp yetmezliğine ait belirtilerin olmadığı durumlarda, gebeliğin son ayından doğumdan sonra beş aya kadar gelişen kalp yetmezliği olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya daha sonraki dönemde ekokardiyografi bulguları eklenmiştir (2).

Risk faktörleri arasında, siyah ırktan olmak, multiparite, gebe kadının 30 yaşından büyük olması, çoğul gebelik, preeklampsi, eklampsi, diyabet, hipertansiyon, obezite ve sigara yer almaktadır (3).

Hastalığın etiolojisi açık olmamakla beraber, miyokardit, inflamasyon, immünite ve genetik faktörler başlıca etkenler olarak sayılabilir (4).

PPKMP'nin klinik seyri farklılık gösterebilmektedir. Tam şifa bulan hastalar ile kalp transplantasyonu ihtiyacı doğabilecek kadar geniş bir yelpaze içindedirler (5).

Hastalığın erken tanı ve tedavisi prognozu etkileyen en önemli unsurdur (5,6).

OLGU

İlk gebeliğinden üçüz çocuğu olan öncesinde bilinen ek hastalığı olmayan 32 yaşında 39 haftalık gebe hasta planlı üçüncü sezeryanına alındı. Önceki sezeryan girişimlerinde herhangi bir komplikasyon yaşanmamış. Hasta spinal anestezi ile operasyona alındı. Bebek sağlıklı doğdu. Operasyon öncesi herhangi bir rahatsızlığı olmayan hastada, intraoperatif dönemde solunum sıkıntısı ve taşikardisi oldu. Operasyon sonrası postoperatif derlenme ünitesine alınan hastada pembe köpüklü balgam saptandı. 4L/dk oksijen ile nazal maskedekeyken alınan arteriyel kan gazı (AKG) değerleri PH: 7.35, PO₂: 52.9, PCO₂:38.2, HCO₃:20.9, O₂c: 90,1. Hastada pulmoner emboli, amniotik sıvı embolisi ve pulmoner ödem ön tanıları ile yoğun bakıma alındı.

Yoğun bakımda hastanın fizik muayenesinde: genel durumu orta, bilinci açık, koopere, kan basıncı: 88/33mm Hg, nabız: 130/dk, solunum sayısı 28/dk idi. Her iki akciğer dinlemekle yaygın ralleri vardı ve bilateral pretibial ödemi tespit edildi.

Bu nedenle diüretik tedavisi başlandı. Hastaya sağ santral juguler venöz kateter ve arter kanülasyonu açıldı. Postoperatif değerleri için labaratuvara gönderilen kan örnekleri Tablo 1 de gösterilmiştir. AKG tablosu ve taşipne nedeniyle non invazif mekanik ventilasyon (NIMV) başlandı. Hipotansiyon nedeniyle 0,1mcg/kg/dk dozunda noradrenalin başlandı. Aralıklı doz artırımına yanıt alınamamasından dolayı 5mcg/kg/dk dozunda dobutamin ilave edildi. Hemodinami stabil olduğunda hızla radyolojik tetkikler yapıldı.

BT anjiyografide; sol kalp boşlukları normalden geniştir. Çıkan aort çapı 25 mm idi. Pulmoner trunkus çapı 28 mm ile normalin üst sınırındaydı. Her iki ana pulmoner arter, lobar ve segmental dallarda emboli ile uyumlu dolum defekti saptanmadı. Perikardiyal ve plevral efüzyon ya da kalınlaşma izlenmedi. Akciğer parankim penceresi ile değerlendirildiğinde; trakea ve her iki ana bronş açıktı. Her iki akciğerde tüm loblarda dependan kesimlerde daha belirgin buzlu cam, konsolidasyon alanları, eşlik eden interlobüler septal kalınlaşmalar ve ılımlı peribronşial kalınlık artışları izlendi. Görünümler pulmoner ödem ya da pulmoner hemoraji ile uyumlu olabilir şeklinde değerlendirildi.

Posteroanterior akciğer grafisinde; bronkovasküler yapılar da belirginleşme, parankim doğal ve kardiyotorasik indeks kalp lehine arttığı saptandı.

Tablo 1: Hastanın yoğun bakıma kabulünde ve çıkışındaki laboratuvar değerleri

Tetkik	G eliş	Çı kış
Glukoz (mg/dL)	9 9	8 5
Üre (mg/dL)	1 2	2 5
BUN (mg/dL)	6	1 2
Kreatinin (mg/dL)	0. 54	0. 74
AST (IU/L)	2 3	2 5
ALT (IU/L)	8	1

		7
Na (mmol/L)	1 34	1 41
K (mmol/L)	4. 06	4. 18
Ca (mg/dL)	8. 99	8. 85
Mg (mg/dL)	1. 65	1. 93
CRP (mg/dL)	0. 96	8
PH	7. 35	7. 38
PaO ₂ (mmHg)	5 2.9	1 45.3
PaCO ₂ (mmHg)	3 8.2	4 5.7
O ₂ c	9 0.1	9 7
HCO ₃	2 0.9	2 5.8
Baz açığı	- 4.1	- 0.1
TSH (mU/L)	2. 31	
Serbest T3 (ng/L)	2. 03	
Serbest T4 (ng/L)	0. 91	
D-Dimer	1 035	
NT PRO-BNP (Pro-Brain Natriuretic Peptide) (ng/L)	7 757	2 85

BUN: Blood urea nitrogen, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, CRP; C-reaktif protein, HCO₃: Bikarbonat, Beb; Baz açığı

EKG'sinde sinüs taşikardisi olan, inotrop ve vazopressör tedavi alan hasta; kardiyak yetmezlik ön tanısıyla kardiyolojiye konsülte edildi. Kardiyolojik değerlendirmede; ekoda ejeksiyon fraksiyonu (EF): %25-30, global hipokinetik ve sol ventrikül dilate görünümde idi. Hafif orta derecede mitral yetmezlik mevcut olup sağ yapılar olağandı. Kardiyoloji peripartum kardiyomyopati tanısı düşünerek yakın hemodinami takibi ve balansının -1000 mL/gün tutulması önerilerinde bulundu. Akciğerlerde yaygın raller ve pretibial ödem olması nedeniyle kardiyak ön yükü azaltmak için balansı -1000 mL/gün olacak şekilde tedaviye diüretik eklendi.

Hastanın kan kültürleri alınarak enfeksiyon hastalıklarına konsülte edildi. Yakın takip önerileri oldu.

Göğüs hastalıkları konsültasyonunda; emboli saptanmadı, düşük molekül ağırlıklı heparin ve sefuroksim aksetil tedavisi önerildi.

İnotrop ve vazopressör tedavisi azaltılmayan hasta intraaortik balon pompası, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu açısından kalp damar cerrahisine danışıldı. Oryante koopere ve komplikasyonsuz olarak inotrop desteği altında hemodinamik stabilite sağlanması nedeniyle kalp damar cerrahi tarafından takip önerildi.

Hastadan alınan arteriyel kan gazı örneklerindeki parsiyel oksijen değerleri ve saturasyonların düzelmesi üzerine, hastanın non invaziv tedavisi ikinci gününde kesildi.

Takibinin üçüncü gününde ateşleri yükselen hasta enfeksiyon hastalıkları önerisi ile ertapenem başlandı.

Hastanın inotrop ve vazopressör desteği kademeli olarak üçüncü günde azaltılmaya başlandı, yedinci günde tamamen kesildi ve tedavisine anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), beta bloker eklendi.

Hastanın beşinci gün yapılan portable ekosunda; EF: %35 global hipokinetik, hafif mitral yetmezlik, vena kava inferior %50 den fazla kollabe olduğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzelmeye eğiliminde olduğu izlendi.

Sezeryan sonrası sağlıklı doğan bebek iki gün pediatri servisinde izlendikten sonra şifa ile taburcu oldu.

Yoğun bakım ünitesinde dokuz gün izlenen hasta kardiyoloji servisine devredildi. Kardiyoloji servisinde iki gün takip edilen hastanın yapılan son ekosunda; EF: %60, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül grade 1 diyastolik disfonksiyon saptandı. Hasta şifa ile eve taburcu edildi.

TARTIŞMA

PPKMP tanısında Demakis kriterleri ve ekokardiyografi bulguları kullanılır. Demakis ve ark. 1971'de tanımladığı kriterlere göre gebeliğin son ayı ile postpartum ilk beş ay içinde bilinen kardiyak olay öyküsü veya etiyolojik herhangi bir sebep olmamasına rağmen hastada kalp yetmezliği bulgularının gelişmesi tanıyı koydurur. Ekokardiyografi kriterleri ise EF'nin %45'ten az olması, diyastol sonu sol ventrikül çapının 2,72 cm/m²'den büyük olması ve M-mode fraksiyonel kasılmanın %30'dan az olmasıdır (7). Preoperatif herhangi bir kardiyovasküler hastalık öyküsü yok ve ameliyathanede preoperatif vital değerleri normal sınırlarda iken İntraoperatif dönemde aniden ortaya çıkan nefes darlığı, taşikardi saptandı. Sonrasında yoğun bakımda hasta başında yapılan ekokardiyografik incelemede; EF: %25-30, global hipokinetik ve sol ventrikül dilate görünümdeydi. Hafif-orta derecede mitral yetmezlik mevcuttu. Sağ yapılar olağandı. Hastamızdaki bulgular, PPKMP tanısında kullanılan Demakis kriterlerine uyumluydu.

PPKMP'li hastalarda, nefes darlığı (%90), halsizlik, çarpıntı (%62), ödem (%60) en sık başvuru şikayetleridir (8). Hastamız gebeliğin son ayında yaşadığı halsizlik, nefes darlığı ve ödem şikayetlerini, üçüz olan ilk gebeliğindeki olağan sürecine bağlı semptomlar olduğunu düşünüp önemsememiştir.

PPKMP'li hastalarda, non-spesifik ST-T değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi, atrial taşiaritmiler, ileti bozuklukları, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon saptanabilir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncın artması sonucu serum NT PRO-BNP düzeyleri yükselmiştir (6, 9, 10). Hastamızda da çekilen EKG de sinüs taşikardisi görüldü. NT PRO- BNP düzeyi 7725ng/L idi, BT anjiografide sol kalp boşlukları genişti.

Ön tanıda düşünülen pulmoner emboli için labaratuvar değerlerinden D-Dimer yüksekliği saptanırken çekilen BT anjiografide; her iki ana pulmoner arter, lobar ve segmental dallarda emboli ile uyumlu dolmuş defekti görülmemesi nedeniyle pulmoner emboli tanısından uzaklaşıldı.

Akut pulmoner ödem, hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Akciğerlerin alveolar boşluklarında aşırı sıvı birikimi, gaz değişimini engeller ve hipoksemiye neden olabilir. Hastalar genellikle nefes darlığı, göğüs ağrısı, nemli cilt, şiddetli vakalarda kanlı veya pembe köpüklü balgam şikayetleri ile başvururlar

(11). Hastamızda nefes darlığı şikayeti, dinlemekle akciğerlerde yaygın raller, bilateral pretibial ödem ve pembe köpüklü balgam vardı. Labartuvar değerlerinde NT PRO-BNP yüksekliği mevcuttu. BT anjiyografide; pulmoner ödem ya da pulmoner hemoraji ile uyumlu idi. Klinik ve labaratuvar değerleriyle birlikte kardiyak yetmezliğe bağlı pulmoner ödem düşünüldü. Hastaya diüretik tedavisi ile kardiyak ön yükü ve akciğer volüm yükü azaltılması hedeflendi.

PPKMP tedavisi; diüretik, ACEİ, beta bloker ve vazodilatör ilaçlardan oluşan standart kalp yetersizliği tedavisi içermektedir. Loop diüretiklerinin yetersiz kaldığı ya da bunlara direnç gelişmesi durumunda aldosteron antagonistleri ve tiazid diüretikleri ile kombinasyon yapılabilir. Maternal asidoz gelişmesi durumunda tedaviye asetilozamid eklenmelidir (12,13). Hastamız akciğer sesleri dinlemekle yaygın ralleri olması, yapılan eko sonucunda PPKMP tanısı ile sol ventrikül dilatasyonu, pretibal ödemi ve BT anjiyografide pulmoner ödem lehine değerlendirilmesi nedeniyle diüretik tedavisi başlandı. İnotrop ve vazopressör desteği kesildikten sonra ACEİ inhibitörü ve beta bloker tedaviye eklendi.

Amniyotik sıvı embolisi; fetal dokunun, annenin pulmoner dolaşımına geçişiyle tetiklenen anafilaktik reaksiyonlarla bulgu gösterebilir. Sıklıkla doğumdan sonraki ilk 24 saatte görülür ve akut hipoksemik solunum yetersizliği veya epileptik nöbetler ile ortaya çıkar. Kesin tanı kriterleri hala belirlenmemiştir. Fakat klinik özellikler akut akciğer hasarı, koagülopati, şok, sağ ve sol kalp yetmezliği, nöbetler şekilde ciddi niteliktedir. %85 'e varan mortaliteye neden olduğu tahmin edilmektedir (14). Ön tanıda düşünülen amniyotik sıvı embolisinden; hastamızda yapılan ekoda sağ ventrikül değerleri normal sınırlarda olması, hastanın şuurunun açık, herhangi bir nörolojik semptomun olmaması, dissemine intravasküler koagülopati görülmemesi, hızlı ve progressif bir tablo ile sonuçlanmaması nedeniyle uzaklaşıldı.

SONUÇ

PPKMP nadir görülmekle beraber anne ve bebek için morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu nedenle erken tanı çok önemlidir. Gebeliğin son dönemindeki fizyolojik değişiklikler PPKMP semptomlarına benzerdir ve tanıyı güçleştirebilir. Gebeliğin son bir ayında ve postpartum ilk beş ay içerisinde nefes darlığı, ödem, çarpıntı şikayetleri olan hastalarda PPKMP tanısı akılda bulundurulması ve erken tanı için daha detaylı araştırmalar yapılması kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 964–8.
2. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69: 1458–66.
3. Modi KA, Illum S, Jariatul K, Caldito G, Reddy PC. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States, *Am J Obstet Gynecol* 2009;201: 171.e1–5.
4. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 173–9.
5. Kaaja R. Peripartum cardiomyopathy. *Minerva Cardioangiol* 2006; 543: 331–6.
6. Person GD, Veille JC, Rahimtoola S. et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart,Lung and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Instutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283: 1183-8.
7. Dinic V, Marković D, Savic N, Kutlesic M, Jankovic RJ. Peripartum Cardiomyopathy in Intensive Care Unit. *Front Med (Lausanne)* 2016;3: 18.
8. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, DeCara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography iIn peripartum cardiomyopathy. *Obst Gynecol* 2005;105: 1303–8.
9. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart

Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 767–78.

10. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 441– 6.

11. M.A. Iqbal, M. Gupta, Cardiogenic Pulmonary Edema. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2019.

12. Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European society of cardiology. Expert consensus document on the management of the cardiovascular disease during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–81.

13. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy. *Minerva Cardioangiol* 2003;51: 41–8.

14. Neligan JP, Laffey JG. Clinical review: Special populations- critical illness and pregnancy. *Crit Care* 2011;15: 227.

Presentation ID/Sunum No= 258

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Mide Kanserli Hastalarda HSP90 Proteini Ekspresyonunun Klinikopatolojik Kriterlerle ve Genel Sağ Kalımla İlişkinin Araştırılması

Dr. Cemil Yüksel¹, Dr. Salih Burak Gündoğdu², Dr. Ayşe Yılmaz Çiftçi³, Ph.d. Cand. Batuhan Bakırarar⁴, Prof.Dr. Mesut Tez⁵, Prof.Dr. Barış Doğu Yıldız⁵

¹*Clinic of Surgical Oncology, Health Science University Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

²*Clinic of Gastrointestinal Surgery, Health Science University Ankara City Hospital, Ankara, Turkey*

³*Ankara University, School of Medicine, Department Biostatistics*

⁴*Clinic of Pathology, Health Science University Ankara City Hospital, Ankara, Turkey*

⁵*Clinic of General Surgery, Health Science University Ankara City Hospital, Ankara, Turkey*

⁵*Clinic of General Surgery, Health Science University Ankara City Hospital, Ankara, Turkey*

Özet

Giriş: Mide kanseri, morbidite ve mortalitesi yüksek, oldukça yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Primer tedavisi cerrahidir. Son zamanlarda mide kanserinde biyolojik parametreler ve genetiği içeren çalışmalar ortaya çıkmaktadır ancak birçok kör nokta vardır. Çalışmamız rezektabl mide kanserli hastalarda ısı şoku protein(HSP90) ekspresyonunun klinikopatolojik ve prognostik önemini araştırmayı amaçlamaktadır. Metod: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi kliniğinde yürütülen bir retrospektif klinik çalışmadır. Çalışmamız, 2011-2014 yılları arasında mide kanseri nedeniyle küratif cerrahi geçiren 54 hastayı içermektedir. Sonuçlar: Formalin ve parafin içinde sabitlenmiş patolojik örnekler HSP90 boyası ile yeniden incelendi ve HSP90 ekspresyonu değerlendirildi. Sadece 39 (% 72,2) hastada HSP90 ekspresyonunun olduğu görüldü. Bunların 17'si (% 31,5) hafif, 13'ü (% 24,1) orta, 9'u (% 10,5) şiddetli ekspresyona sahipti. Tartışma: Literatürde mide kanserinde HSP90 ekspresyonunun prognostik bir faktör olduğunu belirten çalışmalar varken yine bazı çalışmalar ilişkili olmadığını belirtmektedir. Metastatik tümörleri dahil etmememiz, sadece kendi hastalarımızı içermesi, az hasta sayısı, tek patolojik katılımlı nedeniyle çalışmamızın bir takım eksiklikleri var. Bu, popülasyonumuzda bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Mide kanserinde olası yeni tedavileri belirleme çabasıyla bu özel ilişkiyi tasvir etmek için daha fazla çalışma yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Gastrektomi; Isı-Şok Proteini; Gastrik neoplazmalar; Sağkalım.

Relationship Between HSP90 Protein Expression and Overall Survival and Clinicopathological Outcomes in Gastric Cancer Patients

Abstract

Background: Gastric cancer is a highly prevalent public health problem with high morbidity and mortality. It's primary treatment is surgery. Recently studies involving biological parameters and genetics in gastric cancer are emerging but with many blind spots. Our study aims to investigate the clinicopathological and prognostic significance of heat shock proteins (HSP90) expression in patients with resectable gastric cancer. **Methods:** One center retrospective clinical study conducted at general surgery clinic at in a local training and research hospital. Our study involves 54 patients who had curative surgery for gastric cancer between 2011 and 2014. **Results:** Pathological specimens fixed in formaline and parafin were re-evaluated with HSP90 stain and expression of HSP90 was evaluated. It was seen that only 39 (72.2%) patients had HSP90 expression. Seventeen (31.5%) of these had mild, 13 (24.1%) had moderate, 9 (10.5%) severe expression. **Conclusion:** There are various reports in literature about HSP90 expression in gastric cancer which state that it is a prognosticator while some studies say it is not. There are a number of shortcomings of our study as we did not include metastatic tumors, study involves only our patients, low number of patients, single pathologist involvement. This is the first study done in our population on this subject. Further studies could be done to delineate this particular relationship in an effort to possibly identify novel treatments in gastric cancer.

Keywords: Gastrectomy; Heat-Shock Proteins; Gastric neoplasms; Survival.

Giriş

Mide kanseri tüm dünyada görülen kanserler arasında görülme sıklığı açısından 4. sırada yer alırken; mortalite açısından da 2. sırada yer almaktadır (1). Mide kanseri kötü prognoza sahiptir ve hastaların uzun dönem yaşam oranları genellikle düşüktür. Etkin cerrahi tedavilerin ardından bile hastalarda beş yıllık sağkalım yaklaşık %35 civarındadır ve seçilmiş bazı hasta gruplarında adjuvan tedaviyi takiben bu oran %40'lara ulaşmaktadır. Şaperonlar ya da ısı şoku proteinleri (heat-shock proteins; Hsp) ilk kez 1962 yılında tanımlanmıştır ve hücrelerin yüksek ısıya (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimi artan protein grubudur (2). Isı faktörünün yanı sıra etanol, arsenik, enfeksiyon, inflamasyon, toksin, açlık, hipoksi, dehidratasyon ve kanser gibi birçok faktör de HSP'lerin artışına neden olabilir. Bu sebeple bu proteinlere stres proteinleri de denmektedir ve strese vücudun verdiği cevabın bir bileşenidir. Normal fizyolojik koşullarda bu proteinlerin görevi; proteinlerin çökmesini önlemek, yeni sentezlenen proteinlerin üçüncül yapılarını kazanmasını sağlamak, yanlış katlanmış ve çökmüş proteinleri birbirinden ayırmak ve doğru katlanmasını sağlamak, ribozomdan görev alacağı yerlere taşımaktır (3). Birçok HSP türü olup hücrede farklı yerleşim bölgelerinde bulunurlar (Tablo 1). Isı şok proteinleri, kanser hücrelerinde aşırı miktarda eksprese edilir ve kanser gelişimini artırıcı etkilere sahiptir. Bu etkiler; anti kanser mekanizmaların baskılanması ve metastatik genlerin ekspresyonlarının hızlandırılması şeklindedir. Bunun yanında, ısı şok proteinlerinin artışı tedaviye karşı direnç oluşmasına neden olmaktadır (4). Mide kanserinde bu etkilerden sorumlu ısı şok proteini Hsp90'dır. Bu nedenle mide kanser tedavisinin geliştirilmesinde dikkat çeken bir hedef protein olmuştur ve bu sayede kanser tedavisinde umut vaat etmektedir. Son dönemlerde HSP'ler bloke edilerek kanser tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır. Bu etkisi de HSP90'nın ATPaz bölgesi hedeflenerek gerçekleştirilir (5). Malign hücrelerdeki HSP90'nın inhibisyonu sonrası; otonom büyümeye neden olan ve tümöral hücrelerin korunmasında görevli olan proteinlerin yıkımı gerçekleşir. Bunlarla beraber HSP'ler aşı oluşturulmak amacıyla kullanılabilirler. Hsp90'nın popülasyonumuzdaki mide kanseri olan olgularda ekspresyonu bilinmemektedir. Çalışmamızdaki amacımız rezektabil mide kanseri hastalarında HSP90 ekspresyonunun klinikopatolojik ve prognostik önemi araştırmaktır. Bununla birlikte tedavi açısından yeni yaklaşımlar ortaya konulabilecektir.

Tablo 1. HSP'ler ve yerleşim yerleri

TİP	YERLEŞİM YERİ	GÖREV
HSP 27	SİTOPLAZMA	Protein agregasyonunun engellenmesi, hücre büyümesi, farklılaşması
HSP 60	SİTOPLAZMA	Mitokondri protein agregasyonunun engellenmesi, protein katlanması
HSP 70	SİTOPLAZMA	Protein agregasyonunun engellenmesi, protein katlanması
HSP 75	MİTOKONDİRİ	Bilinmiyor
HSP 94	ENDOPLAZMİK RETİKULUM	Protein kalite kontrolü
HSP 90	SİTOPLAZMA	Protein agregasyonunun engellenmesi, protein stabilizasyonu ve transferi

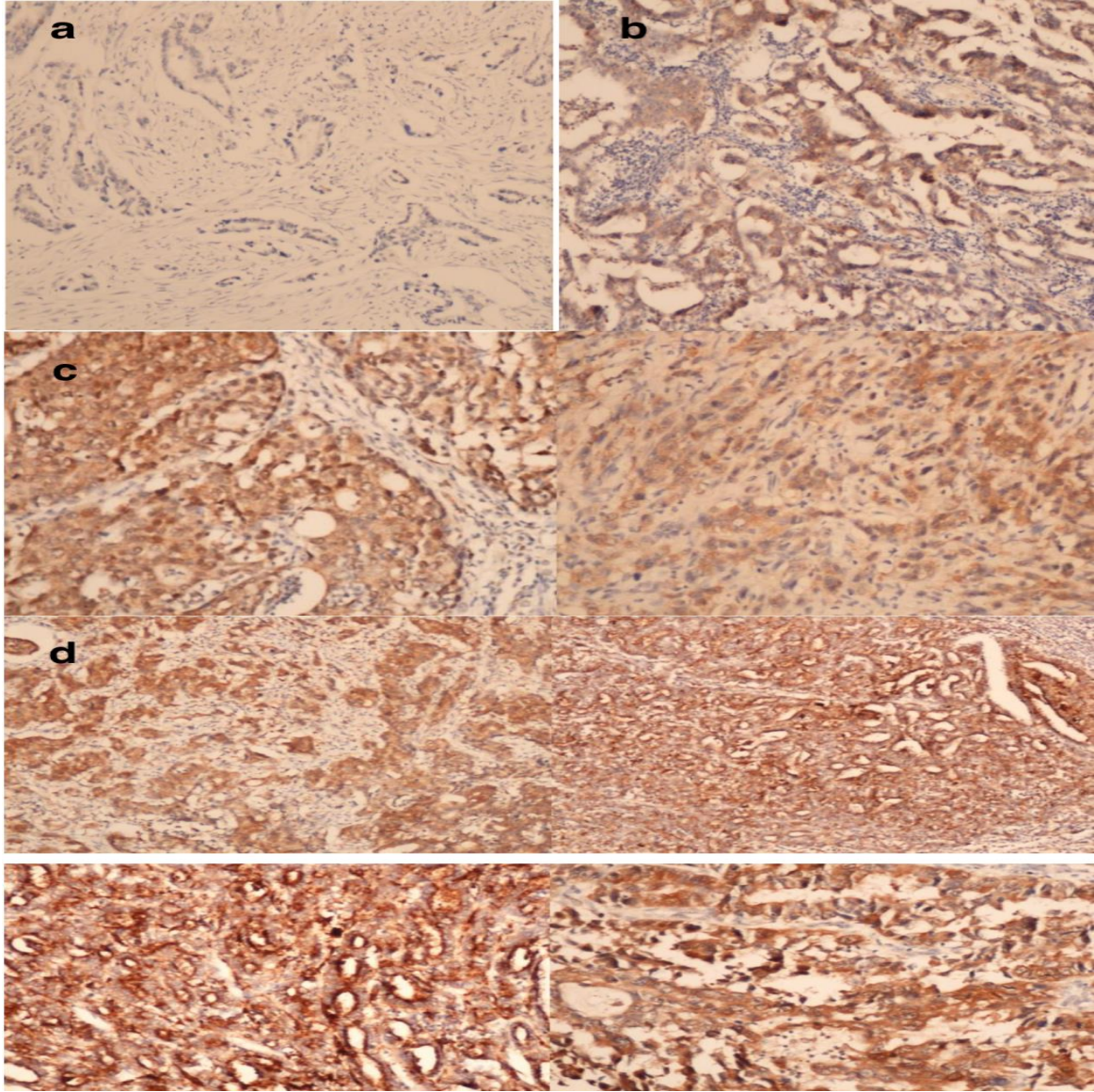
Materyal-Method

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yürütüldü. Çalışma öncesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Kuruluna başvurularak 622/2015 karar numaralı bilimsel ve etik onay alındı. Çalışmamızda 2011-2014 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Mide kanseri nedeniyle küratif cerrahi yapılan 54 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; tanı almış primer mide kanserli ve küratif cerrahi yapılan hastalardır. Evre 4, unrezektable, neoadjuvan tedavi almış, acil şartlarda opere edilen(perforasyon, kanama vs..) ve metastatik hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların seçimi yapıldıktan sonra Patoloji Anabilim Dalı arşivinde saklanmakta olan tümöre ait parafin bloklar bulunup bunlardan kesit alınmış dokular seçildi. Ardından immünohistokimyasal boyamalar yapıldı.

İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilen parafin bloklardan 3 mikron kalınlıkta kesitler alınarak Leica marka Bond cihazında (New Castle, UK) immünohistokimyasal boyama yapıldı. Kesitler deparafinizasyon sonrası EDTA bazlı solüsyonda ("Bond Epitope Retrieval Solution 2, New Castle, UK) 20 dakika kaynatıldı. 'Bond Polymer Refine Detection kit' kullanılarak peroksidaz bloklama (10 dakika) gerçekleştirildi. HSP90 antikoru (HSP90, mouse polyclonal antibody, Ab13492, clone: AC88 Abcam, Cambridge, UK) ile 1:100 dilüsyonda 20 dakika inkübe edildi. Postprimerde 10 dakika, polimerde 10 dk, DAB-kromojende 10 dakika, zemin boyaması için Hematoksilende 5 dakika inkübe edildi. Lamlar her aşamadan sonra yıkandı. Alkolle kurutulduktan sonra 2 dakika ksilende bekletildikten sonra entellanla kapatıldı. Testis dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı. Tümör hücreleri %5'ten fazla boyandığı zaman; spesmenin HSP90 ekspresyonunun pozitif olduğu kabul edildi. Bu kriter HSP90 ekspresyonunun olup olmadığını göstermek amacı ile kullanıldı. (Resim 1) Bununla birlikte HSP90 ekspresyonunun yoğunluğu da 3 skalaya ayrıldı. Yoğunluğuna göre; (+) hafif(resim 1), (++) orta(resim 2), (+++) şiddetli(resim 3) olarak kabul edildi (6). Tüm immünohistokimyasal boyalı kesitler tek patoloj tarafından incelendi.

Resim 1. a.100 büyük büyütme alanında HSP90 ekspresyonu olmayan tümör hücreleri b. 100 büyük büyütme oranında hafif derece HSP90 ekspresyonu olan tümör hücreleri c. 100 büyük büyütme oranında orta derece HSP90 ekspresyonu olan tümör hücreleri d. 100 büyük büyütme oranında şiddetli derece HSP90 ekspresyonu olan tümör hücreleri



İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanılmıştır. Nitel değişkenler üzerinde sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapılmıştır ve gruplar arasındaki anlamlı farklar log-rank testi kullanılarak belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Sonuçlar

54 hastaya mide kanseri sebebiyle gastrektomi ve D2 diseksiyon yapıldı. Hastaların 29'u (%53,7) erkek ve 25'u (%46,3) kadındı. Hastaların yaşına ait ortalama±standart sapma ve median (minimum-maksimum) değerleri 60.8±11.38 ve 60.00 (33.00-89.00) bulunmuştur Medyan yaşam süresi 29.5(3-57) aydır. Hastaların 7'si (%13) Evre 1, 11'i (%20.3) Evre 2, 36'sı (%66.7) Evre3 idi. Tümörün yerleşim yeri olarak 13'ü kardiya, 17'si korpus ve 26'sı ise antrum-pilor lokalizasyonundaydı. Hastaların hiçbirisi preoperatif neoadjuvan tedavi almamıştır. Çalışmaya alınan hastaların tamamının tanısı adenokarsinomdur. Hastaların 36'sında lenfovasküler invazyon varken 17'sinde yoktur. 1 hastanın lenfovasküler invazyonu belirtilmemiştir. İncelenen spesmenlerin 14'ünde (%25.9) lenf nodu metastazı yokken 40'inde (%74.1) lenf nodu metastazı mevcuttur.

T evresi değerlendirildiğinde hastaların 6'sı (%11.1) T1, 4'ü (%7.4) T2 ve 44'ü (%81.5) T3'tü. Hastalarımızın hiçbirinde uzak metastaz yoktu. Operasyon tipleri incelendiğinde hastaların 22'sine (%40.7) total gastrektomi, 32'sine (%59.3) subtotal gastrektomi yapılmıştır. Postoperatif takiplerde hastaların 3'ünde (%5.6) nüks gelişirken; 51'inde (%94.4) takipte nüks gelişmemiştir. Aynı şekilde 17'sinde (%31.5) takipte metastaz gelişirken; 37'sinde (%68.5) takipte metastaz gelişmemiştir. Hastaların postoperatif takiplerinde 23'ü ex olurken, 31'i hayattadır. Tanımlayıcı değişkenler tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Tanımlayıcılar

Değişkenler		
Yaş	Ort.±SS	61,80±11,54
	Medyan (Min.-Maks.)	61,00 (33,00-89,00)
Tümör Büyüklüğü(cm)	Ort.±SS	7,24±4,26
	Medyan (Min.-Maks.)	6,00 (2,00-25,00)
Total Lenf Sayısı	Ort.±SS	25,36±14,68
	Medyan (Min.-Maks.)	25,00 (2,00-68,00)
Lenf Nodu Boyutu	Ort.±SS	1,57±0,72
	Medyan (Min.-Maks.)	1,50 (0,60-4,50)
Süre(ay)	Ort.±SS	30,64±21,94
	Medyan (Min.-Maks.)	23,00 (3,00-90,00)
Cinsiyet	Erkek	29 (53,7)
	Kadın	25 (46,3)
Lenfovasküler İnvazyon	Var	36 (66,7)
	Yok	17 (31,5)
T Evre	1	6 (11,1)
	2	4 (7,4)
	3	44 (81,5)
N Evre	N0	15 (27,7)
	N1	15 (27,7)
	N2	6 (11,1)
	N3	18 (33,5)
Evre	1	7 (13,0)

	2	11 (20,4)
	3	36 (66,6)
HSP ekspresyonu	Yok	15 (27,8)
	Var	39 (72,2)
Takip Nüks	Var	3 (5,6)
	Yok	51 (94,4)
Takip Metastaz	Var	17 (31,5)
	Yok	37 (68,5)
HSP ekspresyon yoğunluğu	Hafif	17(43,5)
	Orta	13(33,3)
	Şiddetli	9(23,2)

Toplam 54 hastamızın 39’unda (%72.2) HSP90 ekspresyonu varken, 15’inde (%27.8) HSP90 ekspresyonu görülmemiştir. HSP90 ekspresyonları yoğunluğa göre sınıflandırıldığında ise HSP90 ekspresyonu görülen 39 hastanın 17’si (%31.5) hafif, 13’ü (%24.1) orta, 9’u (%10.5) şiddetli derece ekspresyon göstermiştir. Hastalarımızda demografik, histopatolojik ve klinikopatolojik özelliklerle HSP90 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde; HSP90 ekspresyonunun ve ekspresyon yoğunluğunun hastanın cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon, T evresi, tümör büyüklüğü, lenf nodu durumu, evre, takipte nüks ve takipte metastaz arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). RDW’nin inflamasyonla ilişkili ve malignitede artması sebebiyle HSP90 ile ilişkisine bakıldı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,522$). Hipoalbumineminin kötü prognostik faktör ve nutrisyon belirteci olması sebebiyle HSP ile ilişkisine bakıldı ancak HSP ekspresyonu ile anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,736$). Yüksek tümör belirteçlerinin kötü prognostik etkisi sebebiyle HSP ile ilişkisi değerlendirildiğinde de istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,724/0,108$). Sağkalım süresi HSP ekspresyonu olmayanlarda ortalama 39,60 ay iken olanlarda 27,59 ay olup ekspresyon olanlarda daha düşük sağkalım süreleri mevcuttur ancak istatistiksel olarak p değeri 0,052 ile anlamlıya yakın bir sonuç çıkmıştır. (Tablo 3-4)

Tablo 3. HSP ile nitel değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler		HSP				p değeri
		Yok		Var		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	7	46,7	22	56,4	0,758 ^a
	Kadın	8	53,3	17	43,6	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	14	93,3	22	57,8	0,845 ^b
	Yok	1	6,7	16	42,2	
T	1	2	15,4	4	9,7	0,402 ^b
	2	0	0,0	4	9,7	

	3	11	84, 6	33	80, 6	
N	N0	5	33, 3	10	25, 6	^b 0,715
	N1	3	20, 0	12	30, 7	
	N2	1	6,7	5	12, 8	
	N3	6	40, 0	12	30, 9	
Evre	1	2	13, 3	5	12, 9	^b 0,832
	2	2	13, 3	9	23, 0	
	3	11	73, 4	25	64, 1	
Nüks	Var	2	13, 3	1	2,6	^b 0,986
	Yok	13	86, 7	38	97, 4	
Metastaz	Var	6	40, 0	11	28, 3	0,90 ^a
	Yok	9	60, 0	28	71, 7	
RDW	≤13,4	5	33, 3	9	23, 1	^b 0,522
	>13,4	10	66, 7	30	76, 9	
Albumin	Normal	11	78, 6	27	67, 5	^b 0,736
	Düşük	3	21, 4	13	32, 5	
CEA	Normal	11	73, 3	30	76, 9	^b 0,724
	Yüksek	4	26, 7	9	23, 1	
CA 19-9	Normal	10	66, 7	34	87, 1	^b 0,108
	Yüksek	5	33, 3	5	12, 9	
Metastatik Lenf Nodu	Yok	5	33, 3	8	21, 6	^b 0,497
	Var	10	66, 7	31	79, 4	

a:Chi-square test, b:Fisher-exact test

RDW: Red Cell Distribution Width, CEA: Carcinoembryonic antigen, Ca 19-9: Kanser antijen 19-9

Tablo 4. HSP ile nicel değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	HSP				p value
	No		Yes		
	Mean±S D	Median (Min.- Max.)	Mean±S D	Median (Min.- Max.)	
Tümör Büyükülüğü(cm)	6.07±2.31	5.00 (3.50- 10.00)	7.64±4.71	6.25 (2.00- 25.00)	0.3 83 ^b
Total Lenf	19.07±11. 25	15.00 (5.00- 35.00)	27.56±15. 21	26.00 (2.00- 68.00)	0.0 53 ^a
Lenf Nodu Boyut(cm)	1.60±0.68	1.50 (0.60- 3.20)	1.55±0.74	1.50 (0.70- 4.50)	0.6 38 ^b
Süre(ay)	39.60±24. 33	32.00 (3.00- 82.00)	27.59±20. 47	21.50 (5.00- 90.00)	0.0 52 ^b

a:Student-t test, b:Mann-Whitney U test

Hastaların demografik, histopatolojik, klinikopatolojik özelliklerin sağ kalıma etkileri araştırıldı. Univaryant analizlerde hasta yaşı, cinsiyeti, T evresi, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler invazyonu, diferansiyasyon derecesi, tümör büyüklüğü, tümörün genel evresinin sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmadı ($p>0,05$). HSP ile takipte metastaz, takipte nüks ve N evresi ile ilişkisi yoktu ancak bu değişkenlerle sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuş olup sırasıyla p değerleri 0,004/0,005/0,042'dir. Yapılan multivaryant analizde ise takipte metastaz prognostik faktör olarak istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

HSP90 ekspresyonunun küratif rezeksiyon yapılmış mide kanserli hastalarda istatistiksel olarak yakın olsa da sağkalım süresine etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p=0,052$). Ekspresyon ve yoğunluğunun genel sağkalıma etkisi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,098/0,095$) (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların sağkalım ile HSP90 ekspresyon ve ekspresyon yoğunluğunun ilişkisi

		Mortality				p değeri
		Ex		Live		
		n	%	n	%	
HSP90 ekspresyonu	Pozitif	14	6 0.8	25	8 0.6	0.098
	Negatif	9	3 9.2	6	1 9.4	
HSP90 ekspresyon yoğunluğu	Hafif	7	5 0.0	10	4 0.0	0.095
	Orta	2	1 4.2	11	4 4.0	
	Şiddetli	5	3 5.8	4	1 6.0	

Tartışma

Mide kanserinin prognozunu etkileyen pek çok faktör vardır. Bu faktörler hasta, tümör ve tedavi ile ilgilidir. Hasta ile ilgili olanlar cinsiyet, yaş, alkol, sigara ve obezitedir. Tümör ile ilgili olanlar yerleşim yeri, tipi, invazyon derecesi, grade, diferansiyasyon, büyüklük, lenfovasküler invazyondur (7). Diğer faktör de tedavi ile ilgilidir. Cerrahinin küratif yapılıp yapılmaması, yeterli lenf nodu diseksiyonu, preoperatif neoadjuvan veya postoperatif adjuvan tedaviler prognozu etkilemektedir. Son zamanlarda tümörün yukarıda anlattığımız faktörler dışında biyolojik parametreler ve genetik ile ilişkisi incelenmekte olup bu iki faktörle ilgili tam açıklığa kavuşmamış, üzerinde daha fazla çalışma gerektiren birçok nokta mevcuttur. Bu ilişkiler çözüldüğünde, tümöre yaklaşımımızı ve bununla beraber tedavi rejimlerine destek olabilecek veya değiştirebilecek bilgiler elde edebileceğimiz aşikardır.

HSP90 ekspresyonu, germ ve embriyojenik hücrelerde yüksek olup, yaşlanan hücrelerde düşüktür. Proliferasyon gösteren hücrelerde protein sentezi artmaktadır ve bu protein aktivitesi için çok sayıda HSP gerekmektedir (8). HSP90 ekspresyonu malign hücrelerde hipoksik ve asiditik ortamda protein homeostazisinde önemli rol almaktadır. Ayrıca HSP'ler tümör hücrelerine fatal olabilecek genetik değişiklikleri tolere edilmesine izin verir. HSP90 ekspresyonu birçok solid tümör ve hematolojik malignitede artmış olarak gösterilmiştir. Özellikle mide (6, 9-12), pankreas(13), akciğer(14), meme(15), hepatoselüler(16), over-endometrium (17), prostat(18), kolorektal(19), gastrointestinal stromal (20) tümörlerde ekspresyonunun arttığı ve kötü prognozla ilişkili olabileceği yapılan bazı yayınlarda gösterilmiş olmasına rağmen hala HSP90 ekspresyonunun mide kanserli hastalarda prognoz ile ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır (9, 21).

Son 20-30 yılda kanser alanında yapılan çalışmalarda HSP90 dikkat çekmeye ve tedavi hedeflerinden biri olabileceği düşünölmeye başlanmıştır. HSP90 ekspresyon inhibisyonunun kanserli hücre gelişiminin birçok noktasını engelleyebileceği ve bununla beraber apoptozisin gerçekleştirilebileceği düşünölmektedir. Çalışmamızdaki amaç bizim popölasyonumuzda mide kanseri nedeniyle küratif rezeksiyon yapılan hastalarda HSP90 ekspresyon ve yoğunluğunun hastaların demografik özellikleri, klinikopatolojik özellikleri ve sürvi ile ilişkisini ve bu hastalarda sürviyi etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, klinikopatolojik özellikleri ve sağkalım ile HSP90 ekspresyonu ve ekspresyon yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. Univaryant analizlerde N evresi, takipte metastaz ve takipte nüks; multivaryant analizlerde ise sadece takipte metastazın mide kanserinde prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda 60 yaş altı olanların 18'inin HSP90 ekspresyonu pozitifken 60 yaş ve üstü olanların 21'inde HSP90 ekspresyonu pozitif. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da yaş ile HSP90 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki

saptanmadı (6, 9, 22). Çalışmalarda erkek/kadın oranı 2/1 iken bizim çalışmamızda oranın farklı çıkmasının sebebi sadece küratif rezeksiyon yapılan hastaların çalışmaya dahil etmemizdir. Önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da cinsiyet ile HSP90 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (6, 23).

Wang ve ark. (11) yaptığı bir çalışmada artmış HSP90 ekspresyonu ile tümör boyutu (>5 cm), tümör yerleşimi, T3-T4 tümör, lenf nodu metastazı ve evre3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiden bahsedilmektedir. Yaş, cinsiyet ve diferansiyasyon arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Aynı çalışmada invazyon ve metastatik mide kanseri olması ile HSP90 arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Prognoza baktıklarında HSP90 ekspresyonu olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiş olup HSP90'nın mide kanseri için anlamlı bir prognostik faktör olduğunu savunmaktadırlar. Bizim çalışmamızda ise HSP ekspresyonunun prognoza etkisi görülmemiş sadece sağkalım süreleri daha kısa olup tümör boyutun ortalaması HSP ekspresyonu olan hastalarda yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca ileri TNM evreli hastalarda da istatistiksel anlamlı olmamasına rağmen HSP ekspresyonu daha fazlaydı.

Giaginis ve ark. (6) ise HSP90 ekspresyonu ve ekspresyon yoğunluğunu araştırdıklarında, ekspresyon yoğunluğu bizim çalışmamızdaki gibi hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. HSP90 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ekspresyon yoğunluğunun ise sadece tümör boyutu ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak prognostik faktör olarak baktığımızda ise HSP90 ekspresyonu ile sürvi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. Bununla birlikte HSP90 ekspresyon yoğunluğunun prognostik bir ilişkisi olmadığı bizim çalışmamıza benzer şekilde belirtilmiştir. Nod negatif mide kanserlerde yüksek HSP90 ekspresyonu uzun yaşam süreleri ile ilişkili bulunmuş olup bunlarla birlikte iyi diferansiye tümörlerde ve organ metastazı olmayan hastalarda HSP90 ekspresyonunun uzun sürvi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Burda çıkan sonuç ise daha ilginç olup uzun sağkalım göstermişler. Bu da hala HSP 90 ile ilgili ciddi tartışmaların devam ettiğini göstermektedir.

Berezowska ve ark.(9) TNM evrelemesindeki her parametre ve grade'in HSP90 ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisini göstermiş olup ancak prognoz ile HSP90 ekspresyonunun ve yoğunluğunun istatistiksel olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir.

Zuo ve ark (22) ise mide kanserleri ile gastritler HSP90 ekspresyonu açısından karşılaştırılmış ve mide kanserli olgularda HSP90 ekspresyonunun gastritlere göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Ayrıca mide kanserli hastalarda lenf nodu metastazının HSP90 ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmada prognoz açısından yorum yapılmamıştır. İsomoto ve ark. (24) ve Maehara ve ark. (25) ise yaptıkları çalışmalarda da mide kanseri ile HSP ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda HSP90 ekspresyonu ve ekspresyon yoğunluğunun, mide kanserli hastalarda klinikopatolojik özellikler ve prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Literatürdeki çalışmaların bir kısmına göre anlamlı bulunmamasının nedenlerinden biri bizim çalışmaya dahil ettiğimiz hastalar küratif rezeksiyon yapılan hastalar olması diğer çalışmalarda ise metastatik kanserlerin de çalışmaya dahil edilmesidir. Buna göre belki de HSP90 ekspresyonu tümörün çok daha geç dönemlerinde artıyor olabilir. Bir diğer neden ise genetik farklılık olabilir. Bizim popülasyon da mide kanseri HSP90 ekspresyon ilişkisi daha önce araştırılmamış olup literatürdeki yayınlar ülkemiz dışı çalışmalardır. Belki de bizim popülasyonumuzda HSP90 ekspresyonu farklı temellere dayanmaktadır ve bu nedenle popülasyonun HSP90 ekspresyon ilişkisi daha fazla araştırılmalı ve yeni çalışmalarla desteklenmelidir. Bir diğer neden tümör mikroçevresinin geliştirdiği farklı tipteki sinyallere ve her bir tümör hücresinin farklı histolojik tipi olmasından kaynaklanabiliyor olabilir. Teknik farklılıklarda bu sonuçlara sebep olmuş olabilir. Dokuların tek patolojik gözlemlenmesi ve dokuların boyanmasında teknik farklılıklar belki de HSP90 ekspresyonunun ve ekspresyon yoğunluğunun bizim çalışmamızda literatüre göre bazı farklılıklar çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızı sınırlayıcı faktörler; hasta sayısının az, retrospektif, tek merkez olması ve randomize kontrollü olmamasıdır. Daha fazla hasta sayıları ile popülasyonumuzda HSP90 ekspresyonunun etkileri araştırılması gerekmektedir. Bunlara ek olarak literatürde mide kanseri ile HSP90 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi gösterir fazla yayın yoktur, veri azdır. Literatürdeki yazıların kendi içlerinde çelişkileri mevcut

olup hala HSP90 ekspresyonu ile mide kanseri arasındaki ilişki net ortaya konamamıştır. Bu nedenle bu konu ile ilgili çalışmaların sayısının artması özellikle de ülkemizde bu çalışmaların artması gerektiği kanaatindeyiz.

Yapılan tüm bu çalışmaların amacı, mide kanserinde HSP90 ekspresyonunu tedavide nasıl kullanabiliriz sorusunun cevabıdır. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar mevcut olup HSP90 inhibisyonunun kanser tedavisindeki yeri araştırılmaktadır (26, 27). HSP90 inhibisyonu bilim adamlarının son dönemde odaklandığı konuların başında gelmektedir. Tek başına veya diğer tedavilere ek olarak kullanılmasının mide kanseri tedavisindeki yeri araştırılmaktadır. Hala literatürde herhangi bir kanser türü için HSP90 inhibitörü onaylanmamıştır (28). HSP90 ekspresyonunun kanserle ilişkisi daha net bir şekilde anlaşılabilirse tedavideki yeri daha net olacaktır.

Bütün bu bilgiler ışığında HSP90 ekspresyonunun metastatik olmayan mide kanserli hastalarda prognostik faktör olduğuna dair elimizde net bir kanıt yoktur. Çalışmamız bizim popülasyonumuzda mide kanseri ile HSP90 ekspresyonunu ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Mevcut bulgularla bizim popülasyonumuzda mide kanseri tedavisinde HSP90 inhibitörlerinin kullanılmasına karar vermek için erken olduğu düşüncesindeyiz. Daha fazla çalışmayla HSP90 ekspresyonunun popülasyonumuzdaki bilinmeyen yönlerini ortaya çıkartıp belki de HSP90'nın tümör gelişiminde, invazyonunda, metastaz gelişiminde ve prognoz açısından önemli bir rol oynadığını gösterip; tedavi konusunda HSP90'nın hedef alınıp mide kanseri tedavisinde daha başarılı, tatmin edici sonuçlar almamıza yardımcı olabilir.

Referanslar

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(14):2137-50.
2. Aufricht C. Heat-shock protein 70: molecular supertool? *Pediatric Nephrology*. 2005;20(6):707-13.
3. Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends in biochemical sciences*. 2006;31(3):164-72.
4. Eustace BK, Jay DG. Extracellular roles for the molecular chaperone, hsp90. *Cell cycle*. 2004;3(9):1096-8.
5. Workman P. Altered states: selectively drugging the Hsp90 cancer chaperone. *Trends in molecular medicine*. 2004;10(2):47-51.
6. Giaginis C, Daskalopoulou SS, Vgenopoulou S, Sfiniadakis I, Kouraklis G, Theocharis SE. Heat Shock Protein-27,-60 and-90 expression in gastric cancer: association with clinicopathological variables and patient survival. *BMC gastroenterology*. 2009;9(1):14.
7. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *Journal of clinical oncology*. 1997;15(5):2015-21.
8. Kazlauskas A, Sundström S, Poellinger L, Pongratz I. The hsp90 chaperone complex regulates intracellular localization of the dioxin receptor. *Molecular and cellular biology*. 2001;21(7):2594-607.
9. Berezowska S, Novotny A, Bauer K, Feuchtinger A, Slotta-Huspenina J, Becker K, et al. Association between HSP90 and Her2 in gastric and gastroesophageal carcinomas. *PLoS One*. 2013;8(7).
10. Redlak MJ, Miller TA. Targeting PI3K/Akt/HSP90 signaling sensitizes gastric cancer cells to deoxycholate-induced apoptosis. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(2):323-9.
11. Wang J, Cui S, Zhang X, Wu Y, Tang H. High expression of heat shock protein 90 is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in patients with advanced gastric cancer. *PLoS One*. 2013;8(4).
12. Xu Y, Jing D, Zhao D, Wu Y, Xing L, ur Rashid H, et al. New modification strategy of matrine as Hsp90 inhibitors based on its specific L conformation for cancer treatment. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020:115305.

13. Nagaraju GP, Zakka KM, Landry JC, Shaib WL, Lesinski GB, El-Rayes BF. Inhibition of HSP90 overcomes resistance to chemotherapy and radiotherapy in pancreatic cancer. *International journal of cancer*. 2019;145(6):1529-37.
14. Xiong Y, He L, Shay C, Lang L, Loveless J, Yu J, et al. Nck-associated protein 1 associates with HSP90 to drive metastasis in human non-small-cell lung cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019;38(1):122.
15. Gowthami VN, Suran S, Siripini S, John S, Kumar P, Paithankar K, et al. Altered molecular pathways decides the treatment outcome of Hsp90 inhibitors against breast cancer cells. *Toxicology in Vitro*. 2020:104828.
16. Jiang Q, Shen X. Research Progress of Heat Shock Protein 90 and Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Clinical Medicine*. 2020;11(2):43-52.
17. Bai X, Chen Y, Xin X, Wang W. Expression and significance of heat shock protein 70, 90 in endometrial carcinomas. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi= Chinese journal of cellular and molecular immunology*. 2003;19(1):38-40.
18. Eguchi T, Sogawa C, Ono K, Matsumoto M, Tran MT, Okusha Y, et al. CDC37 and HSP90 are Essential for Stressome Release and Tumor Progression in Resistant Prostate Cancer. 2020.
19. Zhang S, Guo S, Li Z, Li D, Zhan Q. High expression of HSP90 is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *PeerJ*. 2019;7:e7946.
20. Kang GH, Lee EJ, Jang KT, Kim KM, Park CK, Lee CS, et al. Expression of HSP90 in gastrointestinal stromal tumours and mesenchymal tumours. *Histopathology*. 2010;56(6):694-701.
21. Park S, Park J-A, Jeon J-H, Lee Y. Traditional and novel mechanisms of heat shock protein 90 (HSP90) inhibition in cancer chemotherapy including HSP90 cleavage. *Biomolecules & therapeutics*. 2019;27(5):423.
22. Zuo D-S, Dai J, Bo A-H, Fan J, Xiao X-Y. Significance of expression of heat shock protein90 α in human gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2003;9(11):2616.
23. Liu H, Lu J, Hua Y, Zhang P, Liang Z, Ruan L, et al. Targeting heat-shock protein 90 with ganetespib for molecularly targeted therapy of gastric cancer. *Cell death & disease*. 2015;6(1):e1595-e.
24. Isomoto H, Oka M, Yano Y, Kanazawa Y, Soda H, Terada R, et al. Expression of heat shock protein (Hsp) 70 and Hsp 40 in gastric cancer. *Cancer letters*. 2003;198(2):219-28.
25. Maehara Y, Oki E, Abe T, Tokunaga E, Shibahara K, Kakeji Y, et al. Overexpression of the heat shock protein HSP70 family and p53 protein and prognosis for patients with gastric cancer. *Oncology*. 2000;58(2):144-51.
26. Haque A, Alam Q, Zubair Alam M, I Azhar E, Hussain Wali Sait K, Anfinan N, et al. Current understanding of HSP90 as a novel therapeutic target: an emerging approach for the treatment of cancer. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(20):2947-59.
27. Shrestha L, Bolaender A, J Patel H, Taldone T. Heat shock protein (HSP) drug discovery and development: targeting heat shock proteins in disease. *Current topics in medicinal chemistry*. 2016;16(25):2753-64.
28. Jhaveri K, Modi S. Ganetespib: research and clinical development. *OncoTargets and therapy*. 2015;8:1849.

Presentation ID/Sunum No= 265

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Fasiyal Orta Hat Ateşli Silah Yaralanması

Exp. Dr. Damla Anbarlı Metin¹ , Exp. Dr. İmge Çağın İşsever¹

¹Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

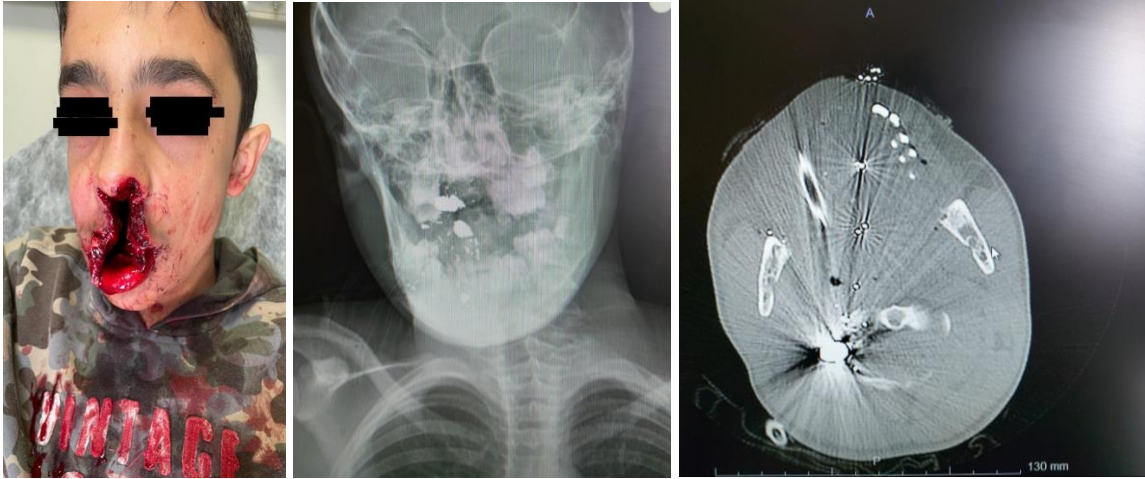
GİRİŞ

Baş boyun travmaları acil servisin sık başvuruları arasında yer almaktadır. Baş boyun bölgesi birçok hayati yapıyı barındırmaktadır. Fasiyal travmalar çocukluk döneminde nadir görülürler(1). Çocukluk travmalarının %15'inden azı maksilofasiyal travmadır(2). Tüm ateşli silah yaralanmalarının toplamda %30'u baş boyun bölgesinde yer almaktadır(3). Maksilofasiyal bölge ateşli silah yaralanmaları, estetik, kanama ve hava yolu güvenliği ile ilgili sorunlar çıkarabilir(4).

VAKA

11 yaş erkek çocuk hasta arkadaşları ile av tüfeği ile oynarken yakın mesafeden yüz orta hattan yaralanması sonrasında ayaktan acil servise başvurdu. Bilinç açık, koopere, oryante GKS15idi. Lokal muayenesinde üst dudak ortası ve burun alt bölgesinden içeri ilerleyen doku defekti mevcut. Ağız üst duvarı ve maxilla alt duvarında doku kaybı mevcuttu(Şekil1). Hava yolu açık ve solunum zorluğu yoktu. Fizik muayenesinde ek muayene bulgusu yoktu. Yatar pozisyonda hava yolu açıklığı sağlanamayacağından hastaya direk grafi çekildi(Şekil1).Direk grafide servikal vertebralarda önünde ve ağız içinin değişik yerlerinde metal parçaları saptandı. Plastik ve rekonstruktif cerrahi ve KBB ekibi tarafından acil operasyona alındı.

Operasyon sonrası çekilen bilgisayarlı tomografilerde intrakraniyal kanamaya rastlanmadı. Sağ maksiller sinüs duvarında, sağ orbita inferiorunda, sağ pterygoid process ve mandibulada çoklu fraktürleri mevcut. Ayrıca C1 servikal vertebrada sağ arkusta fraktürü mevcut olup forameni kapatan yabancı cisim izlendi(Şekil 1). Hasta post operatif entübe olarak çocuk yoğun bakıma alındı. Hastanın çekilen BT anjiyografisinde vertebral arter V3 seviyesinde travmatik oklüzyon oluşmuştur. V4 seviyesinden retrograd dolum göstermektedir. İzlemede hasta entübe sedasyon altında izlenmiş posttravma 7. Günde hastaya trakeostomi açılmıştır. Sonrasında post travma 15. Günde hastanın trakeostomisi kapatıldı. Ek operasyon yapılmadan GKS 15, nörolojik muayenesi normal ve yutma refleksinde sorun olmadan 28. günde taburcu edilmiştir.



Şekil1. Hasta resmi ve görüntülemeleri

TARTIŞMA

Komplike maksilofasiyal ateşli silah yaralanmaları oftalmolojik hasar, intrakraniyal hasar, servikal omurga yaralanması, toraks ve abdomen yaralanmaları da eşlik edebilir(5). Orofasiyal bölgenin ateşli silah yaralanmalarında öncelikle hava yolunun açık tutulması, kanama kontrolü esastır. Çoklu sistem yaralanması olmasa da, izole maksillofasiyal yaralanmalarda kanama, parsiyel ya da total hava yolu tıkanıklıkları, büyük maxillofasiyal defektler nedeniyle acil operasyon gerekliliği olabilir. Hava yolunun devamlılığı sağlamak önemlidir ve endotrakeal entübasyon zor olabilir(6).

Maksillofasiyal alanda meydana gelebilecek yaranmanın şiddetini merminin kütlesi, hızı, silahın kalibresi ve mesafe belirlemektedir. Mermi kinetik enerjisini dokulara aktarır (6). Yakın mesafede mermi hızı yüksek olan silahların oluşturduğu yaralanmalarda sağ kalım olsa da oluşan deformasyon oldukça büyüktür(7). Bizim hastamızda da yakın mesafeden gerçekleşmiştir ve sağ kalım olmasına rağmen yüz orta hat ön dişlerin kaybı maksillar defekt ve vertebra/ vertebral arter hasarı ile ciddi tahribat oluşturmuştur.

Penetran vertebral arter yaralanması, penetran olmayan travmalara göre daha düşük olasılıktadır ve lokalizasyonu transvers foramina içinde olduğundan oldukça korunaklıdır(8). Bu nedenle penetran vertebral arter yaralanmaları en sıklıkla ateşli silah yaralanması ile olur(9). Vakamızın yaralanması beyin sapı ve C1-C2 vertebra seviyesindedir. Bu seviyelerde gerçekleşen ateşli silah yaralanmaları, genelde olay yeri mortalite ile sonuçlanır. Fakat vakamızda çevre dokulara zarar verilmesine rağmen beyin, beyin sapı, medulla spinalis her hangi bir hasar almamış. Hasar alan vertebra stabilliğini korumuş ve vertebral arter yaralanarak tromboze olmuş fakat retrograd olarak dolmaya devam etmiştir. Bu nedenle herhangi bir nörolojik defisite neden olmamıştır. Hasta vertebral arter yaralanması açısından Dalgıç ve ark. Vakalarında olduğu gibi konservatif olarak izlemiştir(10).

1. Meier JD, Tollefson TT, Pediatric facial trauma, current opinion in otoryngology&head and neck surgery,2008, 16:555-561.
2. Vyas RM, Dickinson BP, Wasson KL, et al. Pediatric facial fractures: current national incidence, distribution, and healthcare resource use. J Craniofac Surg2008; 19:339–349.
3. Dandu KV, Carniol ET, Sanghvi S, Baredes S, Eloy JA. A 10-Year Analysis of Head and Neck Injuries Involving Nonpowder Firearms. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 May;156(5):853-6
4. Toygar M, Türker T, Eroğlu M, Kaldırım U, Poyrazoğlu Y, Eyi YE ve ark. An analysis of firearms-related deaths between 1993-2010: a retrospective study. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2013 Nov;19(6):536-42

5. Marciani R, Gonty A. Principles of management of complex craniofacial trauma J oral maxillofacial Surg 1993;51-535.
6. Erol B, Güner R, Mercan Ç, Kü.ükkurt S. Maksillofasiyal Bölgenin Ateşli Silah Yaralanmaları. Güner R, editör. Maksillofasiyal Travmalar. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.35-9
7. Newgard K. The physiological effects of handgun bullets: the mechanisms of wounding and incapacitation. Wound Ballist Rev 1992;1:7-12.
8. Jean WC, Barrett MD, Rockswold G, Bergman TA: Gunshot Wound to the Head Resulting in a Vertebral Artery Pseudoaneurysm at the Base of the Skull. J Trauma 50: 126 – 128, 2001
9. Rodriguez M, Tyberghien A, Matge G: Asymptomatic Vertebral Artery Injury after Acute Cervical Spine Trauma. Acta Neurochir (Wien) 143: 939 – 945, 2001
10. Dalgıç A, Okay Ö, Nacar O, Dağlıoğlu E, Paşaoğlu L, Belen D, Vertebral Artery İnsult At The Transverse Foramina By Gun Shot Wounds: Report Of Two Case, *Turkish Neurosurgery 2009, Vol: 19, No: 4, 413-416*

Presentation ID/Sunum No= 267

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Baş Ağrısının Nadir Görülen Bir Sebebi; Serebellar Kist Hidatik

Exp. Dr. Feride Fulya Ercan Coşkun¹ , Exp. Dr. Arda Kocataş¹

¹Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

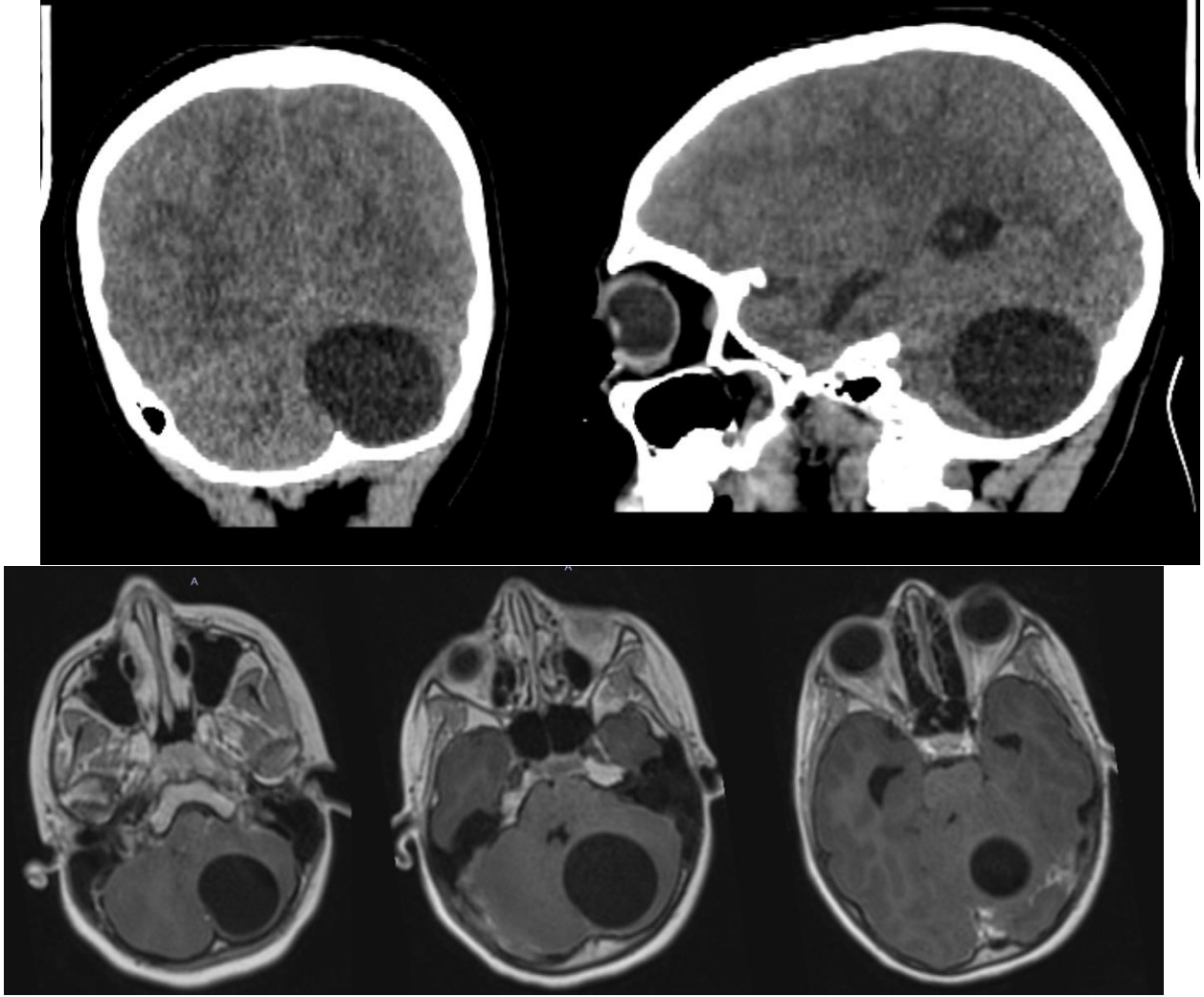
*Corresponding author: Feride Fulya Ercan Coşkun

GİRİŞ:

Kist hidatik (KH) *ecinococcus granulosus* larvasının sebep olduğu parazitik bir hastalıktır(1). Akdeniz, Güney Amerika, Ortadoğu ülkeleri ve avustralyada endemik olarak görülmektedir. (2) KH genellikle karaciğer ve akciğer yerleşimli görülmektedir. Kafa içi yerleşim gösterebilmesi için larvanın hepatik ve pulmoner filtrelerden penetre olarak sistemik dolaşım ile beyne gelmesi gerekmektedir bu nedenle izole kranyal yerleşim nadir görülmektedir. Kafa içi yer kaplayan oluşumların %1-2'si KH'dir. (3)(4) İntrakranyal KH; genellikle supratentoryal bölgede görülmekte, daha nadir olarak da kavernoöz sinüs, göz küresi, pons ve serebellumda da görülebilmektedir. (4) Kafa içi yerleşimli KH klinik semptomları kistin yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre değişebilmektedir. En sık görülen semptomlar baş ağrısı ve kusmadır. Bu sunumumuzda kafa içi yer kaplayan oluşum semptomları ile acil servise başvurarak KH tanısı alan bir olguyu paylaştık.

OLGU:

9 Yaşında kadın hasta; acil servisimize 1 haftadır olan baş ağrısı ve kusma şikayetleri ile başvurdu. Öyküsünde daha önce bilinen bir hastalığı ya da kullandığı bir ilaç olmayan hastanın son bir haftada yeni başlayan, sabah yataktan kalktığında çok şiddetli olup gün içinde giderek azalan baş ağrısı ve sabahları birkaç kere olan kusmaları olduğu, bu nedenle birkaç kere hastane başvuruları olduğu ve semptomatik tedavi başlandığı ancak şikayetlerinin azalmaması nedeniyle hastanemize başvurduğunu öğrendik. Vital bulguları yaşı ile uyumlu normal değerlerde olan hastanın nörolojik bakışında anormal muayene bulgusu saptamadık. Rutin laboratuvar testleri normaldi. Hastanın anamnezinde kafa içi yer kaplayan oluşum açısından yüksek klinik şüphe olması nedeniyle çekilen Beyin Tomografisinde; Sol serebellar hemisferde yaklaşık 40x44 mm ölçülen, belirgin solid komponenti olmayan, beyin omurilik sıvısı dansitesinde düzgün sınırlı kistik lezyon vardı. Kistin etrafındaki parankim dokusunda bası bulgularına yol açmış, orta hat yapılarında sağa doğru minimal şifte neden olmuş, dördüncü ventrikülün bası altında kalmasına neden olmuştu. Bunun üzerine çekilen Kontrastlı Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemesi'nde: sol serebellar hemisferde dördüncü ventriküle bası oluşturan ve yaklaşık boyutu 45mm olan kist kontrast tutulumu göstermiyordu. Hastanın endemik bölgede yaşıyor olması ve görülen kistik lezyonun özellikleri nedeniyle ayırıcı tanıyı pilositik astrositom ve KH olmak üzere ikiye indirgedikten sonra cerrahi tedavi amacıyla Beyin Cerrahisi Kliniği'ne devrettik. Operasyon sonrasında rüptüre edilmeden çıkarılan kistik materyalin patolojik inceleme sonucunun KH olduğunu öğrendik.



TARTIŞMA:

Echinococcus granulosus; biyolojik gelişimini tamamlayabilmek için iki farklı memeli konağa ihtiyaç duyar. Son konak etçil hayvanlardır, evcil köpek başta olmak üzere yabani etçiller biyolojik döngüde rol oynar. Ara konak ise koyun, keçi, sığır gibi otçul hayvanlardır. İnsan *echinococcus granulosus* için tesadüfi konak olarak kabul edilir, hayvan teması veya parazit yumurtaları ile kontamine besinleri tüketmekle enfekte olurlar. (6)

Erişkin parazitler son konağın ince bağırsaklarında bulunur. Etçil olan son konak; ara konağın enfekte organlarını yiyerek enfekte olur. Kistler içinde bulunan protoskoleksler sindirim sisteminde evagine olur. Burada erişkin hale gelen parazit gebe halkalar ile yumurta üretmeye başlar. Buradan yumurta içeren gebe halka veya bu halkaların parçalanmasıyla serbest hale gelen yumurtalar dışkı yoluyla etrafa yayılır. Ara konak tarafından etrafa yayılan bu yumurtalarla kontamine olmuş besin sindirim sistemine alındığında, mide ve barsaklardaki enzimlerin etkisiyle yumurta çeperi açılarak onkosfer formu serbestleşir. Bağırsak duvarını delerek küçük bir ven veya lenfatik kanala giren onkosfer portal ven aracılığı ile karaciğere taşınır. Onkosferlerin büyük bir kısmı karaciğere yerleşir, burada tutunamayanlar kalbin sağ ventrikülüne, buradan da akciğerlere ulaşır ve buraya ulaşan onkosferlerin büyük bir kısmı da akciğerlere yerleşir. Bu organda da tutunamayanlar, aort ile vücudun diğer birçok doku veya organına giderek yerleşir ve KH gelişme dönemi başlar. (7)

En sık karaciğer (%60- %75), ikinci sıklıkta akciğer tutulumu (%15-%30) görülür. İntrakranial KH'lerin %75'i çocuklarda görülür. Çocuklarda patent duktus arteriosus'un kapanmaması intrakranial KH artışının nedeni olarak düşünülmektedir (8)

Kistler büyük boyutlara ulaşana kadar ciddi semptom vermezler. Klinik semptomlar, santral sinir sistemindeki lezyonun lokalizasyonuna ve boyutuna bağlıdır. Baş ağrısı ve kusma en sık görülen

semptomlardır. (8) Bizim hastamız da bu semptomlarla başvurmuştu. Nörolojik defisitler kafa içi basınç artışı ve bası bulgularına bağlı olarak genellikle geç dönemde görülür. Papolödem daha çok çocuklarda görülürken, erişkin hastalarda hemiparezi, konuşma bozukluğu, hemianopsi, epileptik nöbet gibi fokal bulgular daha sık görülür.

Klinik tanı; epidemiyolojik bulgular, öykü, klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen morfolojik lezyonlar ve serolojik testler ile konur. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin yeri olmakla beraber görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle bu önem azalmıştır. Bilgisayarlı tomografide kistler yuvarlak, düzgün ve ince duvarlı, beyin omurilik sıvısına yakın veya aynı değerinde içeriği olan lezyonlar şeklinde görülürler. Enfekte olmadıkça çevre ödemi göstermedikleri bildirilmiştir. Olgumuzun bilgisayarlı tomografisinde de bu özelliklerle uyumlu düzgün sınırlı kistik lezyon görmüştük. Manyetik rezonans görüntüleme kist duvarını ve çevresel ödemi göstermede BT'den daha üstündür. Manyetik rezonans görüntülemeye kist sıvısı T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde BOS ile izointens görünüme sahip olup, kist duvarı düşük sinyal intensiteli bir rim şeklinde görülür. Enflamatuvar reaksiyon olursa, kist çevresinde kontrast tutulumu ve çevresel ödem görülür. Olgumuzun kontrastlı Manyetik Rezonans görüntülemesini yapmıştık ve çeperde kontrast tutulumu saptamamıştık.

Intrakranyal KH ayırıcı tanısı; araknoid kist, poransefalik kist, kistik tümörler, serebral abse ile yapılmalıdır. Araknoid kist yuvarlak değildir ve beyin dokusu tarafından sarılmaz. Poransefalik kist ventrikülle ilişkilidir. Kistik tümörlerin çoğunlukla belirgin kontrast tutulumu gösteren yumuşak doku komponenti vardır. Serebral abselerde belirgin periferik ödem ve halkasal kontrastlanma görülür (9).

Temel tedavi yaklaşımı cerrahidir. Cerrahi yaklaşımda amaç kistin rüptüre olmadan çıkarılmasıdır. Kistin rüptürü veya sızıntısı inflamatuvar reaksiyona ve tekrarlayan enfestasyona neden olur. Preoperatif dönemde kistin küçülmesini sağlamak, postoperatif dönemde rekürrensi önlemek için ilaç tedavisine gereksinim vardır. Medikal tedavide albendazol veya mebendazol kullanılmaktadır. Bu ilaçların kan beyin bariyerini ve kist hidatik membranını geçtiği bilinmektedir

Bizim olgumuz serebellar yerleşimli ve çocuk hasta olması açısından önemlidir. Nadir görülmesi ve tanıya giden yolun klinik şüpheden doğması nedeniyle sunulmaya değer bulduk.

Kaynakça

- (1)Moro P, Schantz P. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis*. 2009; 13: 125– 133.
- (2)Onal C, Unal F, Barlas O, Izgi N, Hepgul K, Turantan MI, et al. Long-term follow-up and results of thirty pediatric intracranial hydatid cysts: Half a century of experience in the Department of Neurosurgery of the School of Medicine at the University of Istanbul (1952-2001) *Pediatr Neurosurg*. 2001;35:72–81.
- (3)Ravalji M, Kumar S, Shah AK, Vaghela DU, Makwana GJ, Singh K. CT and MRI features of the typical and atypical intracranial hydatid cysts: Report of five cases. *Indian J Radiol Imaging*. 2006;16:727–32.
- (4)Mark S. 6th ed. New York: Thieme; 2006. Greenberg: Handbook of Neurosurgery; pp. 238–9.
- (5)Balasubramaniam V, Ramanujam PB, Ramamurthi B. Hydatid disease of the nervous system. *Neurol India*. 1970;18(Suppl 1):92–5.
- (6)Grossman RI, Yousem DM. Infectious and Noninfectious Inflammatory Diseases of the Brain: Neuroradiology the requisites, 2th ed. Philadelphia Elsevier Mosby: 2003:319-320
- (7) Thompson RCA. The taxonomy, phylogeny and transmission of Echinococcus. *Exp Parasitol* 2008;119:439-446.
- (8) Erşahin Y, Mutluer S, Güzelbağ E. Intracranial hydatid cyst in children. *Neurosurgery* 1993;33:219-224.
- (9)M. Turgut. Intracranial hydatidosis in Turkey: its clinical presentation, diagnostic studies surgical management, and outcome. A review of 276 cases. *Neurosurg Rev* 2001;24:200-208.

Presentation ID/Sunum No= 276

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Lidokain İçin Dexmedetomidinin Adjuvan Ajan Olarak Kullanımının in vitro Koşullarda Değerlendirilmesi

¹Uzm. Dr. Hatice Toprak, ²Prof. Dr. Cemile Öztin Öğün.

¹Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Karaman, Türkiye

²Dr. Getat Klinik. Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Rejyonel anestezide lokal anesteziyelere adjuvan ajan eklenmesi duyu ve motor blokların etki süresini uzatabilir. Adjuvan ajanların kullanımı lokal anestezi ve opioid miktarını azaltabilir. Deksmetomidin(Deks) son yıllarda popülaritesi gittikçe artan alfa 2 adrenerjik agonist ajandır. İn vitro koşullarda rat siyatik sinirinde lidokain(Lido) ile oluşan Birleşik aksiyon potansiyeli (BAP) üzerindeki değişimlere deksmedetomidinin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Materyal metod: 24 sıçan siyatik siniri 4 gruba ayrıldı. Siyatik sinirlere laboratuvar koşullarında lidokain ve deksmedetomidin uygulanmıştır. Kontrol(Kon), Deksmetomidine(Deks), Lidokain(Lido), Lidokain+Deksmetomidine(Lido+doks) olarak isimlendirilen grupların elektrofizyolojik BAP kayıtları alınmıştır. Bulgular: Her grup birbiri ile karşılaştırıldı. Maksimum Depolarizasyon (MD) için, Kontrol grubu, Lido grubu ve Lido+Deks grubundan daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Maksimum Depolarizasyona ulaşma süresi için: Lido ve Lido+Deks grubu kontrol grubundan daha uzun idi ($p<0,05$). Deks grubu ise Lido+Deks grubundan daha kısa bulundu ($p<0,05$). Eğri altında kalan alanlar incelendiğinde Lido+Deks grubu kontrol grubundan az ($p<0,05$) olarak değerlendirilmiştir. Yavaş hızda ileten liflerin iletim hızı değerlendirildiğinde, Lido+Deks grubu Lido grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Hızlı ileten lifler için iletim hızları karşılaştırılmış, Lido grubu ve Lido+Deks grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ($p<0,05$). Lido grubunda Deks grubundan daha düşük ($p<0,05$), Lido+Deks grubunda lido grubuna göre daha düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. Deks grubunda ise Lido+Deks grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sonuç: Gruplar arasında kayıtları alınan parametreler incelendiğinde, deksmedetomidinin tek başına bu parametreler üzerinde anlamlı etki oluşturmadığı, Lidokain ile birlikte kullanıldığında ise lidokainin etkisini potansiyelize ettiği düşünülen değerler bulunmuştur. Deksmetomidinin bu etkiyi oluşturan mekanizması, nörotoksisite gibi yan etkilerinin olup olmadığı, doz ile ilgili hesaplamaların gelecek dönemde araştırmaların konusu olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Aksiyon potansiyeli, Deksmetomidin, Rejyonel Anestezi

Giriş

Vücudun belirli bölgelerinde bilinç kaybına yol açmadan sinir iletiminin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılması rejyonel anestezi olarak tanımlanır. Ülkemizde rejyonel anestezi ile ilgili ilk yayında “hiss_i

mevzi_i iptal“ terimi kullanılmıştır(1905). Periferik sinir aksonlarının değişen ölçülerde, miyelinli ve miyelinsiz olabildikleri, değişik hızlarda aksiyon potansiyeli ilettikleri bilinmektedir. Periferden merkezi sinir sistemine uyarıları ileten yapılardır (1). Bir siniri veya kası oluşturan tüm liflerde iletim ile ilgili olaylar birbirine benzer ancak iletim hızı, eşik potansiyel değeri gibi farklılıklar vardır. Aynı ayrı tek lif aksiyon potansiyellerinin toplamı ile ortaya çıkan elektiriksel aktiviteye Birleşik Aksiyon Potansiyeli (BAP) adı verilir. Uyarılan ve demet içerisinde bulunan tüm liflerin birleşik elektrik aktivitesini yansıtır(2). Perinöral alana lokal anesteziğin verilmesi aksonlarda geçici, geri dönebilen blokaja yol açar. Sinir iletiminde Na ve K gibi elementlerin membran boyunca hareketi söz konusudur. Lokal anestezi ajanların en önemli etkisi aksiyon potansiyeli oluştururken depolarizasyon hızını azaltmalarındır. Aksiyon potansiyeli sayısını da azaltmaktadırlar. Tüm bu etkilerin Na geçişinin engellenmesi ile olduğu bilinmektedir (1).

Adjuvan ajanlar gerek analjezik etkinliği arttırmak, gerek etki süresini arttırmak amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar analjeziyi ve anesteziyi güçlendirirler. Vazokonstriktörler, ketamin, opioidler, klonidin, neositigmin, adenozin, somatostatin, deksmedetomidin günümüzde kullanılan adjuvan ajanlardır(1).

Lidokain amid grubu lokal anestezi için prototip kabul edilir. 1948’ de kullanılmaya başlanmıştır. Antiaritmik etkisi de mevcuttur. İntratekal, perinöral, infiltrasyon, topikal, peridural olarak kullanılabilir(1). Voltaj bağımlı Na kanallarını inhibe ederek aksiyon potansiyeli oluşmasını ve yavaşlamasını sağlar(3). Deksmetomidin ise alfa 2 adrenoresptör agonistidir. Bu grubun prototipi klonidinle karşılaştırıldığında selektivitesi 8 kat fazladır. Sedasyon, anksiyolizis, analjezi, kas gevşemesi, anestezi ihtiyacı azaltma gibi pek çok faydalı bulunan etki sunar(4).

Materyal ve Metod

Deneyler 28.11.2011 tarih ve 2011-123 sayılı Selçuk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (SÜDAM) Deney Hayvanları Etik Kurulundan onay alınarak tez çalışması olarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan sıçanlar Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilmiştir. Yapılan tüm işlemler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

Wistar Albino cins, 200-300 gram ağırlıkta 28 rat sıçan siyatik sinir 4 gruba ayrılmıştır. İzole edilen siyatik sinirden ezilme ve kopmalardan en az etkilenen 24 sinir dahil edilmiştir. 1Mm dozunda lidokain uygulanan grup, 5 microgram/L dozunda deksmedetomidin uygulanan grup, hiçbir ilaca uygulanmayan kontrol grubu ve 1mMol lidokain ile 5 microgram/L deksmedetomidinin birlikte uygulandığı (Lid+Deks) grubu olmak üzere 4 grubun kayıtları alınmıştır. Siyatik sinirlerin proksimal uçlarına kare pulslar uygulanarak, BAP’ları oluşturulmuş, eş zamanlı olarak bilgisayar hard diskine kayıt edilmiş sonrasında analizleri yapılmıştır. Elde edilen kayıtlardan Maksimum Depolarizasyon (MD) değeri, Maksimum Depolarizasyon’a ulaşma süresi, eğri altında kalan alanlar, yavaş ileten liflerin iletim hızı (İHMD), hızlı ileten liflerin iletim hızları (İHBAP) hesaplanmıştır.

İstatistiksel değerlendirme: Kaydedilen değerler için, SPSS 16.0(SPSS IL 16.0 Chicago, USA) paket program kullanıldı. Deney gruplarında, hesaplanan değerler arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi ile değerlendirildi. Gruplar arasında farkın önemli olması halinde ($p<0.05$), karşılaştırma için Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Grupların %95 güven aralığında birbirlerinden gösterdiği farklılıklar tesbit edildi. $P<0,05$ ’ten küçük olan hesaplamalar, gruplar arasındaki farklılık için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Deksmetomidin grup (Deks), Lidokain (Lido) grup, Kontrol (Kon) grup, Lidokain +Deksmetomidin (Lido+Deks) grup değerleri karşılaştırıldı (Tablo 1).

	Kontrol grubu (n=6)	Lido grubu (n=6)	Deks grubu (n=6)	Lido+Deks grubu (n=6)	p
Maksimum depolarizasyon değeri (mV)	9,00±1,33 (8,08-11,89)	3,92±1,15 (2,83-6,12)	8,59±2,31 (6,70-13,57)	1,97±1,05 (0,60-3,96)	<0,05
Maksimum depolarizasyona ulaşma süresi	0,20±0,03 (0,18-0,28)	0,36±0,11 (0,26-0,60)	0,17±0,02 (0,16-0,22)	0,45±0,05 (0,38-0,56)	<0,05
Eğri altında kalan alan (mVxms)	3,26±0,52 (2,39-4,00)	2,65±0,38 (2,17-3,32)	3,64±0,89 (2,85-5,51)	1,67±0,77 (0,55-3,03)	<0,05
Orta-yavaş hızlı liflerin iletim hızı (m/s)	31,63±3,58 (25,00-35,71)	22,45±3,67 (15,87-26,31)	33,28±2,10 (30,30-37,03)	16,73±2,43 (12,82-20,83)	<0,05
Hızlı ileten liflerin iletim hızı (m/s)	46,29±5,39 (38,46-52,63)	37,11±4,34 (30,30-41,66)	47,73±4,53 (40,00-52,63)	26,88±4,55 (20,00-34,48)	<0,05

A) Maksimum Depolarizasyon Değeri (MD): Birleşik aksiyon potansiyeli değerinin ulaştığı tepe depolarizasyon değeridir.

Kontrol grubunda MD değerleri, Lido+Deks grubundan daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Deks grubunda ki MD değerleri Lido grubuna göre daha yüksekti ($< 0,05$). Deks grubu MD değerleri Lido+Deks grubuna göre daha yüksek idi ($p < 0,05$).

B) Maksimum Depolarizasyona ulaşma süresi; uyarının verildiği andan itibaren MD değerine ulaşmaya kadar geçen süre olarak tanımlanabilir. Sürenin uzaması blokaj geliştiğine yorumlanabilir.

Kontrol grubuna göre Lido ve Lido+Deks grubu anlamlı olarak daha uzun idi ($p < 0,05$). Lido grubunda MD değerine ulaşma süresi Lido+Deks grubuna benzerken ($p > 0,05$), Deks grubundan uzundu ($p < 0,05$). Deks grubunda MD'ye ulaşma süresi ise Lido+Deks grubundan daha kısa bulundu ($p < 0,05$).

C) Birleşik aksiyon potansiyellerinin oluşturduğu eğri altında kalan alanlar hesaplanmıştır. Alanın azalması blokaj derinliğinin artışı olarak değerlendirilir.

Lido+Deks grubunda alan değerleri Kontrol grubu değerlerinden daha azdı ($p < 0,05$). Deks grubunda ise Lido+Deks grubuna göre alan değerleri daha fazla bulundu ($p < 0,05$).

D) Ölçülen BAP kayıtlarında iki farklı iletim hızı hesaplanmıştır. Bunlardan ilki İHBAP olarak adlandırılan, sinirdeki en hızlı ileten lif grubunun hızını göstermektedir.

Lido grubu ve Lido+Deks grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi ($p < 0,05$). Lido grubunda İHBAP değerleri Deks grubundan daha düşük iken ($p < 0,05$), LidoDeks grubunda lido grubuna göre daha düşük idi ($p < 0,05$). Deks grubunda İHBAP değerleri Lido+Deks grubundan daha yüksek idi ($p < 0,05$).

E) İkinci olarak ölçülen hız, sinirin içerdiği en çok sinir lifi grubu olan orta hızda ileten liflerin iletim hızı; İHMD.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman İHMD değeri Lido ve Lido+Deks grubunda daha düşüktü ($p<0,05$), Lido grubunda İHMD değeri Deks grubundan daha düşük ($p<0,05$), Lido+Deks grubunda ise Lido grubundan daha düşük idi ($p<0,05$). Deks grubunda İHMD değeri Lido+Deks grubundan daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Biz yaptığımız çalışmada blok hız ve derinliğinde deksmedetomidinin tek başına anlamlı etki yapmadığını ancak lidokain ile birlikte kullanıldığında hız ve derinlikte lidokainin etkisini arttırdığı sonucuna varan değerler bulduk.

Tartışma

Deksmedetomidinin periferik sinirlerdeki etkisinin anlaşılması için son yıllarda pek çok klinik çalışma yapılmaktadır. İnsan ve hayvan deneylerinde pek çok faktör sonuçları etkileyebilir. Yaptığımız çalışma invitro çalışma olması sebebiyle önemlidir. Ölçülen tüm elektrofizyolojik parametrelerde deksmedetomidinin tek başına kontrol grubu ile farklı bir etkiye yol açmaksızın lidokainle birlikte kullanımında lidokainle sinerjik etkisinin mevcudiyeti çalışmamızın ana bulgusu idi.

Deksmedetomidin, alfa2 adrenerjik agonist bir ajandır ve alfa adrenerjik agonist ajanlar norepinefrin salınımını azaltarak analjezik etkide rol oynarlar (5). Deksmedetomidin yaygın olarak sedatif ve analjeziklerle, onların etkisini arttırmak için kullanılır (6). Yapılan klinik çalışmalarda damar içi deksmedetomidin uygulanmasının, inhalasyon anestezi ihtiyacında azalmaya, mevcut opioid etkinin korunmasına yardımcı etkileri oluşturduğu gösterilmiştir (7). Bu etki opioid kullanımını azaltabilir. Son yıllarda rejyonel anestezi uygulamalarında adjuvan ajan olarak deksmedetomidin kullanımı sıklıkla araştırılmaktadır. Yapılan bir meta-analizde deksmedetomidinin analjezi süresini uzattığını, duysal blok başlangıcını hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu meta analizde en sık karşılaşılan yan etkinin bradikardi olduğu bildirilmiştir (8). Ping ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ise deksmedetomidinin adjuvan ajan olarak brachial pleksus bloklarında kullanımı incelenmiş, duysal ve motor blok başlangıç sürelerinde kısalma, duysal ve motor blok ile analjezik etki sürelerinin uzadığı bulunmuştur. Bu meta-analizde gözlenen yan etkiler; bradikardi, hipotansiyon, uyku hali olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler sistemik reabsorbsiyona bağlı olabilir. Bu meta- analizin bir diğer sonucu da nörolojik defisit görülmemesidir ancak uzamış etkilerle ilgili bilginin eksik olduğu yönündedir (9). Lidokain yaygın olarak kullanılan bir lokal anesteziiktir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe eder, böylece aksiyon potansiyeli oluşması ve yayılmasını yavaşlatarak etki eder (10) Lidokain etki süresi kısa olan bir lokal anestezi ajandır. Operasyon sonrası dönemde kısa analjezik etki hasta ve klinisyenlerin istemeyeceği bir durumdur. Bu nedenle motor ve duysal blok sürelerinin arttığı için adjuvan ajan kullanımı gerekebilir. Biz çalışmamızda son yıllarda kullanımı yaygınlaşan deksmedetomidin ile lidokain birlikteliğinin motor ve duysal blokta rol oynayan sinirler üzerinde etkilerini inceledik ve blok hız ve derinliğini arttırdığını gösteren sonuçlar bulduk. Lidokain kauda equina sendromu ve geçici nörolojik sendromun da dahil olduğu, nörotoksosite ile ilişkilendirilmiştir (11), (12) Deksmedetomidine ise pek çok çalışmada nöroprotektif etkiye sahip bir ajan olarak değerlendirilmiştir. (13),(14). Son yıllarda bu etkinin mekanizmasının açıklanması için de çalışmalar yapılmaktadır. Deksmedetomidinin, Glutamat ve Protein Kinaz C salınımı azalttığına yönelik sonuçlar bulunmuştur (15). Çalışmamız lidokain ile oluşan nörotoksositeye deksmedetomidinin nasıl bir etkide bulunacağına dair bulgu içermemektedir. Ancak deksmedetomidinin lidokain için uygun adjuvan olabileceğini savunan sonuçları ile değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

Sonuç: Birleşik aksiyon Potansiyel kayıtları incelendiğine hızlı ve yavaş ileten liflerin iletim hızlarında, lidokain ile deksmedetomidinin birlikte uygulanımında istatistiksel olarak blok hızında anlamlı değişiklikler bulduk. Yapılacak olan klinik çalışmalar için aydınlatıcı veriler sunduğumuzu düşünüyoruz. Çalışmamızın farklı doz aralıkları içermemesi, siyatik sinirin ilaç maruziyeti sonrası histopatolojik olarak incelenmemiş olması sonuçlarımızın yorumlanmasında kısıtlayıcı etkenler olarak değerlendirilmiştir.

Bilgilendirme-Teşekkür: Bu çalışma tez çalışması olarak yapılmış olup, Necmettin Erbakan Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada laboratuvarın kullanılması,

kayıtların alınması ve yorumlanmasında Prof. Dr. Nizamettin Dalkılıç ve Dr. Seçkin Tuncer' in katkıları olmuştur.

Kaynaklar

1. Erdine S. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2005. 7, 14, 23, 26, 28, 34, 36-38)
2. Turan B. Sunumlar çeğitli hücrelerden aksiyon potansiyeli örnekleri.<https://acikders.ankara.edu.tr>. 3. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 4th edn. Br J Pharmacol. 2009; 158(Suppl 1):S1–S254.
4. Bhana N. Dexmedetomidine. Drugs 2000; 59 (2):263-268
5. Malmberg AB, Hedley LR, Jasper JR, Hunter JC, Basbaum AI. Contribution of alpha(2) receptor subtypes to nerve injury-induced pain and its regulation by dexmedetomidine. Br J Pharmacol. 2001 Apr;132(8):1827-36.
6. Marhofer P, Brummett CM. Safety and efficiency of dexmedetomidine as adjuvant to local anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol. 2016;29(5):632–637. doi:10.1097/ACO.0000000000000364.
7. Bajwa S, Kulshrestha A. Dexmedetomidine: an adjuvant making large inroads into clinical practice. Ann Med Health Sci Res 2013;3:475–83.
8. Wu HH, Wang HT, Jin JJ, et al. Does dexmedetomidine as a neuraxial adjuvant facilitate better anesthesia and analgesia? a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9:e93114.
9. Ping, Y., Ye, Q., Wang, W., Ye, P., & You, Z. (2017). Dexmedetomidine as an adjuvant to local anesthetics in brachial plexus blocks: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine, 96(4).
10. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 4th edn. Br J Pharmacol. 2009;158(Suppl 1):S1–S254.
11. Pollock JE. Neurotoxicity of intrathecal local anaesthetics and transient neurological symptoms. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003;17(3):471–484. doi:10.1016/S1521-6896(02)00113-1.
12. Goldblum E, Atchabahian A. The use of 2-chloroprocaine for spinal anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2013;57(5):545–552. doi:10.1111/aas.12071.
13. Zhang F, Ding T, Yu L, Zhong Y, Dai H, Yan M. Dexmedetomidine protects against oxygenglucose deprivation-induced injury through the I2 imidazoline receptor-PI3K/AKT pathway in rat C6 glioma cells. J Pharm Pharmacol 2012;64:120-7).
14. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP, et al. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the alpha 2A-adrenoceptor subtype. Eur J Pharmacol 2004;502:87-97.
15. Xu H, Zhao B, She Y, Song X. Dexmedetomidine ameliorates lidocaine-induced spinal neurotoxicity via inhibiting glutamate release and the PKC pathway. Neurotoxicology. 2018 Dec;69:77-83. doi: 10.1016/j.neuro.2018.09.004. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30240660.

Presentation ID/Sunum No= 290

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Pandemi Döneminde Göğüs Cerrahları Açısından Hızlı ve Hasta Koruyucu Cerrahi Prosedür: Awake (Uyanık) VATS

Eray Çınar

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş

VATS (video-assisted torasik surgery), göğüs cerrahisinde popülerliği son 30 yılda artan minimal invaziv cerrahi yöntemdir. Teknolojik gelişmelere paralel olarak cerrahi alanda da daha küçük kesilerden işlemler yapılmaya başlandı. Göğüs duvarından açılan küçük kesilerden toraks boşluğuna ilerletilen yüksek çözünürlüklü kamera ve cerrahi aletler yardımı ile akciğer rezeksiyonları, plevra biyopsileri, timus cerrahisi, göğüs duvarı cerrahisi ve özofagus cerrahisi uygulanabilmektedir.

VATS ile açık cerrahi karşılaştırması yapıldığında post-operatif ağrının az olması, hastanede yatış süresinin kısa olması ve daha hızlı iyileşme ve günlük yaşama daha hızlı dönme avantajları ile VATS ön plana çıkmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda cerrahi ve cerrahi sonrası hasta bakım maliyetleri karşılaştırıldığında iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Her ne kadar VATS ile cerrahi avantajlı olarak ortaya çıksa da cerrahi sırasında anesteziye bağlı komplikasyonlar hastalarda morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. İleri yaşta ve komorbid hastalığı olan hastalarda anestezi uygulaması mortal sonuçlar doğurabilmektedir. Bundan dolayı torakal bölgeden epidural anestezi uygulamasını takiben cerrahi aletlerin ve kameranın toraksa giriş yerlerinden lokal anestezi ve gerekli vakalarda sedasyon uygulaması sonrasında cerrahi uygulamalar son yıllarda popüler olmaktadır. Awake (uyanık) VATS olarak isimlendirilen bu yöntemde hastalar hem genel anestezinin ve endotrakeal entübasyonun komplikasyonlarından korunmuş oluyor hem de kısa sürede taburcu olmaktadır. Özellikle COVID pandemisi döneminde elektif vakalarda awake VATS uygulamalarının yaygınlaşması hem hastaların tanılarının konulup tedavilerinin başlanmasını hızlandırmakta, hem hastaların hastane ortamından hızla uzaklaşmalarını sağlamakta hem de sağlık personelinin iş yükünü hafifletip salgından korunmasını sağlamaktadır.

Vakalar

Ankara Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ne 1 Mart 2021 – 15 Nisan 2021 tarihleri arasında awake (uyanık) VATS ile cerrahi uygulanan 3 vakanın özelliklerinden bahsedilecektir.

Vaka – 1: 78 yaşında erkek hasta Ankara Şehir Hastanesi Acil Servise dispne ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvurması üzerine hastanın çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ hemitoraksın tamamını dolduran plevral efüzyon, sağ hemitoraksta plevral kalınlaşma ve mediastinal lenfadenopati izlenmiştir. Alınan COVID PCR örneği negatif olarak raporlanan ve sol akciğerde COVID tutulumu ile bulgu saptanmayan hastaya toraks dreni uygulanıp plevral mayi drene edildi. Ertesi gün ameliyathanede awake VATS işlemi uygulanan hastadan multiple plevra biyopsileri alındı. Frozen çalışma sonucu malignite yönünden pozitif olan hasta cerrahi sonrasında servis odasına alınmıştır. Hasta cerrahi sonrasında 3. gün taburcu edildi.

Vaka – 2: Yabancı uyruklu 23 yaşında kadın hasta Ankara Şehir Hastanesi Acil Servise dispne şikayeti ile başvurması üzerine hastanın çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde sol hemitoraksın tamamını dolduran plevral efüzyon izlenmiştir. Alınan COVID PCR örneği negatif olarak raporlanan ve sağ akciğerde COVID tutulumu ile bulgu saptanmayan hastaya toraks dreni uygulanıp plevral mayi drene edildi. Ertesi gün ameliyathanede awake VATS işlemi uygulanan hastadan multiple plevra biyopsileri alındı. Frozen çalışma sonucu malignite saptanmayan hasta cerrahi sonrasında servis odasına alınmıştır. Hasta cerrahi sonrasında 2. gün taburcu edildi.

Vaka – 3: Kolon kanseri nedeniyle cerrahi ve sonrasında kemoradyoterapi öyküsü olan 57 yaşında erkek hastanın takiplerinde 3 ay önceki bilgisayarlı toraks tomografisinde sol akciğer alt lobda 2 mm ölçülen nodüler lezyon son tomografisinde 8 mm ölçülmüş, bu büyüme malignite metastazı açısından anlamlı kabul edilmiştir. Hastanın yatışı yapıp COVID PCR çalışması yapılmış, negatif raporlanması üzerine awake VATS yöntemi kullanılarak nodüle wedge rezeksiyonu uygulanmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Her cerrahi yöntemde olduğu gibi toraks cerrahisinde de minimal cerrahi yöntemin popülerliği ve uygulanabilirliği gün geçtikçe artmaktadır. Basit plevra biyopsisi ve drenaj cerrahisinden kompleks sleeve rezeksiyonlar ve özofagus cerrahisi gibi majör vakalarda hastalar VATS teknikleri kullanılarak opere edilmektedir. Yapılan çalışmalarda VATS yöntemini kullanan cerrahların ilk vakalarında cerrahi süre açık cerrahiye göre oldukça uzun olmasına rağmen cerrahi tecrübe ile cerrahi süre oldukça kısalmakta, komplikasyon oranı düşmektedir.

Cerrahi sonrasında hastalarda hayat kalitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi post-operatif ağrıdır. VATS cerrahisi sonrasında hastalara ağrı skalası ile yapılan anketlerde hastaların ağrılarının açık cerrahiye göre oldukça düşük olduğu saptanmıştır.

COVID pandemisi döneminde elektif vakaların hastaneye yatış süresinin kısılması hem cerrahi olan hastanın sağkalımını arttırmak hem de sağlık sisteminin iş yükünü hafifletmek için gereklidir. Göğüs cerrahisinde awake (uyanık) VATS uygulamaları tanı koyma ve cerrahi süre açısından genel anestezi verilen uygulamalar ile benzer özellikler gösteriyor. Ancak hastaların kısa sürede taburcu olması, anesteziye bağlı komplikasyon oranının azalması ve sağlık hizmeti maliyetini düşürülmesi açısından awake VATS uygulaması üstündür. Awake VATS uygulaması ileri yaş, komorbid hastalığı olan hastalarda ve özellikle pandemi döneminde hastaneye yatış süresini kısaltarak hem hasta hem de sağlık personelinin bulaştan korumaktadır.

Kaynaklar

1. Comparison of awake and intubated video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of pleural diseases: A prospective multicenter randomized trial. Kocatürk C, et al. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2019. PMID: 32082924
2. AVATS: Awake Video Assisted Thoracic Surgery – extended series report. Klijian A, et al. J Cardiothorac Surg. 2014 Aug. PMID: 25164440
3. Awake Thoracic Surgery – Is it Worth the Trouble?. Pompeo E. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2012. PMID: 22920526

Presentation ID/Sunum No= 296

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Periferik Biyodegradable Stent Re-Stenozunda Ortalama Trombosi Hacmi ve Trombosit Sayısının Etkileri

Dr. Engin AKGÜL

Kutahya Health Science University Evliya Celebi Training and Research Hospital

Özet

Amaç: Akut vasküler olaylar ve aterosklerozda trombositlerin rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Bu çalışmada amaç; periferik biyodegradable stent restenozu ile ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. **Materyal Metod:** Retrospektif arşiv taraması neticesinde oluşturulan bu çalışmaya 53 hasta dahil edildi. Hastalardan kan örnekleri operasyondan bir gün önce alındı. İşlemden ortalama 6 ay sonra işlem yapılan bölgeye Doppler ultrason (DUSG) ile inceleme yapılarak stent içi restenoz durumları değerlendirildi. Bu DUSG sonucuna göre hastalar; en az %50 stenoz var ise Grup 1, %50 den az stenoz var ise Grup 2 olarak sınıflandırıldı. **Bulgular:** Hastaların 6 sı kadın (%11,3) olup hastaların ortalama yaşları ise 58,1 idi ($\pm 6,7$). Hastaların 45 (%84.9) inde femoral arter lezyonu olup, 8 (%15) inde ise ilyak arterde darlık mevcuttu. DUSG sonucuna göre Grup 1 11 hastadan, Grup 2 ise 42 hastadan oluşmaktaydı. Genç hastalarda restenozun anlamlı oranda daha yüksek olduğu ($p=0,02$), buna karşın cinsiyet ($p=0,636$), trombosit (PLT) sayısı ($p=0,129$) ve MPV ($p=0,210$) ile restenoz arasında bağlantı olmadığı görüldü. **Sonuç:** MPV ile akut koroner ve periferik vasküler hadiseler arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna karşın bizim çalışmamızda biyodegradable stentlerle MPV, PLT değerleri arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Biodegradable Stent, Periferik Arter Hastalığı, Trombosit Sayısı, Ortalama Trombosit Hacmi, MPV

Giriş:

Yaygın kullanımda periferik arter hastalığı (PAD), abdominal aortun ve abdominal aort bifürkasyonunun distal arterlerinin darlığını açıklar. 50 yaşın üzerindeki erkekler ve kadınlar daha sık etkilenir. Temel neden aterosklerozdur ve femoropopliteal bölüm çoğunlukla tutulur, ancak birçok damar aynı anda daralmış olabilir [1]. Kan viskozitesi, kollateral dolaşım, stenozun seviyesi ve ciddiyeti klinik durumu belirler. Aralıklı topallama (Intermittan Klodikasyon-IC) ana semptomdur ve kasın kan talebi ve kasa sunulan kan miktarının bozulmuş dengesinden kaynaklanır. Semptomlar IC ile başlar ve ağrı, solukluk, nabızsızlık, parestezi, felç, nekroz ve kangrene doğru ilerler.

Biyodegradable stentler (Biyobozunur Stentler-BDS), metal olmayan biyoemilebilir malzemelerden oluşur ve diğer çıplak stentlere göre daha az intimal hiperplazi ve akut tromboembolik

olaylara neden olur. İnvasküler stent kırığı çok nadirdir ve BDS çözüldükten sonra geriye artık materyal kalmaz [2]. BDS'yi diğer stentlerden ayıran emilebilir yapıları nedeniyle yeniden balonlama, yeniden stentleme veya diğer müdahaleler için uygundur.

Trombositler, çeşitli granüller, bir mikrotübüler sistem ve bir aktif membran içeren küçük hücrelerdir [3]. MPV; aterosklerotik ve trombotik yolaklarda önemli bir rol oynayabilir [4]. Bu retrospektif çalışmada, BDS de işlem öncesi trombositler ile diğer hematolojik parametreler ve stent içi re-stenoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod:

Bu retrospektif çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmış ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 2013-08 / 20). Ocak 2010 - Ocak 2013 tarihleri arasında iliak arter (IA) veya yüzeyel femoral arter (SFA) darlığı olan ve BDS ile tedavi edilen 53 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar Fontain Sınıflandırması II ve III'e uymuştur. Preoperatif hastaların ayak bileği / kol indeksleri (ABI) ölçüldü. Periferik arter ameliyatı öyküsü olanlar, BDS tedavisi sonrası ilk 24 saat içinde akut tromboz olanlar ve tedaviden sonraki 6 ay içinde ölenler çalışma dışı bırakıldı.

Tüm anjiyografik müdahaleler, anjiyografi laboratuvarında Siemens 792AXA136160 Axiom Artis WEE cihazı kullanılarak yapıldı. Hemogram örnekleri EDTA içeren tüplere alındı ve Beckman Coulter LH 750 cihazında çalışıldı. Sırasıyla 8 ve 45 hastanın kontralateral ve ipsilateral femoral arterleri kanüle edildi. Stent yerleştirilmeden önce intravenöz olarak 1 ml heparin (5000 IU) uygulandı. Operasyon sonunda 3x75 mg klopidogrel yükleme dozu ağızdan verildi ve günde 1x75 mg ile sürdürüldü. İşlemi takiben 10 gün boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoksaparin Sodyum, günde 1 mg / kg) deri altından enjekte edildi. Prosedür öncesi hematolojik parametreler, hastaların verilerinden not edildi. Arteriyel DUSG ameliyat sonrası 6. ayda yapıldı. Arteriyel stenoz oranı % 50 veya daha fazla olan hastalarda, klinik şikayetler başlar ve müdahale gerektirebilir. Bu nedenle, DUSG raporlarına göre, hastalar stent içi restenozu \geq % 50 olanlar (Grup 1, n = 11) ve $<$ % 50 stent içi darlığı olanlar (Grup 2, n = 42) olarak kategorize edildi. İki grup ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit sayısı (PLT) ve diğer parametreler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz:

Veriler, MedCalc İstatistik Yazılım versiyonu 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belçika; <http://www.medcalc.org>; 2013) ile analiz edildi. Sürekli değişkenleri (ortalama, standart sapmalar, minimum, medyan, maksimum) sunmak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grup nominal değişkenleri karşılaştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için normal dağılıma sahipler için student t testi, olmayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. P $<$ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar:

Hastaların 6'sı (% 11,3) kadın, 47'si (% 88,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 58,1 (6,7) yılı. Otuz dokuz (% 73,5) hastada hipertansiyon, 28 (% 52,8) hastada hiperlipidemi ve 16 (% 30,1) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı vardı. On iki (% 22,6) hastaya koroner baypas ameliyatı yapıldı veya koroner arter hastalığı tanısı kondu (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Toplam, n=53	Grup 1, n=11	Grup 2, n=42	p value
Yaş(yıl) (mean(SD))	58.1 (6.7)	52.1 (5.1)	59.7 (6.2)	0.020
Erkek / Kadın (%)	47(88.7) 6(11.3)	10(90.9) 1(9.1)	37(88) 5(12)	0.636
Hipertansiyon, n (%)	39(73.5)	8(72.7)	31(73.8)	0.750
Hiperlipidemi, n (%)	28(52.8)	6(54.5)	22(52.3)	0.446
Diabetes mellitus, n (%)	18(33.9)	4(36.3)	14(33.3)	0.348
KAH, n (%)	12(22.6)	3(27.2)	9(21.4)	0.075
KOAH, n (%)	16(30.1)	3(27.2)	13(30.9)	0.125
BMI> 30, n (%)	8(15)	2(18.1)	6(14.2)	0.240

KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, BMI: body mass indeks

Arteriyel darlığın tanısı konvansiyonel anjiyografi ile kondu. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) sınıflandırmasına göre 36 (% 67.9) hastada tip A, 11 (% 20.7) tip B ve 6 (% 11.3) hastada tip C lezyon vardı. 32 (% 60,3), 16 (% 30,1) ve 5 (% 9,4) hastanın ABI indeks skorları sırasıyla 0,7-0,9, 0,5-0,7 ve 0,3-0,5 arasında değişiyordu (Tablo 2).

Tablo 2: TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) ve ABI ölçümlerine göre hasta sınıflandırması

	Toplam, n=53	Grup 1, n=11	Grup 2, n=42	p value
Yaş(yıl) (mean(SD))	58.1 (6.7)	52.1 (5.1)	59.7 (6.2)	0.020
Erkek / Kadın n (%)	47(88.7) / 6(11.3)	10(90.9) / 1(9.1)	37(88) / 5(12)	0.636
Hipertansiyon, n (%)	39(73.5)	8(72.7)	31(73.8)	0.750
Hiperlipidemi, n (%)	28(52.8)	6(54.5)	22(52.3)	0.446
Diabetes mellitus, n (%)	18(33.9)	4(36.3)	14(33.3)	0.348
KAH, n (%)	12(22.6)	3(27.2)	9(21.4)	0.075
KOAH, n (%)	16(30.1)	3(27.2)	13(30.9)	0.125
BMI> 30, n (%)	8(15)	2(18.1)	6(14.2)	0.240

KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, BMI: body mass indeks

İşlem öncesi PLT, WBC sayımları ve MPV değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi (sırasıyla P = 0.129, P = 0.175 ve P = 0.210). Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyeleri de iki grupta benzerdi (sırasıyla P = 0.756 ve P = 0.088) (Tablo 3). Grup 1'deki hastalar Grup 2'deki hastalardan daha gençti (P = 0,020)

Tablo 3: Hastaların preoperatif hematolojik değerleri

	Toplam (SD)	Mean (SD)	Grup 1 (SD)	Mean (SD)	Grup 2 (SD)	Mean (SD)	P- value
Platelet (103/ μ L)	263.4 (108.8)		257.6 (100)		264.9 (112)		0.129
MPV	8.7 (1.9)		8.2 (0.9)		8.8 (2)		0.210
WBC (103/ μ L)	9.1 (2.9)		8.3 (2.2)		9.3 (3.1)		0.175
LDL-C (mg/dL)	118 (38.3)		116.8 (44.9)		119.2 (36.3)		0.756
HDL-C (mg/dL)	42.3 (8.8)		41.3 (7.2)		42.9 (9.1)		0.088
C-reactive protein, mg/dL	9.8 (10.8)		8.1 (11.5)		10.1 (10.4)		0.125
Albumin, g/dL	3.9 (0.7)		3.8 (0.7)		3.9 (0.6)		0.275
Kreatinine, mg/dL	0.9 (0.5)		1.0 (0.3)		0.9 (0.6)		0.196
BUN, mg/dl	18.3 (9.1)		18.8 (6.7)		17.8 (9.4)		0.146
Total protein, g/dL	6.7 (0.7)		6.4 (0.9)		6.9 (0.6)		0.075

Tartışma:

BDS, damarların endotelyum tarafından emilebilen bir poli-L-laktik asit (PLLA) polimerinden yapılmıştır. Bu malzeme esas olarak hidrolize edilmiştir. Nihai PLLA bozunma ürünleri Krebs döngüsü ile elimine edilir ve idrarla atılır [5]. PLLA ayrıca ortopedik implantlarda, emilebilir sütürlerde ve yumuşak doku implantlarında da kullanılır [5,6].

Stentler ilk 6 ayda esnekliğini ve radyal kuvvetini korur. Uzun vadeli bir takip raporuna göre, insan koroner arterlerinden PLLA materyalinin tamamen ortadan kaldırılması için 3 yıl gereklidir [7]. Periferik arterlerdeki de novo lezyonların biyolojik olarak parçalanabilen stentlerle tedavisi metal stentlerle benzer sonuçlara sahiptir. Anjiyografik görüntüleme verileri metal stentler ve biyolojik olarak parçalanabilir stentler arasında birinci yılda yüksek bir açıklık oranına ulaşmada karşılaştırılabilir [8].

Trombositler, ateroskleroz ve akut vasküler olaylarda önemli bir rol oynar. Aktivasyon kapasiteleri boyutları ile doğru orantılıdır, bu nedenle MPV sadece boyutlarını değil aynı zamanda aktivitelerini de gösterir [9]. Birçok çalışma, yüksek MPV değerlerinin koroner stent içi restenoz ile ilişkili olduğunu ve PAD için bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir [10,11]. Yüksek MPV değerleri iskemik inme, akut koroner sendrom, diabetes mellitus ve preeklampsiye eşlik eder [12]. MPV'nin periferik çıplak metalik stent re-stenozu için erken bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [13,14]. Karauzum ve ark. [13] düşük MPV düzeylerinin stent içi yeniden stenoz üzerinde koruyucu etkileri olduğunu iddia etmektedir. Çalışmamızda MPV değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ve stent içi darlık ile ilişkisi yoktu. Literatürde çelişkiler vardır ve bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Kendi araştırmamıza göre, bu sonucun kullanılan stentin türüne bağlı olduğuna inanıyoruz.

Sigara, diabetes mellitus ve hiperlipidemi, PAD ve stent içi re-stenoz için gösterilen prediktörlerdir [15]. Bu faktörlere karşı önlem alınması kısa vadede stent içi darlığı azaltabilirse de uzun vadede stent tıkanıklıkları önlenemez [16]. Bu nedenle stent açıklığını sağlamak için tüm önlemler alınmalıdır. Çalışmamızda DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, cinsiyet veya VKİ'nin stent içi restenoz ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu kanıtlanmamıştır. Bu bulgu ilginç çünkü literatür verileriyle uyumuyor.

Sonuç:

Bu çalışmanın amacı, tıkanma oranlarını basitçe ölçülebilen hematolojik parametrelere göre karşılaştırmak ve gerektiğinde önlem almaktır. Ancak hematolojik parametrelerin hiçbirinin biyolojik olarak parçalanabilen stentlerin yeniden darlığı ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Literatürle çelişen bu bulgu, biyolojik olarak parçalanabilen stentlerin farklı hammaddelerinden kaynaklanıyor olabilir. Dahası, daha büyük ölçekli çalışmalar bu görüşü destekleyecektir.

Referanslar:

1. Karabay Ö, Karaçelik M, Yılık L, Tekin L, İriz A, Kumdereli S, et al Ischemic peripheral arterial disease: A screening survey. Turk Gogus Kalp Dama. 2012;20(3):450-7. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.089
2. David B, Edward W, Chrisopher T, A New Wave in Treatment of Vascular Occlusive Disease: Biodegradable Stents- Clinical experience and Scientific Principles. JVIR. 2009; 20(3):315-24. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.11.007
3. Eren R, Doğu MH, Koç A, Altındal Ş, Yokuş O, Suyanı E. The association of mean platelet volume and plateletcrit and bone marrow fibrosis in patients with essential thrombocythemia: A cohort study. J Surg Med. 2019;3(2):176-9. DOI: 10.28982/josam.525751
4. Bıyık İ, Aslan MM, Keskin F. Association between platelet indices and missed abortion. J Surg Med. 2019;3(8):549-52 DOI: 10.28982/josam.530098
5. Werner M, Schmidt A, Scheinert S, Banning-Eichenseer U, Ulrich M, Bausback Y, et al. Evaluation of the Biodegradable Igaki-Tamai Scaffold After Drug-Eluting Balloon Treatment of De Novo Superficial Femoral Artery Lesions: The GAIA-DEB Study. J Endovasc Ther. 2016;23(1):92-7. DOI: 10.1177/1526602815620618
6. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? Circulation. 2011;123(7):779-97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971606
7. Nishio S, Kosuga K, Igaki K, Okada M, Kyo E, Tsuji T, et al. Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. Circulation. 2012;125(19):2343-53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000901

8. Werner M, Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Schmidt A, Sievert H, et al Evaluation of the biodegradable peripheral Igaki-Tamai stent in the treatment of de novo lesions in the superficial femoral artery: the GAIA study JACC. *Cardiovasc Interv.* 2014;7(3):305-12. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.09.009
9. Sansanayudh N, Muntham D, Yamwong S, Sritara P, Akrawichien T, Thakkinstian A. The Association between mean platelet volume and cardiovascular risk factors. *Eur J Intern Med.* 2016;30(5):37-42. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.028
10. Yang A, Pizzulli L, Lüderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res.* 2006;117(4):371-7. DOI: 10.1016/j.thromres.2005.04.004
11. Berger JS, Eraso LH, Xie D, Sha D, Mohler ER. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Atherosclerosis.* 2010;213(2):586-91. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.010
12. Li S, Wang C, Zhong XW, Li HQ, FUXQ, Ran XW. Variance of mean platelet volume in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and type 2 diabetic mellitus and its relationship with diabetic peripheral artery disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012;92(2):232-5. PMID:22490792
13. Karauzum K, Bildirici U, Dervis E, Karauzum I, Baydemir C. Preprocedural Mean Platelet Volume Level Is a Predictor of In-Stent re-stenosis of the superficial femoral Artery Stents in Follow-Up. *Cardiol Res Pract.* 2018;4572629. DOI: 10.1155/2018/4572629
14. Dai Z, Gao J, Li S, Li R, Chen Z Mean Platelet Volume as a Predictor for Restenosis After Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke.* 2018;49(4):872-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019748
15. Chan YC, Cheng SW, Cheung GC Predictors of restenosis in the use of helical interwoven nitinol stents to treat femoropopliteal occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2015;62(5):1201-9. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.05.030
16. Miller AJ, Takahashi EA, Harmsen WS, Mara KC, Misra S Treatment of Superficial Femoral Artery Restenosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(12):1681-6. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.07.032

Presentation ID/Sunum No= 312

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Modifiye Radikal Mastektomi Sonrası Cerrahi Alan Enfeksiyonları Sürveyans Çalışması

Exp. Dr. Ahmet Seki¹ , Assoc. Prof. Dr. Sabahattin Aslan²

¹T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Özel Antakya Defne Hastanesi

*Corresponding author: Ahmet SEKİ

Özet

Amaç: Meme kanseri cerrahisi sonrası oluşan cerrahi alan enfeksiyonları, fonksiyonel morbiditeye, postoperatif tedavide gecikmeye, ek maliyete ve psikolojik travmaya yol açması açısından önemlidir. Bu bilgi ışığında çalışmamızda modifiye radikal mastektomi sonrası (MRM) cerrahi alan enfeksiyonlarının (CAE) oranı, cerrahi alan enfeksiyonlarına etki eden faktörlerin tespiti ve sürveyansı amaçlandı. **Bireyler Ve Yöntem:** Çalışmaya Ankara Onkoloji Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğinde, Haziran 2006- Mayıs 2008 tarihleri arasında meme kanseri nedeni ile modifiye radikal mastektomi uygulanan 197 kadın hasta dahil edildi. Hastalarla ilgili faktörlerden; yaş, beden kitle indeksi, sigara içimi, hipertansiyon varlığı, diabetes mellitus varlığı, ASA skoru, preoperatif yatış süresi, toplam yatış süresi incelendi. Operasyonla ilgili faktörlerden; operasyon süresi, perioperatif transfüzyon durumu, transfüzyon sayısı, tümör büyüklüğü, toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu oranı (%), TNM evresi, ortalama dren miktarı, dren çekilme süresi, neoadjuvan kemoterapi uygulanımı, komplikasyon gelişimi ve komplikasyon türleri araştırmaya alındı. **Bulgular:** 179 hastada CAE gelişmezken, 18 hastada CAE gelişti. CAE gelişim oranı %9,1 olarak tespit edildi. Çoklu değişkenli analizlerde enfeksiyon gelişimi üzerine en fazla etkiye sahip olan risk faktörleri sırasıyla; dren çekilme süresi ($p<0,001$), dren miktarı ($p<0,001$), transfüzyon sayısı ($p=0,009$) ve ASA skorlaması ($p=0,018$) olarak saptandı. **Sonuç:** Yara komplikasyonlarını azaltacak ve drenlerin erken çekilmesini sağlayacak olan cerrahi tekniğin modifikasyonunun ve hastaların preoperatif hazırlığının uygun yapılmasının MRM sonrası CAE önlenmesinde en önemli faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Bu amaçla yapılabilir sürveyans çalışmalarının buna katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mastektomi, Cerrahi Alan Enfeksiyonu, Sürveyans

Abstract

Purpose: Surgical site infection (SSI) after breast cancer surgery is enormously important in terms of causing functional morbidity, delaying postoperative treatment, causing incremental cost and psychological trauma. In the light of this knowledge, determination of the incidence of SSI after Modified Radical Mastectomy (MRM), risk factors on SSI and surveillance of SSI was aimed in this study. **Material and Methods:** 197 women patient which was MRM applied due to breast carcinoma from July 2006 to May 2008 in First Department of General Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital were included in the study. All patient dependent parameters such as age, body mass index,

smoking, the presence of hypertension and diabetes mellitus, American Society of Anesthesiologist (ASA) classification, preoperative hospital stay, postoperative hospital stay, total hospital stay were studied. All other factors such as duration of operation, perioperative transfusion, transfusion number, tumor size, total lymph node number, metastatic lymph node number, rate of metastatic lymph node (%), TNM staging, average drain amount, timing of drain removal, preoperative chemotherapy, types and presence of complications, associated with operation were determined. Results: While SSI did not occur on 179 patients, on 18 patients SSI was observed. Overall SSI rate was detected as %9.1. Risk factors after multivariate analysis which have significant effects were determined as respectively, timing of drain removal ($p<0.001$), average drain amount ($p<0.001$), transfusion number ($p=0.009$), ASA classification ($p=0.018$). Conclusion: It was concluded that to prevent SSI after MRM, preoperative preparation of patients and modification of surgical technique by means of decreasing wound complications and timing of drain removal are crucial factors. For that purpose it is considered that surveillance studies would contribute this conclusion.

Keywords: Mastectomy, Surgical Site Infection, Surveillance

1.Giriş

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE); enfeksiyon kontrolü uygulamalarına, yara enfeksiyonu patogenezinin açıkça anlaşılır hale gelmesine, perioperatif antimikrobiyal profilaksinin yaygın halde kullanılır olmasına, asepsi ve antisepsi uygulamalarında, sterilizasyon metotlarında, ameliyathane koşullarında, cerrahi teknik ve yoğun bakım imkanlarındaki ilerleme ve gelişmelere rağmen modern cerrahide morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl yaklaşık olarak otuz milyon ameliyat yapılmaktadır ve bunların %2'sinde CAE gelişmesi beklenmektedir. Bu da yıllık olarak 300.000–500.000 CAE gelişimi anlamına gelmektedir¹. CAE'ler ölüm riskini iki kattan onbir kata kadar arttırabilir ve CAE'si olan hastaların %77'sinin ölümü direkt CAE'ye bağlıdır². Yıllık CAE'ye bağlı 20,000 ölüm gözlenmektedir¹.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) 1986–1999 verilerine göre CAE'ler tüm nozokomiyal enfeksiyonlar içinde %14-16'lık oranla üçüncü sırada yer almaktadır³. Ülkemizde ise Nosoline projesi kapsamında toplanan 1998 verilerine göre %22'lik bir oranla ikinci sırada yer almaktadır⁴. Cerrahi servislerinde ise hastane enfeksiyonları içinde %38'lik oranla birinci sırada yer aldığı bildirilmiştir. CAE'lerin üçte ikisi insizyonel, geri kalan üçte biri ise organ/boşluk alanında olmaktadır. Organ/boşluk alanında daha ağır seyretmekte ve morbidite ve mortalite oranları daha yüksek olmaktadır.

Ayrıca CAE gelişen hastalar, gelişmeyenlere kıyasla %60 oranında daha fazla olasılıkla yoğun bakıma yatmaktadır. Enfeksiyon nedeni ile tekrar hastaneye yatma olasılıkları da beş kat daha fazladır⁵.

CAE'ler hastanede kalış süresini 7–11 gün uzatmaktadır ve yaklaşık \$3000 ek maliyet artışına neden olmaktadır². Ülkemizden bir yayında ise, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada hastane enfeksiyonu nedeniyle hastaların hastanede yaklaşık 20 gün daha fazla kaldığı ve maliyetin hasta başına \$1582 arttığı gösterilmiştir⁶.

Meme kanseri dünya çapında kadınlar arasında en sık gözlenen kanser türlerindedir. Avrupa'da yaklaşık 10 kadından 1'inde gözlenmektedir⁷. ABD'de aşağı yukarı yılda 182.000 kadında ortaya çıkmaktadır. Yıllık mortalite oranı yaklaşık olarak 46.000'dir⁸. Çoğu vakanın tedavisinde primer tümörün çıkartılması (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ile) ve aksiller lenfadenektomi standart prosedürlerdir. Operasyon sonrası seroma oluşumunu önlemek için mastektomi fleplerinin derinlerine ve aksillaya dren yerleştirilir.

Meme cerrahisi sonrası CAE insidansı net olarak bilinmese de ortalama %4–8 oranındadır, bu da yıllık 8.000–16.000 CAE'ye tekabül etmektedir⁹. National Nosocomial Surveillance System (NNIS) sisteminin en son yayınladığı raporda mastektomi hastalarında CAE oranı yaklaşık olarak %2'dir¹⁰. Meme cerrahisi literatürlerinde CAE'ler %1–30 arasında değişen oranlarda yayınlanmıştır^{8,9,11,12,13,14,15}. Oranlar arasındaki fark; operasyon tipine, enfeksiyon için kullanılan tanımlamalara, hastaların spesifik karakteristiklerine, postoperatif takibe, raporlayan enstitüye bağlıdır.

Meme kanseri cerrahisi sonrası CAE gelişiminde yukarıda açıklanan hastaya ve operasyona ait risk faktörleri geçerlidir. Bununla birlikte meme cerrahisi ile ilgili literatürlerde belirtilen risk faktörleri: ileri yaş^{7,11,12,16,17}, obezite^{14,17,18}, yoğun alkol kullanımı^{15,18}, sigara¹⁸, diabetes mellitus^{12,16,18} (DM), malign tümör¹², operasyon öncesi açık meme biopsisi^{8,9}, operasyon öncesi radyoterapi¹⁵, operasyon öncesi kemoradyoterapi^{13,14,16}, acemi cerrahların operasyonu yapması^{13,18}, operasyon sonrası drenajın uzaması¹⁴, operasyonu takiben yapılan rekonstrüksiyon^{9,19}, cilt flebi nekrozu¹¹, transfüzyon¹⁵, tekrar dren yerleştirilmesi¹⁴, drende bakteriyel kolonizasyon¹¹, antimikrobiyal profilaksi eksikliğidir.^{15,23} Oranlar arasındaki fark; operasyon tipine, enfeksiyon için kullanılan tanımlamalara, hastaların spesifik karakteristiklerine, postoperatif takibe, raporlayan enstitüye bağlıdır.

Meme kanseri cerrahisi sonrasında CAE patogeneğinde; mastektomi sonrası seroma oluşumu için potansiyel bir ölü boşluk gelişmesinin ve aksilla diseksiyonu sonrası lenfatik drenajın bozulmasının etkili olabileceği bildirilmiştir¹⁰. Ayrıca açık meme biopsisi sırasında aksilla cildindeki bakterilerden oluşan kontaminasyonun ve biyopsi sonrası bakteriyel kolonizasyona uygun ortam oluşturan seroma oluşumu da, takip eden meme cerrahisi için, CAE oluşumu açısından yüksek riskli bulunmuştur⁸. Ayrıca postoperatif dönemde kullanılan drenin de biofilm tabaka oluşturabileceği ve bu yolla yarada bakteriyel invazyona neden olabileceği bildirilmiştir.

Meme kanseri cerrahisi sonrası oluşan CAE gelişimi belirgin fonksiyonel morbiditeye yol açması, özellikle rekonstrüksiyon sonrası kötü kozmetik sonuçlara yol açması, psikolojik travmaya yol açması, hastanede kalış süresini uzatması, postoperatif adjuvan tedaviyi geciktirmesi açısından önemlidir. Postoperatif radyoterapinin gecikmesi lokal hastalığın kontrolünün zayıflamasına, lokal nüksün erken dönemde ortaya çıkmasına yol açar. Adjuvan kemoterapinin 30 günden daha fazla gecikmesinin de metastaz riskinde artmaya ve sağkalım süresinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir¹.

Meme kanseri cerrahisi sonrası gelişen CAE'lere bağlı antibiyotik tedavisi, doktor ve hemşire vizitleri, hastanede yatış masrafları, işgücü kaybı v.s. ye bağlı ek maliyet getirmektedir. CAE gelişen hastalarda ortalama maliyeti \$16882, enfekte olmamış hastalarda ise \$6123 olarak hesaplanmıştır²⁵.

Bu çalışmada modifiye radikal mastektomi (MRM) sonrası CAE'lerin oranının, CAE gelişimini arttıran risk faktörlerinin tespiti ve CAE'lerin sürveyansı amaçlandı.

2. Bireyler ve Yöntem

2.1. Hasta ve Değişkenlerin Seçimi

Bu çalışmaya Ankara Onkoloji Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğinde, 1 Haziran 2006–31 Mayıs 2008 tarihleri arasında meme kanseri tanısı alan 197 kadın hasta dahil edildi. Erkek hastalar, implant yada rekonstrüksiyon uygulanan hastalar ve koruyucu cerrahi uygulanan hastalar olgu sayısının az olması nedeni ile çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalara MRM uygulandı. Çalışmada; kliniğimizde MRM sonrası CAE'lerin oranı ve CAE'lere etki eden faktörlerin tespiti amaçlandı. Hastalarla ilgili faktörlerden; yaş, beden kitle indeksi, sigara içimi, hipertansiyon (HT) varlığı, DM varlığı, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru, preoperatif yatış süresi, postoperatif yatış süresi, toplam yatış süresi araştırıldı. Operasyonla ilgili faktörlerden; operasyon süresi, perioperatif transfüzyon durumu, transfüzyon sayısı, tümör büyüklüğü, toplam lenf nodu (LN) sayısı, metastatik LN sayısı, metastatik LN oranı (%), TNM (Tümör Boyutu, LN Sayısı, Metastaz durumu) Evresi, ortalama dren miktarı, dren çekilme süresi, neoadjuvan kemoterapi (KT) uygulanımı, komplikasyon gelişimi ve komplikasyon türleri araştırılmaya alındı.

Beden kitle indeksi 18.5 kg/m^2 'nin altında olanlar zayıf, $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar normal kilolu, $25\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar fazla kilolu, $20\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar obez, 40 kg/m^2 ve üzerinde olanlar ise ileri derecede obez olarak gruplandırıldı²⁶.

TNM evrelemedesinde American Joint Committee On Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 2003, 6th Edition, kullanıldı.

2.2. Cerrahi Yöntem ve İntraoperatif ve Postoperatif İzlem

İnsizyonel veya eksizyonel açık biyopsi ile malignite tanısı konan 197 kadın hastaya MRM uygulandı. MRM operasyonları temiz yara grubundan kabul edilerek preoperatif antimikrobiyal profilaksi yapılmadı. MRM operasyonundaki tüm hastalara Mastektomi ve level 1.2.3 aksilla diseksiyonu yapıldı. Operasyon sonrası aksiller diseksiyon ve flep diseksiyonu alanlarını drene edecek şekilde 1 adet rezervuarı bulunan çift yollu hemovak dren (Kapalı 12 CE çift iğneli disposable PVC yara drenaj sistemi, Plasti-Net) kullanıldı.

Operasyon alanı kapalı pansumanla kapatıldı. Postoperatif yirmi dördüncü saatte pansuman açıldı ve operasyon alanı enfeksiyon ve komplikasyon gelişimi açısından günlük takibe alındı. Hemovak dren miktarları günlük olarak kaydedildi. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre CAE tanısı konan hastaların insizyonları aralanıp drenaj sağlanarak steril eküvyonla kültür alındı ve bu grup yüzeysel insizyonel CAE olarak kaydedildi. Ayrıca hemovak dren içeriğinde serözden pürülana değişim olduğunda dren içeriğinden de kültür alındı. Bu grupta derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu olarak kaydedildi. Laboratuvara gönderilen örneklerin tümünden Gram boyama ve aerobik kültür yapıldı. Üreme saptanan örneklerden izole edilen bakteriler tiplendirildi ve antibiyotik duyarlılık testleri çalışıldı. Antibiyotik duyarlılıklarına göre tedavi protokolü düzenlendi. Hasta grubunda CDC kriterlerinde belirtildiği üzere CAE tanısında kültürde üreme şartı aranmadı.

Taburcu sonrası enfeksiyon takibi açısından hasta ve hasta yakınları bilgilendirildi. Enfeksiyon şüphesi durumunda tekrar hastanemiz 1. Genel Cerrahi polikliniğine başvurmaları önerildi. Polikliniğe tekrar başvuru imkanı olmayan il dışından gelen hastalara buldukları yerde genel cerrahi uzmanına başvurmaları, enfeksiyon tanısı konmuşsa, telefonla bildirmeleri gerektiği öğretildi. Bunun yanında otuzuncu günde hastalar telefonla aranarak enfeksiyon gelişimi hususunda bilgi alındı.

2.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Enfeksiyon gelişen grup ile enfeksiyon gelişmeyen grup arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile hastanede yatış süreleri, operasyon süresi, transfüzyon sayısı, LN sayıları, dren miktarı ve dren çekilme süreleri yönünden anlamlı farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Ayrıca, tek değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak her bir değişkene ait Görel Risk ve (%95 Güven Aralığı) hesaplandı. Ayrıca, nominal değişkenler içerisinde de referans kategorilere göre riskli olduğu düşünülen kategorilere ilişkin Görel Risk ve (%95 Güven Aralığı) hesaplandı.

Tek değişkenli istatistikler sonucunda enfeksiyon üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerini incelemek amacıyla bu kez Cox'un Çoklu Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. Geriye dönük adımsal olabilirlik oran testi sonucunda enfeksiyon üzerinde en fazla anlamlı etkiye sahip olan değişkenler belirlendi. Her bir değişkene ilişkin Görel Risk, %95 güven aralığı, Wald istatistiği ve önemlilik düzeyleri saptandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Bu çalışmaya MRM yapılan 197 kadın hasta dahil edildi. 179 hastada CAE gelişmezken, 18 hastada CAE gelişti. CAE gelişim oranı %9.1 olarak tespit edildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Cerrahi Alan Enfeksiyonu Görülme oranı

Enfeksiyon	N	%
(-)	179	90.9
(+)	18	9.1
Toplam	197	100.0

CAE gelişimini etkileyen faktörlerin tespiti için yapılan çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlara ulaşıldı.

CAE gelişmeyen 179 hastanın yaş ortalaması 51.1±10.3 (min: 25, maks: 80) idi. CAE gelişen 18 hastanın yaş ortalaması 48.4±9.7, (min: 36, maks: 68, idi. Yaşın enfeksiyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (p=0.292).

Beden kitle indeksi incelendiğinde; Normal kilolu gruptaki 87 hastanın 5'inde (%5.8), fazla kilolu gruptaki 68 hastanın 8'inde (%11.8), obez gruptaki 42 hastanın 5'inde (%11.9) CAE gelişti. Normal kilolu olan gruba göre fazla kilolu ve obez olan olgularda enfeksiyon görülme riski istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip değildi (p=0.205 ve p=0.256).

Sigara içmeyen 186 hastanın 15'inde (%8.1), sigara içen 11 hastanın 3'ünde (%27.3) CAE gelişti. Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde enfeksiyon gelişme riski istatistiksel anlamlı olarak 3.56 (1.03–12.30) kat daha olası idi (p=0.045).

HT'si olmayan 145 hastanın 11'inde %7.6, HT'si olan 52 hastanın 7'sinde (%14.5) CAE gelişti. HT varlığının enfeksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunamadı. (p=0.209)

DM'si olmayan 177 hastanın 16'sında (%9.0) DM'si olan 20 hastanın 2'sinde (%10) CAE gelişti. DM varlığının enfeksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu (p= 0.910).

ASA 1 grubunda olan 56 hastanın 1'inde (%1,8), ASA 2 grubunda olan 122 hastanın 15'inde (%12.3), ASA 3 grubunda olan 17 hastanın 2'sinde (%10.5) CAE gelişti. ASA düzeyi 1 olanlara göre ASA 2 ve ASA 3 olanlarda enfeksiyon gelişme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artış göstermemekte idi (p=0.054 ve p=0.133).

CAE gelişmeyen 179 hastada preoperatif yatış süresi 6.4±3.7 gün idi. CAE gelişen 18 hastada preoperatif yatış süresi 6.2±3.2 gün idi. Preoperatif yatış süresinin enfeksiyon üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu (p=1.000).

CAE gelişmeyen 179 hastada postoperatif yatış süresi 11.7±3.9 gün idi. CAE gelişen 18 hastada postoperatif yatış süresi 15.3±3.9 gün idi. Postoperatif yatış süresi uzadıkça enfeksiyon gelişme ihtimali de istatistiksel anlamlı olarak artış göstermekte idi (p<0.001).

CAE gelişmeyen 179 hastada toplam yatış süresi 18.1±5.7 gün idi. CAE gelişen 18 hastada postoperatif yatış süresi 21.9±5.4 gün idi. Toplam yatış süresi uzadıkça enfeksiyon gelişme ihtimali de istatistiksel anlamlı olarak artış göstermekte idi (p=0.007).

CAE gelişmeyen 179 hastada operasyon süresi 186.4±43.1 dakika idi. CAE gelişen 18 hastada operasyon süresi 215.8±28.2 dakika idi. Ayrıca operasyon süresi de uzadıkça enfeksiyon gelişme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artış göstermekte idi (p<0.001).

Yukarıda belirtilen değişkenler ve istatistiksel analizi Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Enfeksiyon Üzerinde Yaş, BMI, Sigara, HT, DM, ASA, Yatış Süresi Ve Operasyon Süresinin Etkisi

Değişkenler	n	CAE (-) (n=179)	CAE (+) (n=18)	P	Görel Risk (%95 GA)
Yaş	197	51.1±10.3	48.4±9.7	0.292	0.77 (0.93-1.02)
Beden Kitle İndeksi					
Normal	87	82 (%94.2)	5 (%5.8)	-	1.00
Fazla Kilolu	68	60 (%88.2)	8 (%11.8)	0.205	2.06 (0.67-6.30)
Obez	42	37 (%88.1)	5 (%11.9)	0.256	2.05 (0.59-7.08)
Sigara					
İçmiyor	186	171 (%91.9)	15 (%8.1)	-	1.00
İçiyor	11	8 (%72.7)	3 (%27.3)	0.045	3.56 (1.03-12.30)
HT					
Yok	145	134 (%92.4)	11 (%7.6)	-	1.00
Var	52	45 (%86.5)	7 (%14.5)	0.209	1.84 (0.71-4.74)
DM					
Yok	177	161 (%91.0)	16 (%9.0)	-	1.00
Var	20	18 (%90.0)	2 (%10.0)	0.910	1.09 (0.25-4.73)
ASA Skoru					
Skor 1	56	55 (%98.2)	1 (%1.8)	-	1.00
Skor 2	122	107 (%87.7)	15 (%12.3)	0.054	7.31 (0.97-55.38)
Skor 3	19	17 (%89.5)	2 (%10.5)	0.133	6.31 (0.57-69.60)
Pre-op yatış süresi	197	6.4±3.7	6.2±3.2	1.000	0.99 (0.87-1.12)
Post-op yatış süresi	197	11.7±3.9	15.3±3.9	<0.001	1.17 (1.07-1.27)
Toplam yatış süresi	197	18.1±5.7	21.9±5.4	0.007	1.09 (1.02-1.17)
Operasyon Süresi	197	186.4±43.1	215.8±28.2	<0.001	1.01 (1.004-1.02)

GA: Güven Aralığı, HT: hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, ASA: American Society of Anesthesiologists

Kan transfüzyonu yapılmayan 115 hastanın 7'sinde (%6.1), kan transfüzyonu yapılan 82 hastanın 11'inde (%13.4) CAE gelişti. Kan transfüzyonu'nun yapılması enfeksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye neden olmamakta idi (p=0.087).

CAE gelişmeyen hastalar arasında ortalama kan transfüzyonu miktarı 0.6±0.9 iken CAE gelişen hastalar arasında ortalama kan transfüzyonu miktarı 1.3±1.1 idi. Transfüzyon sayısında meydana gelen her bir ünitelik artış enfeksiyon gelişme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 1.8 (1.2-2.7) kat artırmakta idi (p=0.009).

Tümör büyüklüğü T1 olan 51 hastanın 3'ünde (%5.9), tümör büyüklüğü T2 olan 103 hastanın 9'unda (%8.7), tümör büyüklüğü T3 olan 29 hastanın 3'ünde (%10.3), tümör büyüklüğü T4 olan 14 hastanın 3'ünde (%21.4) CAE gelişti. Tümör büyüklüğü T1 olan gruba göre sırasıyla; T2, T3 ve T4 gruplarında

enfeksiyon gelişme ihtimali istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmamakta idi ($p=0.541$, $p=0.483$ ve $p=0.096$).

CAE gelişmeyen 179 hastada çıkarılan toplam lenf nodu (LN) sayısı 22.1 ± 8.5 idi. CAE gelişen 18 hastada çıkarılan toplam LN sayısı 23.2 ± 6.5 idi. Toplam LN sayısı ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmadı ($p=0.400$).

CAE gelişmeyen 179 hastada çıkarılan metastatik LN sayısı 4.5 ± 7.1 idi. CAE gelişen 18 hastada çıkarılan metastatik lenf nodu sayısı 6.7 ± 9.7 idi. Metastatik LN sayısı ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmadı ($p=0.274$).

CAE gelişmeyen 179 hastada çıkarılan metastatik LN oranı(%) 1.1 ± 1.9 idi. CAE gelişen 18 hastada çıkarılan metastatik LN oranı (%) 1.1 ± 1.3 idi. Metastatik LN oranı (%) ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik saptanmadı ($p=0.346$).

TNM Evresi 1 olan gruptaki 27 hastanın 1'inde (%3.7),TNM Evresi 2 olan gruptaki 84 hastanın 7'sinde (%8.3), TNM Evresi 3 olan gruptaki 85 hastanın 9'unda (%10.6) CAE gelişti. TNM evresi 1 olan gruba göre TNM evresi 2 ve 3 olan gruplarda enfeksiyon gelişme riski istatistiksel anlamlı olarak artmamakta idi ($p=0.444$ ve $p=0.314$).

CAE gelişmeyen 179 hastanın günlük ortalama dren miktarı 120.3 ± 35.9 cc idi. CAE gelişen 18 hastanın günlük ortalama dren miktarı 157.3 ± 95.1 cc idi. Dren miktarı arttıkça enfeksiyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekte idi ($p<0.001$).

CAE gelişmeyen 179 hastanın dren çekilme süresi 8.6 ± 3.1 gün idi. CAE gelişen 18 hastanın dren çekilme süresi 12.9 ± 4.4 gün idi. Dren çekilme süresi uzadıkça enfeksiyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekte idi ($p<0.001$).

Neoadjuvan KT almayan 184 hastanın 16'sında (%8.7), neoadjuvan KT alan 13 hastanın 2'sinde (%15.4) CAE gelişti. Neoadjuvan KT alımı ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik tespit edilmedi ($p=0.426$).

Komplikasyon gelişmeyen 132 hastanın 5'inde (%3.8), komplikasyon gelişen 65 hastanın 13'ünde (%20) CAE gelişti. Komplikasyon varlığının enfeksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü ($p<0.001$).

Yukarıda belirtilen değişkenler ve istatistiksel analizi Tablo 3.3'de gösterilmiştir.

Tablo 3.3 Enfeksiyon Üzerinde Transfüzyon Durumu, Transfüzyon Sayısı, Tümör Büyüklüğü, LN Sayısı, TNM Evresi, Dren Miktarı, Dren Çekilme Süresi, Neoadjuvan KT Ve Komplikasyonun Etkisi

Değişkenler	n	CAE (-) (n=179)	CAE (+) (n=18)	P	Görel Risk (%95 GA)
Kan Transfüzyonu					
Yapılmayan	115	108 (%93.9)	7 (%6.1)	-	1.00
Yapılan	82	71 (%86.6)	11 (%13.4)	0.087	2.29 (0.89-5.90)
Transfüzyon Sayısı	197	0.6±0.9	1.3±1.1	0.009	1.79 (1.18-2.71)
Tümör Büyüklüğü					
T1	51	48 (%94.1)	3 (%5.9)	-	1.00
T2	103	94 (%91.3)	9 (%8.7)	0.541	1.50 (0.41-5.55)
T3	29	26 (%89.7)	3 (%10.3)	0.483	1.77 (0.36-8.79)
T4	14	11 (%78.6)	3 (%21.4)	0.096	3.89 (0.79-19.31)
Toplam LN Sayısı	197	22.1±8.5	23.2±6.5	0.400	1.01 (0.96-1.07)
Metastatik LN Sayısı	197	4.5±7.1	6.7±9.7	0.274	1.03 (0.98-1.08)
Metastatik LN Oranı (%)	197	1.1±1.9	1.1±1.3	0.346	1.00 (0.77-1.28)
TNM Evresi					
Evre 1	27	26 (%96.3)	1 (%3.7)	-	1.00
Evre 2	84	77 (%91.7)	7 (%8.3)	0.444	2.27 (0.28-18.42)
Evre 3	85	76 (%89.4)	9 (%10.6)	0.314	2.89 (0.37-22.81)
Dren Miktarı	197	120.3±35.9	157.3±95.1	<0.001	1.09 (1.03-1.14) *
Dren Çekilme Süresi	197	8.6±3.1	12.9±4.4	<0.001	1.32 (1.18-1.48)
Neoadjuvan KT					
Almadı	184	168 (%91.3)	16 (%8.7)	-	1.00
Aldı	13	11 (%84.6)	2 (%15.4)	0.426	1.82 (0.42-7.90)
Komplikasyon					
Yok	132	127 (%96.2)	5 (%3.8)	-	1.00
Var	65	52 (%80.0)	13 (%20.0)	<0.001	5.71 (2.03-16.02)

GA: Güven Aralığı, LN:Lenf Nodu, KT:Kemoterapi, TNM Evresi: Tümör Büyüklüğü, Lenf Nodu sayısı, Metastaz durumuna göre evreleme sistemi

* Dren miktarında meydana gelen her 10 birimlik artışın enfeksiyon üzerindeki etkisi

CAE gelişmeyen 179 hastanın 9'unda iskemi (%17.3), 1'inde nekroz (%1.9), 40'ında seroma (%76.9), 1'inde hematom (%1.9), 1'inde yarada açılma (%1.9) mevcuttu. CAE gelişen 18 hastanın 2'sinde iskemi, 4'ünde nekroz (%30.8), 6'sında seroma (%46.2), 1'inde hematom (%7.7) mevcuttu.

Komplikasyon türlerinin gruplar içerisinde dağılımı Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Komplikasyon Türlerinin Gruplar İçerisinde Dağılımı

Komplikasyon Türü	CAE (-)		CAE (+)		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
İskemi	9	17.3	2	15.4	11	16.9
Nekroz	1	1.9	4	30.8	5	7.7
Seroma	40	76.9	6	46.2	46	70.8
Hematom	1	1.9	1	7.7	2	3.1
Açılma	1	1.9	-	-	1	1.5
Toplam	52	100.0	13	100.0	65	100.0

NNIS skoru 0 olan 89 hastanın 3'ünde (%3,4), NNIS skoru 1 olan 103 hastanın 14'ünde (%13.6), NNIS skoru 2 olan 5 hastanın 1'inde (%20) CAE gelişti. NNIS skorunun 0 olmasına göre NNIS skoru 1 olan olgularda enfeksiyon gelişme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak büyümekte iken ($p=0.023$), NNIS skoru 2 olan grupta enfeksiyon gelişimi istatistiksel anlamlı olarak artmamakta idi ($p=0.102$).

The Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) skoru 0 olan 13 hastanın 1'inde (%7.7), SENIC skoru 1 olan 156 hastanın 12'sinde (%7.7), SENIC skoru 2 olan 28 hastanın 4'ünde (%17.9) CAE gelişti. SENIC skoru 0 olan gruba göre SENIC skoru 1 ve 2 olan gruplarda enfeksiyon ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artış göstermemekte idi ($p=0.971$ ve $p=0.392$).

Enfeksiyon Üzerinde NNIS ve SENIC Skorlarının Etkisi Tablo 3.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.5. Enfeksiyon üzerinde NNIS ve SENIC skorlarının etkisi

Değişkenler	n	CAE (-) (n=179)	CAE (+) (n=18)	P	Görel Risk (%95 GA)
NNIS					
Skor 0	89	86 (%96.6)	3 (%3.4)	-	1.00
Skor 1	103	89 (%86.4)	14 (%13.6)	0.023	4.24 (1.22-14.75)
Skor 2	5	4 (%80.0)	1 (%20.0)	0.102	6.60 (0.69-63.48)
SENIC					
Skor 0	13	12 (%92.3)	1 (%7.7)	-	1.00
Skor 1	156	144 (%92.3)	12 (%7.7)	0.971	1.04 (0.13-7.99)
Skor 2	28	23 (%82.1)	4 (%17.9)	0.392	2.55 (0.30-21.87)

NNIS: . National Nosocomial Surveillance System, SENIC: The Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control

Enfeksiyon gelişen 18 hastanın 16'sında (%88.9) yüzeysel insizyonel CAE, 2'sinde (%11.1) derin insizyonel CAE mevcuttu. Gelişen CAE'larından 3 tanesi (%16.7) taburcu sonrası tespit edilmişti.

Kültür sonuçları incelendiğinde CAE'larının 6 tanesinde kültürde üreme olmamıştı. En çok üreyen mikroorganizma Staph. Aureus idi. Bunlardan 4 tanesi Metisilin Sensitif Staph. Aureus, 1 tanesi Staph. spp. , 1 tanesi Metisilin Rezistan Koagülaz Negatif Staph. Aureus, 3 tanesi Metisilin Sensitif Koagülaz

Negatif Staph. Aureus, 1 tanesi de Metisilin Rezistan Staph. Aureus idi. 2 kültür sonucunda da Staph. Epidermidis üremiştir.

Enfeksiyon Gelişen Grup İçerisinde Enfeksiyon Türlerinin ve Kültür Sonuçlarının Dağılımı Tablo 3.6. da gösterilmiştir.

Tablo 3.6. Enfeksiyon gelişen grup içerisinde enfeksiyon türlerinin ve kültür sonuçlarının dağılımı

Değişkenler	n	%
Yüzeysel İnsizyonel CAE	16	88.9
Derin İnsizyonel CAE	2	11.1
Taburcu Sonrası CAE	3	16.7
Kültür Sonucu		
Ureme yok	6	33.3
Staph.Epidermidis	2	11.1
Mssa	4	22.2
Strep.spp	1	5.6
Mrkns	1	5.6
Mskns	3	16.7
Mrsa	1	5.6
Toplam	18	100.0

CAE: Cerrahi Alan Enfeksiyonu

Enfeksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip sigara içimi, postoperatif yatış süresi, toplam yatış süresi, operasyon süresi, transfüzyon sayısı, dren miktarı, dren çekilme süresi ve komplikasyon gelişimi ile enfeksiyon gelişimi üzerinde etkili olabileceği düşünülen beden kitle indeksi, hipertansiyon, ASA, transfüzyon ihtiyacı ve tümör büyüklüğünün birlikte etkilerini incelemek amacıyla Cox'un Oransal Hazard Regresyon yöntemi kullanılarak geriye dönük elemeli olabirlik oran testine göre, çok değişkenli analizlerde enfeksiyon gelişimi üzerinde en fazla anlamlı etkiye sahip olan risk faktörleri sırasıyla; dren çekilme süresi, dren miktarı, transfüzyon sayısı ve ASA skorlaması olarak saptandı.

Enfeksiyon Gelişimi Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Risk Faktörlerinin Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkileri (Geriye Dönük Olabirlik Oran Yöntemine Göre Sonuçlar) Tablo 3.7.'de gösterilmiştir.

Çok değişkenli analizler sonucunda enfeksiyon gelişimi üzerinde etkili risk faktörleri Tablo 3.8. de gösterilmiştir.

Tablo 3.7. Enfeksiyon Gelişimi Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Risk Faktörlerinin Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkileri (Geriye Dönük Olabilirlik Oran Yöntemine Göre Sonuçlar

Bağımsız Değişkenler	Görel Risk (GR)	Wald	p	%95 Güven Aralığı (GR)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
BMI – normal	1.00	-	-	-	-
BMI– aşırı kilolu	1.72	0.59	0.443	0.43	6.81
BMI– obez	0.87	0.03	0.860	0.20	3.87
Sigara	3.06	1.54	0.215	0.52	17.89
HT	1.03	0.00	0.965	0.32	3.29
ASA 1	1.00	-	-	-	-
ASA 2	23.34	5.79	0.016	1.79	303.72
ASA 3	21.29	3.83	0.050	1.00	454.98
Post op yatış süresi	0.97	0.09	0.767	0.79	1.19
Toplam yatış süresi	1.05	0.38	0.539	0.90	1.22
Operasyon süresi	1.00	0.29	0.592	0.99	1.02
Transfüzyon durumu	0.28	1.17	0.279	0.03	2.81
Transfüzyon sayısı	2.91	4.04	0.044	1.03	8.28
Tümör Büyüklüğü T1	1.00	-	-	-	-
Tümör Büyüklüğü T2	1.05	0.00	0.951	0.21	5.15
Tümör Büyüklüğü T3	1.30	0.07	0.799	0.18	9.54
Tümör Büyüklüğü T4	3.42	1.41	0.236	0.45	26.16
Dren miktarı *	1.01	5.12	0.024	1.00	1.02
Dren çekilme süresi	1.19	3.55	0.060	0.99	1.42
Komplikasyon	1.94	0.92	0.337	0.50	7.51

BMI: Body Mass Index, HT: Hipertansiyon, ASA: American Society of Anesthesiologists

* Dren miktarında meydana gelen her 10 birimlik artışın enfeksiyon üzerindeki etkisi

Tablo 3.8. Çok değişkenli analizler sonucunda enfeksiyon gelişimi üzerinde etkili risk faktörleri.

Bağımsız Değişkenler	Görel Risk (GR)	Wal d	P	%95 Güven Aralığı (GR)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
ASA 1	1.00	-	-	-	-
ASA 2	12.29	5.63	0.018	1.55	97.52
ASA 3	17.55	5.01	0.025	1.43	215.37
Transfüzyon sayısı	1.89	6.73	0.009	1.17	3.06
Dren çekilme süresi	1.30	5	1	1.16	1.46
Dren miktarı*	1.12	6	1	1.05	1.18

ASA: American Society of Anesthesiologists

*Dren miktarında meydana gelen her 10 birimlik artışın enfeksiyon üzerindeki etkisi

4. Tartışma ve Sonuç

Meme cerrahisi sonrası oluşan postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlar, potansiyel kötü kozmetik sonuçlar nedeni ile ciddi psikolojik travmaya yol açabilir. Ayrıca fonksiyonel morbiditeye, hastanede daha uzun yatış süresine, ek masraflara ve postoperatif tedavide gecikmeye yol açar. Meme kanseri hastalarında, postoperatif 30 günlük radyoterapideki gecikmeye bağlı lokal nüklere ve kemoterapideki gecikmeye bağlı metastatik relaplara ve sağkalım süresi kısılmasına bakıldığında CAE'lerin, ne denli önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden, postoperatif enfeksiyonlardan koruma çabası meme cerrahisinin ayrılmaz bir parçası olarak düşünülmelidir.

CAE'lerin insidansının saptanması önemli bir ilk adımdır. Meme cerrahisi, temiz yara sınıfında kabul edilir ve bu grup ameliyatlarda beklenen enfeksiyon oranı değişik yayınlarda %5'in altındadır. Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 197 bayan hastada MRM sonrası CAE oranı %9,1 olarak tespit edilmiştir. Her ne kadar NNIS sistemi tarafından son yayınlanan raporda mastektomi sonrası CAE oranı %2 olarak açıklansa da değişik literatürlerde %1 ile %30 arasında değişmektedir¹⁵. Çalışmamızda da saptadığımız %9.1'lik enfeksiyon oranının bu bilgiler ışığında kabul edilebilir düzeyde olduğunu düşünmekteyiz. Gene de genel bir bakışla temiz yaralar sınıfından kabul edilen meme cerrahisi sonrası enfeksiyon oranı beklenenin üzerindedir. Literatürler arasında insidans üzerinde saptanan bu fark, yara enfeksiyonu tanımlamasındaki farklılara, takip sürelerinin farklı olmasına, farklı operasyon türlerinin ve hastaların çalışmalara dahil edilmesine bağlanmıştır.

Ayrıca insidans kadar CAE'lerin risk faktörlerinin tespiti de önemlidir. Meme cerrahisi ile ilgili literatürlerde belirtilen risk faktörleri: ileri yaş^{7,11,12,16,17}, obezite^{14,17,18}, yoğun alkol kullanımı^{15,18}, sigara¹⁸, diabetes mellitus^{12,16,18}, malign tümör¹², operasyon öncesi açık meme biopsisi, operasyon öncesi radyoterapi¹⁵, operasyon öncesi kemoradyoterapi^{12,13,14}, acemi cerrahların operasyonu yapması^{13,18}, operasyon sonrası drenajın uzaması¹⁴, operasyonu takiben yapılan rekonstrüksiyon^{9,19}, cilt flebi nekrozu¹¹, transfüzyon¹⁵, tekrar dren yerleştirilmesi¹⁴, drende bakteriyel kolonizasyon¹¹, antimikrobiyal profilaksi eksikliğidir^{15,23}. Bizim çalışmamızda da sigara, postoperatif yatış süresi, toplam yatış süresi, operasyon süresi, transfüzyon sayısı, dren miktarı, dren çekilme süresi, komplikasyon varlığı tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak enfeksiyon gelişimi üzerinde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analizine göre birlikte etkileri (Geriye Dönük Olabilirlik Oran Yöntemine Göre Sonuçlar) incelendiğinde, çok değişkenli analizlerde ASA Skorlamasının, transfüzyon sayısının, dren miktarının ve dren çekilme süresinin etkili olduğu sonucuna varıldı.

İleri yaş grubunun literatürlerde^{7,11,12,16,17}, risk faktörü olarak gösterilmesine rağmen, bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı bir faktör olarak saptanmadı. CAE gelişmeyen hastaların yaş ortalaması

51.1□□ 10.3, CAE gelişen hastaların 48.4□□ 9.7 idi. CAE gelişen hastalarla gelişmeyen hastaların yaş ortalamasının birbirlerine yakın olması, ileri yaşlardaki hastalarımızın sayısının az olması istatistiksel anlamlı sonuç oluşturmadığı kanaatindeyiz (p=0.292).

Obezitenin meme cerrahisi için biri risk faktörü olarak literatürlerde^{14,17,18} bildirilmiş olmasına rağmen, bu bulgu çalışmamızda gösterilemedi. Fazla kilolu (%11,8) ve obez grupta (%11,9) normal kilolulara (%5,8) göre enfeksiyon oranında artış gözlenmiş olsa da aradaki fark istatistiksel bir anlam ifade etmemekteydi. Fazla kilolu grupta obez gruptakilerin enfeksiyon oranları birbirlerine oldukça yakın olmasının istatistiksel anlamı bir sonucu ortaya çıkarmadığını düşünmekteyiz. (p=0.205 ve p=0.256).

Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde enfeksiyon gelişme riski 3.56 (1.03–12.30) kat daha yüksek idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.045). Sorensen LT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hafif sigara içicilerinde (1–14 g/gün) enfeksiyon oranının 2.95(1.07–8.16) kat arttığı, ağır sigara içicilerinde (≥ 15 g/gün) 3.46 (1.52–7.85) kat arttığı saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulduklarını belirtmişlerdir¹⁸.

Literatürlerde^{12,16,18} CAE gelişimi üzerinde önemli bir risk faktörü olarak gösterilen diabetes mellitus' u incelediğimizde, çalışmamızda DM varlığının enfeksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisini saptayamadık (p= 0.910). Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde kan şekeri takibi ve regülasyonun iyi olmasının neticesinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamadığımızı düşünmekteyiz.

Cerrahi hastalarının preoperatif değerlendirilmesinde önemli bir yeri olan ASA skorlaması incelendiğinde ASA 1 grubuna göre, ASA 2 ve ASA 3 grubunda CAE gelişme oranının arttığını saptadık ve bu da çoklu değişken analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. (p=0.054 ve p=0.133). Meme cerrahisi literatürlerinde ASA skorlamasını çoklu değişken analizleri sonucu istatistiksel olarak anlamlı bildiren bir yayına rastlayamadık, çalışmamızın bu grupta tek olduğu görüşündeyiz.

Literatürlerde^{3,28} önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilen preoperatif yatış süresine baktığımızda CAE gelişen grupta, gelişmeyen grup arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunamadı. Çünkü CAE gelişmeyen hastalarda preoperatif yatış süresi ortalama 6.4±3.7 gün, CAE gelişenlerde 6.2±3.2 gün idi. Meme kanserli hastalarımızda onkolojik değerlendirme ve operasyona hazırlık safhasında iki grup arasında preoperatif yatış süreleri ortalama olarak benzer idi. Bu nedenle istatistiksel anlamlı sonuç bulamadığımız kanaatindeyiz. (p=1.000).

Preoperatif yatış süreleri benzer olarak saptanan hastaların postoperatif yatış süreleri incelendiğinde; bu süre CAE gelişen grupta ortalama 15.3±3.9 gün, CAE gelişmeyen grupta ise 11.7±3.9 gün idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Hastaların toplam yatış sürelerine baktığımızda; CAE gelişenlerin yatış süreleri ortalama 21.9±5.4 gün iken CAE gelişmeyenlerde bu süre 18.1±5.7 gün idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (p=0.007). Bununla beraber bu sonuçla hastaların daha uzun süre yatışının mı enfeksiyona yol açtığı yoksa enfeksiyonun mu yatış süresini uzattığı konusu gündeme gelmektedir. Ameliyat öncesi 4 günden daha fazla hastanede yatan hastalarda hastane kaynaklı mikroorganizmalar kolonize olduğu, CAE oranlarında artış görüldüğü ve bu floranın hastanede rastlanan dirençli mikroorganizmaları içerebileceği de gösterilmiştir^{5,29}. Bu nedenle hastanede yatış süresi uzadıkça enfeksiyonun arttığını düşünmekteyiz.

Felippe WA ve arkadaşlarının çalışmasında¹¹ 90 dakikadan uzun süren operasyonlarda enfeksiyon gelişme riskinin 1.70 kat arttığını (1.05–2.76) göstermişler ve istatistiksel olarak anlamlı bulduklarını ifade etmişlerdir (p=0.02). Bizim çalışmamızda ortalama operasyon süresi CAE gelişmeyenlerde 186.4±43.1 dakika, CAE gelişenlerde 215.8±28.2 dakika olarak saptandı ve operasyon süresi uzadıkça enfeksiyon gelişme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak artış göstermekte olduğu sonucuna ulaşıldı. (p<0.001).

Olsen MA ve arkadaşlarının yayınlarında¹⁵ meme cerrahisi yapılan hastalarda transfüzyonu anlamlı bir risk faktörü olarak göstermiş olmalarına rağmen, çalışmamızda kan transfüzyonu yapılmayanlarda enfeksiyon oranı (%6.1) iken, kan transfüzyonu yapılanlarda oran (%13.4) idi. Kan transfüzyonu ile CAE gelişim riski artıyordu fakat istatistiksel anlamlı bir sonucu yoktu. (p=0.087).

Fakat CAE gelişmeyen hastalar arasında ortalama kan transfüzyonu miktarı ortalama 0.6±0.9 iken CAE gelişen hastalar arasında 1.3±1.1 idi. Transfüzyon sayısında meydana gelen her bir ünitelik artış

enfeksiyon gelişme ihtimalini istatistiksel anlamlı olarak 1.8 (1.2–2.7) kat artırmakta idi ($p=0.009$). Bu iki parametreden transfüzyon yapılması ile yapılan transfüzyon miktarının istatistiksel sonucunun farklı çıkması kullanılan örneklemelerin kıyaslanması gerektirdiği analizlerin ve güçlerinin farklılığına bağlandı. Gene de aradaki farkın kliniğe yansıtılması konusu tartışmaya açıktır.

Tran CL ve arkadaşlarının yayınlarında, ciltaltı boşlukta biriken seröz sıvının, bakterilerin proliferasyonunu kolaylaştıran sıvı besiyeri oluşturabileceğini belirtmişlerdir⁸. Felipe WA ve arkadaşları da drende bakteriyel kolonizasyonun CAE gelişimi açısından risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Postoperatif yedinci günden sonra kolonizasyonun arttığını belirtmişlerdir³². Bizim çalışmamızda da günlük ortalama dren miktarlarına bakıldığında CAE gelişmeyen grupta 120.3 ± 35.9 cc, CAE gelişen grupta 157.3 ± 95.1 cc idi. Dren miktarı arttıkça enfeksiyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekte idi ($p<0.001$).

CAE etkileyen parametrelerden dren çekilme süresi de literatürde araştırma konusu olmuştur. Drenler cilt bariyerini geçerek hasta ile dış ortam arasında köprü gibi bir etki oluşturabilir. Dren çekilme süresi literatürlerde 3 günden 13 güne kadar değişmektedir. Vilar-Compte D ve arkadaşları çalışmalarında bu süreyi $19\pm 8,5$ gün olarak bildirmişler ve bunu level 3 disseksiyonu yapmalarına bağlamışlardır¹⁴. Aynı araştırmacılar rekürren seroma oluşumu sonrasında tekrar dren yerleştirildiğinde de enfeksiyon oranının artış göstermekte olduğunu bildirmişlerdir¹⁴. Bizim çalışmamızda da CAE gelişmeyen grupta dren çekilme süresi 8.6 ± 3.1 gün iken CAE gelişen grupta 12.9 ± 4.4 gün idi. Dren çekilme süresi uzadıkça enfeksiyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekte idi ($p<0.001$).

Radyoterapi olmadan neoadjuvan kemoterapinin postoperatif yara komplikasyonlarını arttırdığı gösterilememiştir¹⁴. Literatürlerde eş zamanlı kemoradyoterapinin CAE gelişimini arttırdığı üzerinde durulmuştur. Radyoterapi fibrozisi artırır, vaskülarizasyonu azaltır, hipoksiye yol açarak nekroza, ülserasyona ve enfeksiyona neden olur. Ayrıca dolaşımdaki lökositlerin fonksiyonlarını baskılayıcı etkisi mevcuttur¹⁴. Çalışma grubumuzda da neoadjuvan KT alanlarda CAE gelişim oranı %8.7, neoadjuvan KT alanlarda ise %15.4 olarak saptanmıştır. Neoadjuvan KT alımı ile enfeksiyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik tespit edilmedi ($p=0.426$).

Komplikasyonun CAE gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde; Komplikasyon gelişmeyenlerde oran %3.8 iken, CAE gelişenlerde %20 idi. Komplikasyon varlığının enfeksiyon gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü ($p<0.001$). Çalışmamızda %5.6 hastada iskemi, %2.5 hastada nekroz, %23.4 hastada seroma, %1 hastada hematoma, %0.5 hastanın insizyonunda açılma meydana geldi. Gelişen komplikasyonların oranları ve türleri Tablo 6.1. gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Komplikasyon türleri ve oranları

	CAE (-)		CAE(+)		Toplam	
	n	%	n	%	N	%
Komplikasyon yok	127	70.9	5	27.8	132	67.0
İskemi	9	5.0	2	11.1	11	5.6
Nekroz	1	0.6	4	22.2	5	2.5
Seroma	40	22.3	6	33.3	46	23.4
Hematoma	1	0.6	1	5.6	2	1.0
Açılma	1	0.6	-	-	1	0.5
Toplam	179	100.0	18	100.0	197	100.0

Literatürlerde komplikasyonların oranları değişiktir. Felipe WA ve arkadaşları cilt flebi nekrozu varlığını risk faktörü olarak belirtmişlerdir¹¹. Vilar-Compte D ve arkadaşlarının çalışmasında nekroz %23.9, seroma %25.6 ve hematoma %3.4 hastada gözlenmiştir. Hastanemizden Karakaya M ve

arkadaşlarının yaptıkları bir yayında seroma %31.1, flep nekrozu %11.2 hastada gözlenmiştir³⁰. Değişik komplikasyon oranlarının nedenleri olarak da cerrahi teknik ve drenlerin sayısı ve dren çekme endikasyonları gibi postoperatif faktörler gösterilmiştir¹⁴. CAE'lerin önlenmesinde uygun cerrahi teknikle operasyonun yapılması ve komplikasyonların minimuma indirilmesi gerektiği inancındayız.

NNIS risk indeksine bakıldığında NNIS 0 grubunda 89 (%45.2), NNIS 1 grubunda 103 (%52.3) ve NNIS 2 grubunda 5 (%2.5) hasta mevcuttu. CAE gelişim oranlarına bakıldığında NNIS 0 grubunda %3.4, NNIS 1 grubunda %13.6 ve NNIS 2 grubunda %20. NNIS skorunun 0 olmasına göre NNIS skoru 1 olan olgularda enfeksiyon gelişme ihtimali istatistiksel anlamlı olarak büyümekte iken ($p=0.023$), NNIS skoru 2 olan grupta enfeksiyon gelişimi istatistiksel anlamlı olarak artmamakta idi ($p=0.102$). NNIS 2 grubunda az miktarda hasta olmasının istatistiksel anlam oluşturmadığını düşünmekteyiz.

Witt A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme cerrahisi sonrası CAE insidansı %15.3 (326 hastanın 50'sinde) olarak saptanmıştır. Bu enfeksiyonların %33'ü mastektomi sonrası, %42.4'ü mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası, %6.9'u lumpektomi sonrası ve %23.5'i lumpektomi ve aksiler diseksiyon sonrası oluşmuştur¹². Aksiller diseksiyonun eklendiği malign operasyonlarda, CAE oranının arttığı göz önüne alınırsa erken evre meme kanserlerinde sentinel lenf nodu biyopsisi ile aksiler nodal durumun değerlendirilmesi, enfeksiyonların önlenmesi açısından bir metot olarak düşünülebilir.

Tran CL ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme cerrahisi sonrası CAE insidansı %6.1 (766 hastanın 47'sinde) olarak bulunmuştur⁸. Çalışmada reopereasyonların CAE riskini artırdığı gösterilmiş. Lipshy KA ve arkadaşlarının 283 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, meme kanseri teşhisi; ince iğne aspirasyonu yolu ile %50, açık biyopsi ile %49.7, Core iğne biyopsi yolu ile %0,3 oranında yaptıklarını açıklamışlardır³¹. Açık biyopsi sonrası yapılan operasyonda ince iğne biyopsisi sonrası yapılan operasyona göre enfeksiyon oranı daha fazla bulunmuştur (%6.9'a %1.6 $p=0.06$). Eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu yapılan 43 hastada enfeksiyon oranı %7.1 (%12'si açık biyopsi sonrası) olarak bulunmuştur. Yazarlar mastektomi öncesi açık biyopsinin enfeksiyon oranını artırdığını belirtmişlerdir³¹. Biz de klinik olarak açık biyopsi tekniğini kullanmaktayız. CAE oranının azaltılması için iğne biyopsisi ve ya core biyopsi tekniklerinin kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Olsen MA ve arkadaşlarının 1999 ve 2002 yılları arasında yaptığı çalışmada enfeksiyon oranlarını meme redüksiyonu (benign hastalıklar için) sonrası %1.1, mastektomi sonrası %4.4 (malign hastalar için) olarak bulmuşlardır. Benign hastalarda implant yerleştirilmesi sonrası enfeksiyon oranını %0 ve kanser hastalarında geciktirilmiş implant veya doku genişletici yerleştirilmesi sonrası enfeksiyon oranını %7.7 olarak bulmuşlardır¹⁵. Aynı oranda geniş çaplı ameliyat yapılan malign ve benign hasta grubuna bakıldığında, malign hastalarda enfeksiyon oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız da malign hasta grubunda idi. Malign hastalar opere edileceğinde enfeksiyonun önlenmesi açısından daha titiz davranılması gerektiği inancındayız.

Tejirian T ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında profilaktik antibiyotik kullanımını desteklediklerini belirtmişler ama antibiyotik veriliş yolu, dozajı ve operasyon öncesi veriliş süresi ile ilgili standart bilgiye ulaşamadıklarını belirtmişlerdir²³. 2004 yılında Medicare National Surgical Infection Prevention Projesi profilaktik antibiyotik insizyondan önce 60 dakika içinde verilmesini ve 24 saat içinde sonlandırılmasını önermiştir.

Çalışmamızda ortaya koyduğumuz risk faktörleri ve incelediğimiz literatürler ışığında, meme cerrahisi sonrası CAE'leri önlemek için;

- Meme kanserinin ileri evrelere ulaşmadan, erken evredeyken tanısının konmasını ve tedavisinin yapılmasını,
- Tanı amaçlı biyopsilerin ağıktan ziyade iğne biyopsisi veya core biyopsi ile yapılmasını,
- Komplikasyonların önlenmesi için cerrahi tekniğin geliştirilmesini,
- Pansumanların yapılması ve drenlerin boşaltılması esnasında steriliteye dikkat edilmesini,
- Preoperatif profilaktik antibiyotik yapılmasını,
- Uygun yöntemlerle sürveyans çalışması yapılmasını

- CAE önleme kılavuzlarının önerilerine uyulmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Woods Anne MSN, RN, CRNP, APRN, BC. Key points in the CDC's surgical site infection guideline. *Advances in Skin & Wound Care*. 2005; 18(4): 215–220.
2. Anderson DJ, Sexton DJ, Kanafani ZA, Auten G, Kaye KS. Severe surgical site infection in community hospitals: epidemiology, key procedures, and the changing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Sep; 28(9): 1047–1053.
3. Mangram AJ, Horan TC, Perason ML, Silver LJ, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *AJIC* 1999; 27: 97–134.
4. Dokuzoğuz B. Cerrahi alan enfeksiyonlarında mikrobiyoloji ve epidemiyoloji. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2001; 5: 84–87.
5. Cem Terzi. Cerrahi alan enfeksiyonları. *ANKEM Derg*. 2006; 20(3): 187–193.
6. Çalangu S. Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi. *Sterilizasyon Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları. Samsun İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Araştırma Derneği*. 2002; 1: 193–198.
7. Rotstein C, Ferfuson R, Cummings KM, et al. Determinants of clean surgical wound infections for breast procedures at an oncologic center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 79: 314–317.
8. Tran CL, Langer S, Broderick-Villa G, et al. : Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg* 2003; 69: 852–856.
9. Penel N, Yazdanpanah Y, Chauvet MP, Clisant S, Giard S, Neu JC, Lefebvre D, Fournier C, Bonnetterre J. Prevention of surgical site infection after breast cancer surgery by targeted prophylaxis antibiotic in patients at high risk of surgical site infection. *J Surg Oncol*. 2007 Aug 1; 96(2): 124–129.
10. National Nosocomial Infections Surveillance System National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004 Dec; 32(8): 470–485.
11. Felipe WA, Werneck GL, Santoro-Lopes G. Surgical site infection among women discharged with a drain in situ after breast cancer surgery. *World J Surg*. 2007 Dec; 31(12): 2293–2299.
12. Witt A, Yavuz D, Walchetseder C, Strohmer H, Kubista E. Preoperative core needle biopsy as an independent risk factor for wound infection after breast surgery. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr; 101(4): 745–750.
13. Vilar-Compte D, Roldán-Marín R, Robles-Vidal C, Volkow P. Surgical site infection (SSI) rates among patients who underwent mastectomy after the introduction of SSI prevention policies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Aug; 27(8): 829–834.
14. Vilar-Compte D, Jacquemin B, Robles-Vidal C, Volkow P. Surgical site infections in breast surgery: case-control study. *World J Surg*. 2004 Mar; 28(3): 242–246.
15. Olsen MA, Lefta M, Dietz JR, Brandt KE, Aft R, Matthews R, Mayfield J, Fraser VJ. Risk factors for surgical site infection after major breast operation. *J Am Coll Surg*. 2008 Sep; 207(3): 326–335.
16. Vilar-Compte D, Alvarez de Iturbe I, Martín-Onraet A, Pérez-Amador M, Sánchez-Hernández C, Volkow P. Hyperglycemia as a risk factor for surgical site infections in patients undergoing mastectomy. *Am J Infect Control*. 2008 Apr; 36(3): 192–198.
17. Bertin ML, Crowe J, Gordon SM. Determinants of surgical site infection after breast surgery. *Am J Infect Control*. 1998 Feb; 26(1): 61–65.
18. Sørensen LT, Hørby J, Friis E, Pilsgaard B, Jørgensen T. Smoking as a risk factor wound healing and infection in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2002 Dec; 28(8): 815–820.
19. Lefebvre D, Penel N, Deberles MF, Fournier C. Incidence and surgical wound infection risk factors in breast cancer surgery. *Presse Med*. 2000 Nov 18; 29(35): 1927–1932.

20. Selwyn S. Hospital infection: The first 2500 years. *J Hosp Infect.* 1991; 18 (Suppl A).
21. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med.* 1991 Sep 16; 91(3B): 72S-75S.
22. LaForce FM. The control of infections in hospitals: 1750 to 1950. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections.* 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:1–12.
23. Tejirian T, DiFronzo LA, Haigh PI. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Surg.* 2006 Nov; 203(5): 729–734.
24. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, Shulman LN, Harris JR. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 1996 May 23; 334(21): 1356–1361.
25. Olsen MA, Chu-Ongsakul S, Brandt KE, Dietz JR, Mayfield J, Fraser VJ. Hospital-associated costs due to surgical site infection after breast surgery. *Arch Surg.* 2008 Jan; 143(1): 53–60.
26. Association of Operating Room Nurses. Recommended practices for surgical attire. *AORN J* 1998; 68: 1048–1052.
27. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC Definitions for nosocomial infections. *J Infect Control* 1988; 16: 128–140.
28. Ali Uzunköy. Cerrahi alan enfeksiyonları: risk faktörleri ve önleme yöntemleri. *Ulus Travma Derg.* 2005; 269–281.
29. Kılıç YA, Abbasoğlu O. Cerrahi alan enfeksiyonları: Giriş ve tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001; 5: 63–68.
30. Karakaya M, Karaman N, Özaslan C, Kurukahvecioğlu O, Bircan HY, Altınok M. Meme kanseri cerrahisi sonrası yara komplikasyonları. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006; 2(2): 85–88.
31. Lipshy KA, Neifeld JP, Boyle RM, Frable WJ, Ronan S, Lotfi P, Bear HD, Horsley JS 3rd, Lawrence W Jr. Complications of mastectomy and their relationship to biopsy technique. *Ann Surg Oncol.* 1996 May; 3(3): 290–294.

Presentation ID/Sunum No= 313

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Orbitanın Basınçlı Hava Travması ile İlişkili Pnömoşefali

Dr Sinan BAHADIR

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Giriş

Pnömoşefalinin en sık sebebi kafa tabanı kırıklarıdır.^{1,2} Kemik kırığı olmadan pnömoşefali oluşması çok enderdir.³

Basınçlı hava, atmosfer basıncından daha yüksek basınç altında tutulan havadır. 19. yüzyılın ortalarından itibaren sanayide kullanılmaya başlanmış olup Avrupa'da endüstriyel enerjinin %10'u basınçlı hava üretmek için kullanılmaktadır.⁴

Teknolojik ilerleme ile yüksek basınçlı hava kullanan cihazlar günlük yaşama girmeye başlamış ve bununla ilgili travmalar artmaya başlamıştır. Orbital amfizem, orbita kırıkları (pnömoşefali ile birlikte olabilir) ve pnömomediastinum bildirilen yaralanmalar arasındadır.⁵

Orbitanın yüksek basınçlı hava ile yaralanmaları çoğunlukla sekelsiz iyileşse de optik atrofi ve optik sinir transeksiyonu gibi ciddi yaralanmalar da gelişebilmektedir.⁵ Bunun yanında, orbitanın basınçlı hava travmasından kaynaklanan, kemik kırığı olmaksızın pnömoşefali gelişen az sayıda olgu da bildirilmiştir.^{3,6}

Bu sunumda nadir görülen bu durumu, bir olgu eşliğinde tanı, etiopatoloji ve klinik önemi açısından tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

15 yaşında erkek hasta, benzin istasyonunda hava tabancasıyla futbol topu şişirirken, sağ gözünün basınçlı havaya maruz kalması üzerine sağlık merkezine götürülmüş. Yapılan tetkiklerinde intrakranial hava saptanan hasta merkezimiz acil servisine sevk edilmiş. Hastanın inspeksiyonunda sağ göz kapağı da dahil olmak üzere yüzün sağ yarısında yaygın şişlik mevcut idi.

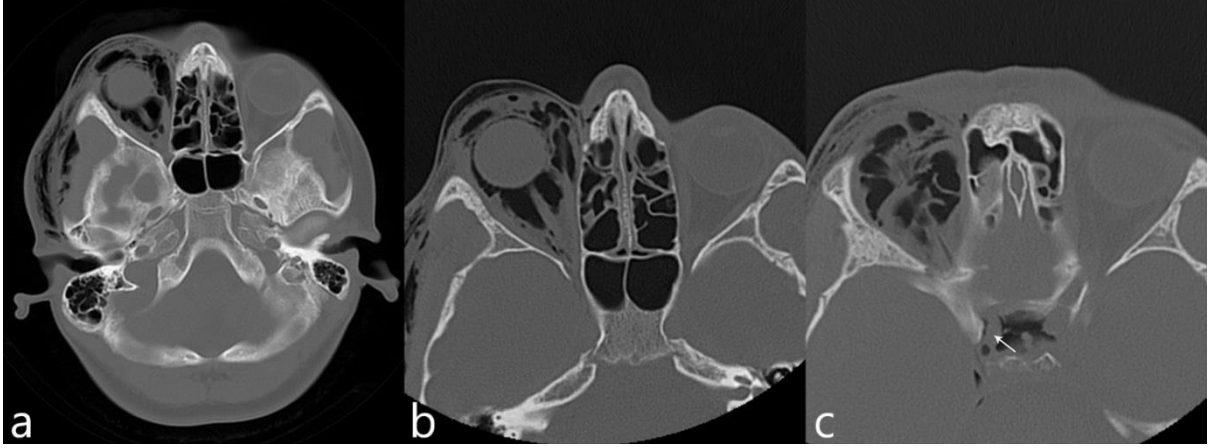
Göz hastalıkları uzmanınca yapılan oftalmolojik değerlendirmede subkutan amfizem, sağ göz kapakları ve konjunktivada şiddetli ödem, subkonjunktival hava ve hemoraji saptandı. Her iki gözde intraoküler basınç normal sınırlardaydı. Kornea, lens, optik disk ve makula normal olarak değerlendirildi.

Nörolojik muayenesi normal idi.

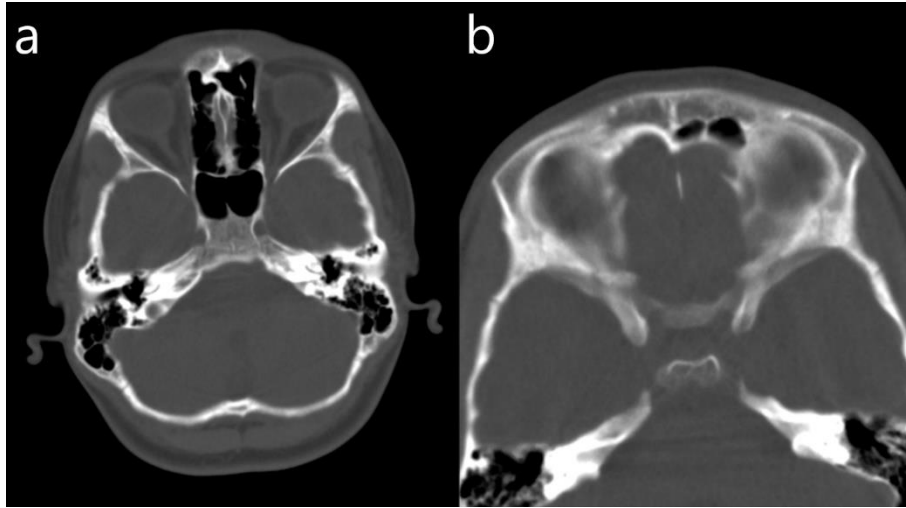
Çok kesitli beyin ve orbita bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde frontal ve temporal bölgelere uzanan ekstraorbital subkutan amfizem, sağ orbita içinde, kafaiçinde optik kanal ve optik sinir komşuluğunda, suprasellar ve bazal sisternlerde hava saptandı. Yüz kemiklerinde, orbita ve sinüs duvarlarında, kafa tabanında kırık saptanmadı (Resim 1).

Göz hastalıkları bölümünce steroid, antibiyotik ve NSAID'den oluşan medikal tedavi önerildi. Hasta beyin ve sinir cerrahisi servisinde izleme alındı. 3. günün sonunda klinik durumu stabil seyreden ve herhangi bir kötüleşme olmayan hasta önerilerle taburcu edildi.

2 hafta sonraki kontrolde herhangi bir klinik şikayeti olmayan hastanın çekilen BT'sinde intrakranyal ve intraorbital havanın tamamen rezorbe olmuş olduğu görüldü (Resim 2).



Resim 1. Aksiyal BT kesitlerinde kemik pencerede hava görüntüleri. a) Sağda temporal subkutan dokuda, göz kapaklarında ve orbita içinde hava. b) Sağ orbita içinde göz küresini, optik siniri ve ekstrinsik kasları çevreleyen, optik kanala doğru azalma gösteren hava. c) Kranyum içinde sağ optik kanal komşuluğunda, optik siniri (beyaz ok) çevreleyen, suprasellar sisterne yayılım gösteren subdural hava.



Resim 2. İkinci haftada çekilen kontrol BT'lerde kemik pencerede (a) subkutan dokular ve orbita içindeki, ve (b) intrakranyal kompartmanlardaki havanın tamamen rezorbe olduğu görülmekte.

Tartışma

Pnömocefali en sık kafa travmasına bağlı kafa tabanı kırıkları sonrasında gelişir. Daha az sıklıkta görülen sebepler ise kraniyofasiyal cerrahiler, transsfenoidal cerrahiler, kronik subdural hematoma ameliyatları, oturur pozisyonda yapılan posterior fossa cerrahileri, ventriküloperitoneal şant yerleştirme cerrahileri, lomber girişimler ve spinal anestezidir.¹

Ağır fasiyal travmaya bağlı orbita veya sinüs kırıkları da orbital amfizem yanında pnömocefaliye sebep olabilir.³ Orbita travmaları açısından bakıldığında, herhangi bir orbita kırığı olmaksızın

pnömoşefali oluşması nadir bir durumdur. Orbita travmaları içinde, basınçlı hava travması orbital afizemin seyrek görülen sebeplerinden olup pnömoşefaliye de yol açabilmektedir.³ Bildiğimiz kadarıyla basınçlı havaya bağlı orbital amfizeme eşlik eden pnömoşefalinin bildirildiği vaka sayısı 7'dir.^{5,6}

Basınçlı hava travmalarında en iyi görüntüleme yöntemi çok kesitli BT'dir. 0.55ml'den fazla miktardaki havayı gösterebilir. Öte yandan, yağ dokusu havayı taklit edebildiğinden hava varlığı kemik pencerelerde değerlendirilmelidir.^{6,7}

Bildirilen vakaların çoğunda havanın orbitaya giriş yolu olarak konjunktiva laserasyonu tanımlanmıştır. Ayrıca alt ve üst göz kapaklarında, medial kantus yakınında oluşan cilt kesileri de diğer bildirilen giriş yollarındandır. Subkonjunktival doku gevşek olduğu için, basınçlı hava kolayca orbita ve subkutan doku gibi diğer bölgelere yayılabilir ve hatta skalp ve mediastene kadar ilerleyebilir.^{5,6} Olgumuzda, oftalmolojik değerlendirmede konjunktival hasar saptanmadı ve cilt laserasyonu yoktu. Havanın orbitaya giriş mekanizması tam olarak ortaya konulamasa da subkonjunktival havanın varlığı, (muhtemelen subkonjunktival kanamanın değerlendirmeyi zorlaştırmasından dolayı) fark edilememiş bir konjunktiva laserasyonu olduğunu düşündürmektedir.

Havanın orbitadan kranyuma geçişi için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Lubniewski ve ark. havanın superior orbital fissür yoluyla ekstradural olarak intrakranyal alana geçtiğini öne sürmüştür.⁸ Ancak bu mekanizma, bizim olgumuz da dahil olmak üzere benzer vakalarda görülen intradural alandaki havayı açıklayamamaktadır. Öte yandan Williams ve ark. havanın Tenon fasyası altından diske olarak optik sinir çevresi boyunca ilerleyip optik kanaldan geçerek kafaiçinde subaraknoid mesafe ve ventriküllere ulaştığını öne sürmüştür. Nitekim, Tenon fasyası altındaki periskleral lenf mesafesi optik sinire ait subdural ve subaraknoid mesafe ile, optik sinir etrafındaki beyin omurilik sıvısı (BOS) da intrakranyal subaraknoid mesafe ile bağlantılıdır.⁹ Bildirilmiş iki farklı olguda, subaraknoid mesafedeki havanın varlığı bu mekanizmayı desteklemektedir.^{3,5} Bizim olgumuzda optik kanalın içerisinde hava saptanmadı. Ancak orbita içinde ve optik kanalın kranyal tarafında optik sinir çevresinde görülen hava, Williams ve ark.'nın görüşünü desteklemektedir.

Basit pnömoşefali yapı itibarıyla benign olup spontan olarak rezorbe olur. Tansiyon pnömoşefali ise hayatı tehdit eden bir durum olup sıklıkla kemik ve leptomeningeal bütünlük bozulduğunda görülür. Tansiyon pnömoşefaliye yol açan iki mekanizma vardır. Sürekli bir BOS kaçağı varlığında kafaiçinde negatif basınç oluşur ve çıkan BOS'un yerini hava alır (ters soda şişesi). İkinci durumda ise ekstrakranyal basınç kafaiçi basıncın üstüne çıktığında hava kafaiçine girer, ama çıkamaz ve birikir (tek yönlü valf).¹⁰ Olgumuz, kemik ve leptomeningeal bütünlükte bozulma olmadığı için basit pnömoşefali olarak değerlendirildi. Nitekim, literatürde bildirilen benzer olguların hiçbirinde tansiyon pnömoşefali gelişmemiş ve cerrahi gereksinimi doğmamıştır. Bizim olgumuzda da diğer olgularda olduğu gibi pnömoşefali spontan olarak rezorbe olmuştur.

Orbitanın basınçlı hava travması ve pnömoorbitusa bağlı olası riskler orbita içi yapıların kontüzyonu, travmatik optik atrofi, yabancı cisim batması ve enfeksiyonu, blow-out kırık ve optik sinir transeksiyonu olarak sayılabilir.^{5,9} Her ne kadar çoğu olgu sorunsuz bir şekilde iyileşse de optik atrofi ve optik sinir transeksiyonuna bağlı kalıcı görme kaybı gelişebilir.^{5,11} Olgumuzda görme kaybı hiç ortaya çıkmadı ve çoğu olgu gibi tamamen düzeldi. Bu da optik sinir etrafındaki havanın optik sinirde bası yapacak veya kan dolaşımını bozacak miktarda olmadığını düşündürmektedir. Profilaktik antibiyotik başlanması da orbita ve intrakranyal enfeksiyonu önlemede etkili olmuştur olabilir.

Sonuç olarak, yüksek basınçlı hava günlük yaşantımıza girdikçe orbital amfizem ve pnömoşefali daha sık karşımıza çıkabilir. Şimdiye kadarki bildirilen vakalarda geçici veya kalıcı tüm hasarlar orbita içine lokalizedir. Bütün bildirilmiş pnömoşefaliler basit tiptedir ve hiçbirini cerrahi girişim gerektirmemiştir. Ancak vakaların azlığı göz önüne alındığında hiçbir zaman tansiyon pnömoşefali gelişmeyeceğini iddia etmek güçtür. Öte yandan, kafaiçinde hava nedeniyle intrakranyal hadiseler öncelik vermek oftalmik yaralanmaların ihmal edilmesine sebep olabilir. Bu olguların oftalmologlar ve beyin ve sinir cerrahisi uzmanlarınca birlikte takip edilmesini önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Gill HS, As ABv. Tension pneumocranium in childhood trauma. *World J Pediatr.* 2008;4(3):231-233.
2. Markham JW. The clinical features of pneumocephalus based upon a survey of 284 cases with report of 11 additional cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1967;16(1):1-78.
3. Yuksel M, Yuksel KZ, Ozdemir G, Ugur T. Bilateral orbital emphysema and pneumocephalus as a result of accidental compressed air exposure. *Emerg Radiol.* 2007;13(4):195-198.
4. Radgen P. Compressed Air System Audits and Benchmarking: Results from the German Compressed Air Campaign "Druckluft effizient". Paper presented at: 3rd European Congress Economics and Management of Energy in Industry2004; Estoril, Portekiz.
5. Ko SW, Lee JS, Choi HS, Ko YG, Hong JP. Near-complete optic nerve transection by high-pressure air. *Clin Exp Emerg Med.* 2016;3(3):190-192.
6. Hiraoka T, Ogami T, Okamoto F, Oshika T. Compressed air blast injury with palpebral, orbital, facial, cervical, and mediastinal emphysema through an eyelid laceration: a case report and review of literature. *BMC Ophthalmology.* 2013;13(1):1-7.
7. Javan R, Jr. RD, Eisenberg AD, Eggers FM. Spontaneous pneumocephalus after commercial air travel complicated by meningitis. *Aviat Space Environ Med.* 2011;82(12):1153-1156.
8. Lubniewski AJ, Feibel RM. Traumatic air blast injury with intracranial, bilateral orbital, and mediastinal air. *Ophthalmic Surg.* 1989;20(9):677-679.
9. Williams TR, Frankel N. Intracerebral air caused by conjunctival laceration with air hose. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(8):1090-1091.
10. Sweni S, Senthilkumaran S, Balamurugan N, Thirumalaikolundusubramanian P. Tension pneumocephalus: a case report with review of literature. *Emerg Radiol.* 2013;20(6):573-578.
11. Gross JG, Doxanas MT. Traumatic optic atrophy caused by compressed air. *Ann Ophthalmol.* 1987;19(2):69-70.

Presentation ID/Sunum No= 314

Oral Presentation / Sözlü Sunum

İhmal Edilmiş Dirsek Çıkığında Tedavi Yönetimimiz

Dr. Ülker Moralar

Özel Silivri Anadolu Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Giriş: Eklem çıkıklarının en kısa süre içerisinde redükte edilmesi gerekmektedir. Geç kalınmış eklem çıkıkları, redükte edilse dahi fonksiyonel ve ağrısız bir eklem elde etmek güçtür. Genellikle ilk başvuruda tanı konulmasındaki yetersizlik veya sağlık kuruluşuna başvuru zamanında geç kalınması en önemli nedenlerdir. Olgumuzda beş yaşında kız çocukta travma sonrası meydana gelen, farkedilmeyen radius başı çıkığı yönetimimizi sunmayı amaçladık. **Olgu:** Beş yaşında kız çocuk hasta düşme sonrası dirsek ağrısı, hareket kısıtlılığı nedeniyle dış merkeze başvurdu. Belirgin bir kırık olmadığı ifade edilen hastanın kolu alçıya alınarak eve gönderildi. Üç hafta sonra kontrole gelmesi söylendi. Üç hafta sonraki kontrolleri sırasında çekilen grafide radius başı çıkığı ve ulnada plastik deformasyon olduğu tespit edildi. Dirsek eklem açıklığında kısıtlılığı olan ve ağrısı devam eden hastaya operasyon kararı verildi. Ulna plastik deformasyon olan hastaya ulnar osteotomi yapıldı. Aynı zamanda radius başı açılarak açık redüksiyon uygulandı ve dirsek bölgesi hareketleri peroperatif kontrol edildi. Hastanın üst ekstremitesi uzun kol alçı-atele alınarak takibe alındı. Takipleri olağan seyreden hastada operasyondan 3 hafta sonra alçı atel çıkarıldı. Fizik tedavi ile tedavisi tamamlanan hastada tam eklem açıklığı ve hareketleri ile başarılı tedavi sağlandı. **Tartışma:** Dirsek çıkıklarında yaralanma sonrası üç haftaya kadar, kapalı redüksiyon önerilmektedir. Üç hafta sonra, yumuşak doku kontraktürü ve osteoporoz gelişimi, manipülasyon ile kırık oluşması veya eklem yüzeyine verilebilecek zarar riskinden dolayı, kapalı redüksiyonun tehlikeli olduğu belirtilmektedir (1). Üç aya kadar olan dirsek çıkıkları için açık redüksiyon, üç ay sonrası için dirsek artroplastisi artrodezi önerilmektedir. Biz de olgumuzda pediatrik hasta olmasını da göz önünde bulundurarak hastamıza tek seansta radius başı açık redüksiyon ve ulnar osteotomi uygulayarak başarı ile tedavi elde ettik. **Kaynak:** 1- Pundkar GN, Sonar SB, Kulkarni OP. A Case of 3-month-old Neglected Elbow Dislocation Managed by Open Reduction and Cruciate Ligament Reconstruction Using Tendon Graft. J. Orthop Case Rep 2017;7(4):58–60

Anahtar Kelimeler: Dirsek Çıkığı, Pediatrik Kırıklar, Ulnar Osteotomi, Travma

Giriş:

Eklem çıkıklarının en kısa sürede redükte edilmesi gerektiği bilinmektedir. Geç kalınmış eklem çıkıkları, redükte edilse dahi fonksiyonel ve ağrısız bir eklem elde etmek güçtür (1).

Proksimal ulna kırığı ile beraber radius başı çıkığına Monteggia kırığı denmektedir ve dört tipi tanımlanmıştır. Olgumuzda Monteggia tip 1 eşdeğeri deformite bulunmaktadır. Monteggia kırığının radyologlar ve klinisyenler tarafından kolaylıkla gözden kaçabileceği de bilinmektedir (2)

Çalışmamızda beş yaşında kız çocukta travma sonrası meydana gelen, farkedilmeyen radius başı çıkığı yönetimimizi sunmayı amaçladık.

Olgu:

Beş yaşında kız çocuk hasta düşme sonrası dirsek ağrısı, hareket kısıtlılığı nedeniyle dış merkeze başvurdu. Belirgin bir kırık olmadığı ifade edilen hasta, kısa kol alçı atele alınarak takip edilmek üzere eve gönderildi. Üç hafta sonra kontrole gelmesi söylendi. Üç hafta sonraki kontrolleri sırasında çekilen grafide Montegio tip 1 eşdeğeri yaralanma: radius başı çıkığı ve ulnada plastik deformasyon olduğu görüldü (Şekil 1,2). Dirsek eklem açıklığında kısıtlılığı olan ve ağrısı devam eden hastaya genel anestezi altında kapalı redüksiyon, başarılı olunmaz ise cerrahi tedavi kararı verildi. Önce kapalı redüksiyon denendi, çıkığın redükte olmadığı görüldü. Ulna plastik deformasyon olan hastaya ulnar osteotomi yapıldı (Şekil 3). Çıkığın redükte olduğu, ancak instabil olduğu belirlendi. İnterpozisyon düşünüldü. Dirsek eklemi açıldı. Radius başı açık redüksiyon uygulandı ve dirsek bölgesi hareketleri intraoperatif kontrol edildi. (Şekil 4). Operasyon sonrasında hastanın üst ekstremitesi uzun sirküler alçıya alınarak takip edildi (Şekil5, 6). Takipleri olağan seyreden hastada, operasyondan 3 hafta sonra alçı çıkarıldı. Fizik tedavi ile tedavisi tamamlanan hastada tam eklem açıklığı ve hareketleri ile başarılı tedavi sağlandı.

Tartışma:

Olgumuzda Monteggia tip 1 eşdeğeri deformite bulunmaktadır. Dış merkezde tanı konulamayan olgu, 3 hafta sonra şikayetlerin devam etmesi üzerine tarafımızdan değerlendirilmiş, tanı konulmuştur.

Literatüre bakıldığında da tanının kolaylıkla gözden kaçtığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada Monteggia kırığının radyologlar ve klinisyenler tarafından kolaylıkla gözden kaçabileceği vurgulanmıştır (2). En sık gözden kaçan bulgunun, radius başı çıkığı / subluksasyonu, ince bir ulnar kırık (sonraki radyografilerde periosteal reaksiyon gelişimi ile doğrulanır) ve ulnar plastik deformite olduğu belirtilmiştir (2).

Monteggia kırıklı çıkığı olan 112 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 18 hastada Monteggia tip I eşdeğeri yaralanma gözlenmiştir. Bu özel Monteggia yaralanma tipinde tanı konulmasının yüksek oranda gözden kaçtığı belirlenmiştir. Bu çalışmada 18 olgunun 13'ünde tanı konulmadığı ve gözden kaçtığı görülmüştür. 18 hastadan 11'i kapalı redüksiyon ve alçı, 7 hasta ameliyat ile tedavi edilmiştir. Yaralanmadan tedaviye kadar geçen ortalama süre için kapalı redüksiyon/ alçı ve ameliyat grubu arasında önemli farklılıklar bulunmuştur (sırasıyla 3.2 ± 2.6 gün; 12.7 ± 13.6 gün). Tedavideki her bir gecikme günü için, cerrahi müdahale olasılığının 1.126 (% 12.6) kat arttığı görülmüştür. Çalışmada sonuç olarak hızlı tedavinin, başarılı bir kapalı redüksiyona izin verirken, küçük gecikmelerin bile cerrahi müdahale ihtiyacını artırdığı belirtilmiştir (3).

Radius başı çıkığı ve ulnar plastik deformasyonu bulunan, ortalama yaşın 8,7 yıl olduğu, 6 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada beş hastaya radyal başın açık redüksiyonu ile ulnar osteotomi, bir hastaya sadece ulnar osteotomi yapıldığı belirtilmiştir. Osteotomi bölgeleri plak-vida veya Kirschner telleri ile tespit edilen hastalar 3,4 yıl takip edilmişler, tüm hastalardaki sonuçların mükemmel olduğu bildirilmiştir (4).

Sonuç olarak olgumuz, literatür bilgileri ışığında, anestezi altında kapalı redüksiyon denemesini takiben, başarılı olunamayınca, ulnar osteotomi ve radius başı açık redüksiyonu uygulanarak başarı ile tedavi edilmiştir.

Kaynaklar:

- 1- Çopuroğlu C, Çölbe SA. İhmal edilmiş travmatik eklem çıkıkları. *TOTBİD Dergisi* 2019; 18:11–15
- 2- Mathur N, Lau KK. Monteggia fracture: an easy fracture to miss. *Emerg Radiol.* 2020 Aug;27(4):377-381.

3- Singh V, Dey S, Parikh SN. Missed Diagnosis and Acute Management of Radial Head Dislocation With Plastic Deformation of Ulna in Children. *J Pediatr Orthop*. 2020; 40(4):e293-e299.

4- Sano S, Rokkaku T, Imai K, Saito S, Abe Y, Moriya H. Radial head dislocation with ulnar plastic deformation in children: an osteotomy within the middle third of the ulna. *J Shoulder Elbow Surg*. 2008;17:768-71

Şekiller:

Şekil 1: Radius başı çıkığı röntgen görüntüsü-1

Şekil 2: Radius başı çıkığı röntgen görüntüsü-2

Şekil 3: Ulnar Osteotomi

Şekil 4: Radius başı açık redüksiyonu

Şekil 5: Postoperatif 1.gün radyolojik görüntü

Şekil 6: Postoperatif 24. gün radyolojik görüntü



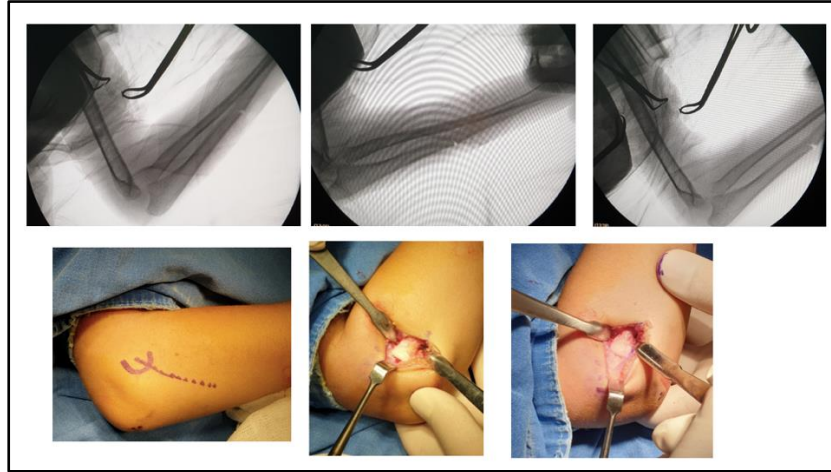
Şekil 1: Radius başı çıkığı röntgen görüntüsü-1



Şekil 2: Radius başı çıkığı röntgen görüntüsü-2



Şekil 3: Ulnar Osteotomi



Şekil 4: Radius başı açık redüksiyonu



Şekil 5: Postoperatif 1.gün radyolojik görüntü



Şekil 6: Postoperatif 24. gün radyolojik görüntü

Presentation ID/Sunum No= 320

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Anesthetic Management of a Patient with Keutel Syndrome

Asst. Prof. Dr. Ruslan Abdullayev¹ , Exp. Dr. Ayten Ceren Bakir²

¹*Marmara University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation*

²*Marmara University Educational and Research Hospital, Department of Pediatric Surgery*

Abstract

Introduction: Keutel syndrome is an autosomal recessive syndrome characterized by multiple peripheral pulmonary stenoses, brachytelephalangism, hearing loss, and abnormal cartilage calcification mostly in trachea, bronchi, and auricula. Specific facial features of these patients, and trachea-bronchial stenosis can result in difficult intubation. We present, with anesthetic implications a case of Keutel syndrome, who had undergone rigid bronchoscopy. **Case:** A 15-year-old boy with the diagnosis of Keutel syndrome was scheduled for diagnostic rigid bronchoscopy to demonstrate anatomical reasons for difficult intubation. The patient had the diagnosis of asthma and pulmonary stenosis. Preoperative anesthetic preparation was done, including preparation for difficult intubation. The patient's chest computerized tomography scan revealed tracheal calcification. Tracheal dimensions were 6.5x7.5 mm at the narrowest portion. An endotracheal tube No:4.0 (outer diameter 5.5 mm) was prepared as a backup. Bronchoscopy revealed no pathology, and the patient was ultimately intubated with the tube No:5.5 (outer diameter 7.5 mm). He was discharged on the next day after one day follow-up in intensive care unit. **Discussion/Conclusion:** Depressed nasal bridge, midfacial hypoplasia, elongated face, low anterior hairline, prominent glabella and eyes, wide mouth, dental malocclusion are fascial features of the Keutel syndrome. These characteristics and tracheobronchial calcification are responsible for the difficult intubation in these patients. Our patient had similar facial characteristics, and tracheal stenosis. Preoperative measurements of the trachea are paramount for these patients. Recurrent ear and upper respiratory tract infections are common features of the Keutel syndrome. These must be considered preoperatively. Pulmonary stenosis is a common disorder in Keutel syndrome and can result in right heart failure. Optimal volume status must be ensured in these patients. In conclusion, patients with the Keutel syndrome have some important anesthetic implications, like optimization of the patient's condition in terms of infection, difficult airway preparation, management of pulmonary hypertension and possible right heart failure perioperatively.

Introduction

Keutel syndrome, first described by Keutel et al. in 1972, is an autosomal recessive syndrome characterized by multiple peripheral pulmonary stenoses, brachytelephalangism, hearing loss, and abnormal cartilage calcification in children that is discordant with the age.¹ These calcifications are most prominent in the trachea, bronchi, and auricula; however, arterial and intracranial calcifications have also been described in the literature.^{2,3} Recurrent upper and lower respiratory tract infections, asthma-like symptoms are common respiratory problems in Keutel syndrome.

Specific facial anatomical features of these patients, and trachea-bronchial stenosis can result in difficult intubation. For this reason, patients undergoing surgery should have proper evaluation and preparation from the anesthetic point of view. In this paper we present to your attention a case of Keutel syndrome, who had undergone diagnostic rigid bronchoscopy in the operating theatre because of a history of difficult intubation and suspicion of tracheal stenosis.

Case

A 15-year-old boy (height: 157 cm, weight: 62 kg) was scheduled for diagnostic rigid bronchoscopy by Pediatric Surgery. The patient had the diagnosis of Keutel syndrome since 13 years old. He had the diagnosis of asthma two years ago, but the drug treatment was irregular. The boy was born to phenotypically normal consanguineous parents (cousins). He has 3 older sisters, one (24 years-old) also having the diagnosis of Keutel syndrome. The patient had the diagnosis of pulmonary stenosis upon the admission to the hospital with dyspnea 4 years ago. Ventilation-Perfusion scintigraphy revealed multiple segmental hypoperfusion areas in the right lung. Right and left lung contribution to the respiratory function was found to be 16.6% and 83.4% respectively. He had undergone cardiac catheterization and angioplasty for the correction of pulmonary stenosis. At the age of 14 he was scheduled for the second angiography, but the procedure could not be performed due to impossible intubation. Rigid bronchoscopy was planned for the patient to demonstrate the anatomical reasons for difficult intubation.

The patient's pulmonary function tests revealed FEV1:49% of predicted, FVC:70% of predicted, and FEV1/FVC:68%. Preoperative echocardiography revealed mild pulmonary valve stenosis. Infective endocarditis prophylaxis was suggested for the patient before the procedure. Preoperative anesthetic preparation of the patient was done, including the preparation for difficult intubation. The patient's chest computerized tomography (CT) scan revealed tracheal calcification. Trachea was measured at the narrowest portion, which was the subglottic region, and the coronal and sagittal diameters were 6.5 and 7.5 mm, respectively (Figure 1A and 1B). Therefore, an endotracheal tube No 4.0 (outer diameter 5.5 mm) was prepared for the patient as a backup. Smooth induction with intravenous propofol 2.5 mg/kg, remifentanyl 1 µg/kg, and rocuronium 0.8 mg/kg was done. Maintenance was provided with propofol 100 µg/kg/min and remifentanyl 0.1 µg/kg/min. The patient had undergone diagnostic rigid bronchoscopy which revealed no trachea-bronchial pathology and was ultimately intubated with the tube No 5.5 (outer diameter 7.5 mm). Methylprednisolone 1 mg/kg IV with pantoprazole 0.5 mg/kg was administered. The procedure was finished in 10 minutes, after which sugammadex 4 mg/kg IV was administered to reverse the effect of the neuromuscular blocker. No complications were observed. The patient was observed in the intensive care unit and discharged on the next day.

Discussion

In this paper we bring into your attention an extremely rare syndrome, which needs specific preparation if he/she undergoes surgery. As far as we know there are only few cases of Keutel syndrome presented in the literature, but there are no recommendations about the anesthetic management of the patients. Cases in the literature point to the difficult airway in these patients, and associated complications. Girit et al.⁴ have presented a child that had difficult intubation due to subglottic stenosis. The patient presented by Meier et al.² had tracheostomy because of impossible intubation for lumbar discectomy operation. Buchsteiner et al. have reported a case of tracheostomy due to impossible intubation for adenoidectomy surgery. Facial features of the patients with Keutel syndrome have been described in the literature. Depressed nasal bridge, midfacial hypoplasia, elongated face, low anterior hairline, prominent glabella and eyes, wide mouth, dental malocclusion has been previously reported.²⁻⁵ These anatomical characteristics can be partially responsible for the difficult intubation in these patients. However, we think that tracheobronchial calcification and the resulting stenosis is the main reason for difficult intubation. Our patient also had specific facial characteristics, but somewhat different from those presented in the previous literature (Figure 2A and 2B). Right nasal septal deviation and thick neck were the most prominent features. Neck extension was normal. Mallampati score was 3 and Cormack-Lehane 3 as well. Measurements of tracheal dimensions guided us in intubation, and we have performed the

intubation accordingly. We recommend that appropriate size endotracheal tubes be planned for these patients preoperatively. Preoperative measurements of the trachea are paramount for these patients.

Recurrent ear and upper respiratory tract infections are common features of the Keutel syndrome.⁴ If this is the case, treatment of the infection and preoperative optimization of the patient must be considered. Our patient had no recurrent infections in his history. Chest physical examination revealed no pathological signs.

Another factor that should be considered in these patients is the pulmonary stenosis. This is a common disorder in Keutel syndrome and can result in right heart failure.^{2,3} Optimal volume status must be ensured in these patients, as the patients with right ventricular failure or pulmonary hypertension are very sensitive to both the reduced preload and volume overload. Fluid challenges for volume depleted patients, and diuretics for volume overloaded patients should be considered. Intraoperative invasive hemodynamic monitoring should be considered as well.⁶ Perioperative management of these patients could be challenging. Factors increasing pulmonary vascular resistance (PVR) must be avoided. Neuraxial anesthesia, especially high thoracic epidural or spinal anesthesia, may cause an acute reduction in systemic vascular resistance (SVR). This can result in decreased preload, cardiac output, and sometimes in bradycardia. Epidural anesthesia is chosen over spinal when possible. Continuous spinal anesthesia with incremental doses of local anesthetics is another option. Hypotension must be treated with judicious administration of fluid; bolus administration of vasopressors or inotropes (e.g., phenylephrine 50-100 µg IV, ephedrine 5-10 mg IV); or low-dose infusions of norepinephrine or vasopressin. Intraarterial catheter, central venous catheter, pulmonary artery catheter, transesophageal echocardiography should be considered to help the management of the hemodynamic instability during major operations in these patients. We did not use these modalities, as the operation was short, and no hemodynamic compromises were expected in the patient.

Anesthetic agents' choice is also of quite importance. Slow and incremental administration of the induction agents is important. Short-acting intravenous hypnotic (e.g., etomidate 0.2-0.3 mg/kg, propofol 2-2.5 mg/kg), opioid (e.g., remifentanyl 1-2 µg/kg, fentanyl 1-2 µg/kg), short-acting muscle relaxant (rocuronium bromide 0.6 mg/kg) combination is a reasonable choice for induction. Lidocaine 1.5 mg/kg is suggested to blunt the airway reflexes. Thiopental resulting in tachycardia, and ketamine resulting in increased PVR are not good options. Maintenance can be done by volatile anesthetics or total intravenous anesthesia (TIVA). Nitrous oxide should be avoided, as it raises PVR. For TIVA propofol 50-200 µg/kg/min together with remifentanyl 0.1-0.5 µg/kg/min can be used. We have chosen our anesthetic induction agents taking the abovementioned factors into consideration. TIVA was our choice, as the patient's examination was performed with rigid bronchoscopy. Finally, the patient was intubated to see if it is possible and extubated after a short time. Sugammadex was administered to reverse the effects of muscle relaxant. We suggest not to use cholinesterase inhibitors, but sugammadex to reverse neuromuscular blocker effects, as the second has faster onset, and the advantage of not increasing airway secretions. Atropine or preferably glycopyrrolate can be used as antisialagogue. We used atropine, as this was our only option for this.

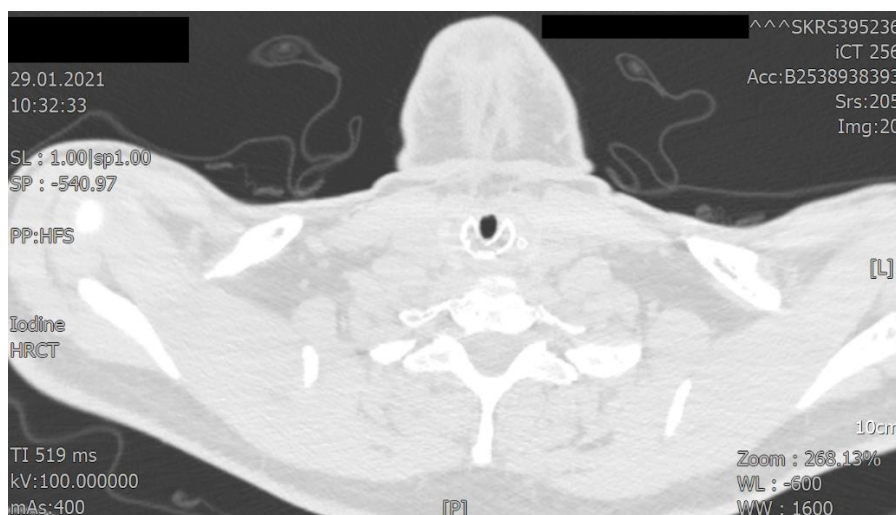
In conclusion, although rarely encountered, patients with the Keutel syndrome have some important anesthetic implications. Optimization of the patient's condition in terms of infection, difficult airway preparation, management of pulmonary hypertension and possible right heart failure must be considered perioperatively.

References

- 1) Keutel J, Jörgensen G, Gabriel P. Ein neues autosomal rezessiv vererbbares Syndrom; multiple periphere Pulmonalstenosen, Brachytelephalergie, Innerohrschwerhörigkeit, Knorpelverknöcherungen bzw. -verkalkungen. *Dtsch Med Wochenschr* 1971; 96: 1676-1681.
- 2) Meier M, Weng LP, Alexandrakis E, Rüschoff J, Goeckenjan G. Tracheobronchial stenosis in Keutel syndrome. *Eur Respir J* 2001; 17: 566-569.
- 3) Teebi AS, Lambert DM, Kaye GM, Al-Fifi S, Tewfik TL, Azouz EM. Keutel Syndrome: Further Characterization and Review. *American Journal of Medical Genetics* 78:182-187.

- 4) Girit S, Senol E. A Rare Diagnosis: Keutel Syndrome. *Medeniyet Med J.* 2019;34:329-32.
- 5) Khosroshahi HE, Uluoğlu Ö, Olguntürk R, Başaklar C. Keutel syndrome: a report of four cases. *Eur J Pediatr* (1989) 149 : 188-191.
- 6) Pilkington SA, Taboada D, Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2015;70(1):56-70.

Figure 1. A; Transverse section of the chest computerized tomography of the patient. Note the tracheal calcification.



B; Preoperative measurements on the trachea performed by anesthesiologist.



Figure 2. A; Frontal view of the patient. Note the specific facial characteristics.



B; Lateral view of the patient.



Presentation ID/Sunum No= 321

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Hipogonadotropik Hipogonadizimli İnfertil Erkek Hastalarda İntrasitoplazmik Sperm İnjeksiyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Arzu YURCİ

Memorial Kayseri Hastanesi Tüpbebek Merkezi, KAYSERİ

Özet

Giriş: Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), erkek infertilitesinin nadir fakat tedavisi iyi bilinen nedenlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) uygulanan HH'li infertil erkeklerin ICSI sonuçlarını değerlendirmektir. Materyal ve metod: IVF tedavisine alınan 28 HH hastasının verileri retrospektif değerlendirildi. ICSI'den önce hormon replasman tedavisi olarak 1500-2000 IU insan koryonik gonadotropin (hCG) tedavi ile testosteron düzeylerinde artış sonrasında üriner veya rekombinant folikül uyarıcı hormon (FSH) başlandı. ICSI için 9 hastada cerrahi olarak çıkarılan spermatozoa, 19 hastada ejakülat sperm kullanıldı. Mikro-TESE'de sperm bulunamayan 3 hastada ICSI işlemi iptal edildi. Vakaların klinik gebelik ve canlı doğum oranları araştırıldı. Bulgular: HH'li erkek hastaların yaş ortalaması 32.42 ± 3.64 idi. Ortalama testosteron düzeyi 152.2 ± 103.1 ng/ml ve ortalama FSH düzeyi 0.90 ± 1.08 IU/L idi. İndüksiyon sonrası elde edilen ortalama oosit sayısı 12.03 ± 4.371 idi. Döllenme oranı % 80 (n=20/25) idi. Embriyo transferi yapılan 20 hastanın klinik gebelik oranı %55 ve canlı doğum oranı % 45'di. Sonuç: Çalışmamızda HH kaynaklı erkek infertilite tedavisinde yardımcı üreme tekniği olarak IVF/ICSI uygulanan hastaların tedaviye iyi yanıt verdikleri gözlenmiştir. HH tanısı almış erkek infertil hastalarda IVF/ICSI ile kabul edilebilir döllenme ve gebelik oranlarına ulaşılabilir.

Anahtar kelimeler: Hipogonadotropik hipogonadizm, İnfertilite, Yardımcı üreme teknikleri

Giriş

Hipogonadotropik hipogonadizm (HH), erkek infertilitesinin nadir fakat tedavisi iyi bilinen nedenlerinden biridir. Gonadotropin azlığı hipofiz veya hipotalamus'un yapısal veya fonksiyonel bozukluklarına bağlı olarak meydana gelir. Erkek infertilitesinin yaklaşık %1-2'sinden sorumludur. Erkek infertilitesinin spesifik tedaviye cevap veren nadir durumlarından birisidir.

HH tanısı serum gonadotropin seviyesi ve testosteron seviyesinin düşük olması ve semen analizinde azospermi/oligospermi tespit edilmesi ile konulur. HH'li erkek hastalarda tedavi ile fertilitate sağlanabileceğinden dolayı bu hastalarda tedavi sonucunda hormonogenez ve spermatogenez ile spontan gebelik elde edilebilir. Tedavi sonucunda bu hastalarda sekonder seks karakterlerinin geliştiği gözlenecektir. Bu hastalara gonadotropin salgısındaki bozukluk seviyesine göre, gonadotropin tedavisi uygulanır (1).

Bu çalışmamızda Kayseri Memorial Hastanesi Tüp Bebek Merkezinde erkek infertilitesinin ayırıcı tanısında hipogonadotropik hipogonadizm saptanan ve gonadotropin tedavisi sonrasında in vitro

fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı IVF/ICSI uygulanan HH'li infertil erkeklerin tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve metod

Ocak 2015 ile Aralık 2020 tarihlerinde IVF/ICSI tedavisine alınan 28 HH hastasının verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük olan erkek hastalar dahil edildi. Tedavi öncesi hastaların dosyalarından BMI, spermiogram parametreleri, hormon profilleri kayıt edildi.

IVF/ICSI'den önce hormon replasman tedavisi olarak 1500-2000 IU insan koryonik gonadotropin (hCG)'nin haftada 2-3 kez 6 ay kadar kullanılması sağlandı. Testosteron düzeylerinde yeterli artış sonrasında hCG tedavisinin 4-6. ayında hCG tedavisine ek olarak üriner veya rekombinant folikül uyarıcı hormon (FSH) tedaviye eklendi. Rekombinant FSH, haftada 2-3 kez olmak üzere 100-150 IU kullanıldı.

Spontan gebelik elde edilemeyen 28 HH olgusunda sperm parametrelerindeki iyileşme sonrasında IVF/ICSI tedavisine geçildi. IVF/ICSI için 9 hastada cerrahi olarak çıkarılan spermatozoa, 19 hastada ejakülat sperm kullanıldı. Testis dokusu, mikrodisseksiyon testis sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) ile toplandı ve IVF/ICSI için kullanıldı. Mikro-TESE'de sperm bulunmadığı için 3 hastada ICSI işlemi iptal edildi. Elde edilen spermelerde spermelerin hareketsiz olduğunda kalsiyum ionofor kullanıldı. Döllenme paterni IVF/ICSI'den 16-18 saat sonra kaydedildi. Vakaların klinik gebelik ve canlı doğum oranları araştırıldı.

Bulgular

HH'li erkek hastaların yaş ortalaması 32.42 ± 3.64 yıl idi. Ortalama testosteron düzeyi 152 ng/ml ve ortalama FSH düzeyi 0.90 ± 1.08 IU/L idi. HH'li erkek hastaların demografik özellikleri ve tedavi başlangıcındaki hormon değerleri tablo 1'de verilmektedir. İndüksiyon sonrası elde edilen ortalama oosit sayısı 12.03 ± 4.37 'di. Kadınların demografik özellikleri tablo 2'de verilmektedir. Toplam 25 hastada uygulanan IVF/ICSI tedavisinin siklus karakteristikleri ise tablo 3'de sunulmaktadır. Çalışmada döllenme oranı % 80 ($n=20/25$) saptanmış olarak bulunmuştur. Toplam 5 hastada döllenme sağlanamadığı için transfer işlemi iptal edilmiştir. Embriyo transferi yapılan 20 hastada ise klinik gebelik oranı % 55 ($n=11/20$) olup canlı doğum oranı ise % 45 ($n=9/20$)'dir. IVF/ICSI sonuçları tablo 4'de verilmektedir.

Tablo 1: Hipogonadotropik hipogonadizmliler erkek hastaların demografik özellikleri ve tedavi başlangıcındaki hormon değerleri

Hipogonadotropik hipogonadizm	
Erkek yaşı (yıl)	32.42±3.64
Testosteron (ng/ml)	152.2±103.1
FSH (IU/L)	0.90±1.08
LH (IU/L)	0.74±1.62

Tablo 2: Kadınların demografik özellikleri

Kadın yaşı (yıl)	28.71±5.27
Deneme sayısı (n)	2.24±1.42
İnfertilite süresi (yıl)	6.74±3.23
BMI (kg/m ²)	27.63±4.18

Tablo 3: Siklus karakteristikleri

Oosit sayısı (n)	12.03±4.37
2 PN (n)	9.88±5.61
Fertilizasyon oranı (%)	80
HCG günü E2 (IU/ml)	1866.82±925.38
HCG günü endometrial kalınlık (mm)	10.45±2.31

Tablo 4: IVF/ICSI sonuçları

Klinik gebelik oranı (%)	55 (11/20)
Canlı doğum oranı (%)	45 (9/20)
Düşük oranı (%)	18 (2/11)

Tartışma

HH, genital organların ve sekonder seks karakterlerinin yetersiz gelişmesi ile karakterize erektil disfonksiyon ve infertilite ile seyreden bir klinik tablodur. İnfertil HH'li erkek hastalarda gonadotropik hormon tedavisi ile üreme fonksiyonları hastaya tekrar kazandırılabilir. Ancak iyi bilinen bir klinik antite ise bu hastalarda yaş ilerledikçe fertilizasyon elde edilme şansının azaldığıdır (2). Literatürde HH'li erkek hastalarda tedavi sonrasında testosteron düzeylerinin arttığı ve spontan gebelik elde edilebildiği gösterilmiştir (3). Bu çalışmaya ise spontan olarak gebelik elde edilemeyen, erkek faktörü olarak HH tanısı almış ve tedaviye rağmen fertilite sağlanamamış 28 infertil çift çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda HH kaynaklı erkek infertilite tedavisinde yardımcı üreme tekniği olarak IVF/ICSI uygulanan hastaların tedaviye oldukça iyi yanıt verdiği klinik gebelik oranının % 55 olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç literatürdeki HH'li erkek hastaların IVF/ICSI sonuçları ile uyumludur (4). Bu sonuçlar infertilite nedeniyle başvuran çiftlerde HH tanısı almış bir erkek infertilite faktörünün tespit

edilmesi durumunda yardımcı üreme tekniklerinden IVF-ICSI ile kabul edilebilir döllenme ve gebelik oranlarına ulaşılabilirliğini göstermektedir.

Referanslar:

1. Ortac M, Hidir M, Salabas E, Boyuk A, Bese C, Pazir Y, Kadioglu A. Evaluation of gonadotropin-replacement therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl.* 2019; 21(6):623-7.
2. Hosseinifar H, Sabbaghian M, Chehrazi M, Modarresi T, Alipour FJ, Sadighi Gilani MA. Assessment of deoxyribonucleic acid fragmentation index, testicular volume, semen parameters, and hormone profile in gonadotropin-treated men with hypogonadotropic hypogonadism. *Urology.* 2013; 82(6):1291-5.
3. Ishikawa T, Ooba T, Kondo Y, Yamaguchi K, Fujisawa M. Assessment of gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2007; 88(6):1697-9.
4. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(5):1715-44.

Presentation ID/Sunum No= 322

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Intrakranial Kanama Nedeniyle Opere Edilen 65 Yaş ve Üzeri Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Boran URFALI ¹, Senem URFALI ²

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı,

² Doktor Öğretim Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Özet

İntrakraniyal kanama, beyin parankimi ve çevresindeki meningeal boşlukları içeren kanamayı ifade eder ve anatomik konumuna bağlı olarak birkaç alt tipi vardır. İntrakranial kanamalar yüksek mortalite ile seyrederek ve yaşayan hastalarda ciddi morbiditeye yol açar. 65 yaş ve üstü "yaşlılar", Türkiye nüfusunda da tüm dünyada olduğu gibi hızla artan bir oranını temsil etmektedir. Bu çalışmada hastanemizde 2020-2021 yılları içerisinde intrakranial kanama sebebiyle opere edilen 65 yaş üstü hastaları retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: İntrakranial kanama, ileri yaş , geriatrik, multidisipliner yaklaşım

Abstract

Intracranial hemorrhage refers to bleeding involving the brain parenchyma and surrounding meningeal spaces and has several subtypes depending on its anatomical location. Intracranial hemorrhages have a high mortality rate and cause serious morbidity in survivors. "Elderly people" aged 65 and over represent a rapidly increasing rate of the population of Turkey, as in the rest of the world. In this study, we aimed to evaluate patients over 65 years of age retrospectively who were operated due to intracranial hemorrhage in our hospital in 2020-2021.

Keywords: Intracranial hemorrhage, elderly, geriatric, multidisciplinary approach

Giriş:

İntrakranial kanamalar ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, acil tanı ve tedavi gerektiren klinik antitelerdir. Geriatrik nüfus tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır. Türkiye’de geriatrik yaş grubu toplumun yaklaşık % 9’unu oluşturmaktadır. Geriatrik popülasyonun toplum içindeki oranının artmasıyla bu yaş grubundaki insanlar sosyal ve iş hayatında daha fazla aktif olarak rol almaya başlamakta ve doğal olarak da geriatrik popülasyonun sağlık problemleri de modern tıp tarafından daha güncel olarak irdelenmeye başlamaktadır. Diğer organ ve sistemlerde olduğu gibi sinir sisteminde de hem nörolojik hem de nöroşirurjik hastalıkların görülme sıklığı ileri yaş grubunda artmaktadır. Beyin ve sinir

cerrahisinin ilgi alanına giren intrakranial kanamalar geriatrik yaş grubu için morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk oluşturmaktadır. İntrakranial kanamalar epidural kanama, subdural kanama ve intraparenkimal kanamalar gibi alt grupları içermektedir. Bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde son iki yıl (2020-2021) içerisinde intrakranial kanama nedeniyle opere edilen 65 yaş üzeri hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal Metod:

Ocak 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'na intrakranial kanama nedeniyle başvuran ve opere edilen, peroperatif ve postoperatif dönemde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından da takip edilen 27 hasta çalışmaya dahil edildi, hastaların demografik verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmaya katılan toplam hasta sayısı 27, toplam ameliyat sayısı 28 idi. Hastaların %29.62'si (n:8) kadın, %70.37'si (n:19) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 74.8 ± 8.1 yıl olarak bulundu. Kadın hastaların yaş ortalamasının 74.4 ± 8.8 ve erkek hastaların yaş ortalamasının 75.1 ± 8.3 olduğu bulundu. Hastaların hastaneye başvuruları sırasında çekilen beyin BT'leri değerlendirildiğinde %59.25'inde (n:16) subdural kanama, %37.03'ünde (n:10) intraserebral (intraparenkimal) kanama ve %3.70'inde (n:1) epidural kanama olduğu gözlemlendi. Hastalardan bir tanesi farklı bir yatış tarihinde ilk yatış tarihindeki tanı olan subdural kanama ile yeniden opere edildi. Tüm hastalara preoperatif olarak CBC, kan biyokimyası, PT, APTT ve INR'yi de içeren rutin tetkikler yapıldı. Operasyon sonrasında G.K.S. ve genel durumu uygun olan hastalar ekstübe edilerek Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Yoğun Bakımı'nda takibe alındı. Postoperatif erken dönem ekstübasyonu uygun olmayan hastalar aynı yoğun bakımda Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından da solunum ve mekanik ventilatör ayarları açısından kan gazı değerleri ve rutin tetkikleri ile takip edildi. Bu hastalar mümkün olan en kısa zamanda ekstübe edilerek uygun şartlar oluştuğunda Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Servisi'ne alındılar ve taburcu edildiler. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel exitus oranı %44.44 (n:12) olarak saptandı. Hastaların analiz edildiğinde intraserebral kanama (intraparenkimal) nedeniyle opere edilen hastaların %70'i (n:7) ve subdural kanama nedeniyle opere edilen hastaların %31,25'i (n:5) exitus oldu.

Tartışma:

Çalışmamızda geriatrik yaş grubunda meydana gelen intrakranial kanamaların özellikle de intraserebral kanama tanısı alanların mortalite oranları oldukça yüksek olarak gözlenmiştir¹. Bu durumun altında yatan nedenleri arasında geriatrik yaş grubundaki hastalarda karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi eşlik eden yandaş hastalıklar, antitrombotik ajan kullanımı, düşmeler, kanama diatezleri, hemodiyaliz, serebral atrofi, sosyal hayat ve iş hayatının içerisinde daha fazla yer alma ve buna bağlı travmalar sayılabilir¹⁻⁶. Sayılan bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda geriatrik popülasyonda intrakranial kanama yönetiminde beyin ve sinir cerrahisi, anesteziyoloji ve reanimasyon, geriatri, nefroloji, kardiyoloji gibi branşlarla gerçekleştirilen multidisipliner tedavi planlamaları daha akılcı olacaktır. Bu yaş grubu hastaların intrakranial kanama riskinden korunmasının öncelikle hedeflenmesi ve opere edilmeleri gereken durumlarda da multidisipliner olarak takip ve tedavi edilmelerinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Nentwich LM, Grimmnitz B. Neurologic Emergencies in the Elderly. *Emerg Med Clin North Am.* Aug 2016;34(3):575-99. doi:10.1016/j.emc.2016.04.009
2. Ducruet AF, Grobelny BT, Zacharia BE, et al. The surgical management of chronic subdural hematoma. *Neurosurg Rev.* Apr 2012;35(2):155-69; discussion 169. doi:10.1007/s10143-011-0349-y
3. Adhiyaman V, Asghar M, Ganeshram KN, Bhowmick BK. Chronic subdural haematoma in the elderly. *Postgrad Med J.* Feb 2002;78(916):71-5. doi:10.1136/pmj.78.916.71

4. Rust T, Kiemer N, Erasmus A. Chronic subdural haematomas and anticoagulation or anti-thrombotic therapy. *J Clin Neurosci*. Oct 2006;13(8):823-7. doi:10.1016/j.jocn.2004.12.013
5. Sood P, Sinson GP, Cohen EP. Subdural hematomas in chronic dialysis patients: significant and increasing. *Clin J Am Soc Nephrol*. Sep 2007;2(5):956-9. doi:10.2215/CJN.03781106
6. Yang K, Zhang Y, Song J, Zhang X, Wan W. Minimally invasive puncture and drainage versus craniotomy: basal ganglia intracerebral hemorrhage in elderly patients. *J Integr Neurosci*. Jun 30 2019;18(2):193-196. doi:10.31083/j.jin.2019.02.161

Presentation ID/Sunum No= 327

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Varis Tedavisinde Endovenöz Radyofrekans Ablasyon Yöntemi

Doç. Dr. Yüksel DERELİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Özet

Amaç: Bu çalışmada, varis tedavisinde endovenöz radyofrekans ablasyon yönteminin etkinliği araştırıldı. **Yöntem:** Kliniğimizde, Ocak 2018 ile Ekim 2020 tarihleri arasında 157 (49 erkek, 108 kadın ve yaş ortalaması 46.81) hastaya varis nedeniyle endovenöz radyofrekans ablasyon uygulandı. Çalışmaya varis şikayetleri olan ve doppler ultrasonografide ≥ 0.5 saniye reflü akım tespit edilen hastalar dahil edildi. İşlem genelde lokal anestezi altında, diz altı seviyede çok sayıda pakeleri olan hastalarda ise genel anestezi altında yapıldı. Endovenöz radyofrekans ablasyon öncesi tümesean anestezi uygulandı. Hastalara ait özellikler ve sonuçlar retrospektif olarak analiz edildi. **Bulgular:** İşlem sonrasında doppler ultrasonografi ile safen ven oklüzyonu kontrol edildi ve primer işlem başarı oranı %100 idi. Hastalar genellikle operasyon günü eksterne edildi. İlk hafta kontrollerinde 12 (%7.64) hastada subkutan ekimoz, 4 (%2.54) hastada tromboflebit ve 7 (%4.45) hastada ise parestezi tespit edildi. İlk 6 ay sonunda 8 hastada safen vende kısmi rekanalizasyon saptandı ve başarı oranı %94.90 idi. **Sonuç:** Endovenöz radyofrekans ablasyon yöntemi varis tedavisinde güvenilir seçeneklerden biridir. Daha az invaziv olan ve perkutan olarak uygulanabilen endovenöz ablasyon yöntemleri, kolay uygulanabilmesi, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları ile son dönemde cerrahi tedaviye alternatif hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Varis, radyofrekans ablasyon, endovenöz ablasyon.

Endovenous Radiofrequency Ablation Method In Varicose Vein Treatment

Abstract

Objective: In this study, the effectiveness of the endovenous radiofrequency ablation method in the treatment of varicose veins was investigated. **Methods:** In our clinic, between January 2018 and October 2020, 157 (49 male, 108 female and mean age 46.81) patients underwent endovenous radiofrequency ablation for varicose veins. Patients with varicose veins complaints and reflux flow of ≥ 0.5 seconds in doppler ultrasonography were included in the study. The procedure was generally performed under local anesthesia, and in patients with multiple varicose veins below the knee, under general anesthesia. Tumescant anesthesia was applied before endovenous radiofrequency ablation. Patient characteristics and results were analyzed retrospectively. **Results:** After the procedure, saphenous vein occlusion was checked by doppler ultrasonography and the primary procedure success rate was 100%. Patients were usually discharged on the day of the operation. In the first week controls, subcutaneous ecchymosis in 12 (7.64%) patients, thrombophlebitis in 4 (2.54%) patients and paresthesia in 7 (4.45%) patients were

detected. In the first 6 months follow-up, 8 patients had partial recanalization in the saphenous vein and the success rate was 94.90%. Conclusion: Endovenous radiofrequency ablation method is one of the reliable options in the treatment of varicose veins. Endovenous ablation methods, which are less invasive and can be applied percutaneously, have recently become an alternative to surgical treatment with their easy application, high success and low complication rates.

Keywords: Varicose veins, radiofrequency ablation, endovenous ablation.

Giriş

Varis sık görülen, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, tedavi maliyeti yüksek, işgücü kaybına yol açan önemli bir hastalıktır. Venöz sistemde yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluk meydana gelir. Klinik tablo asemptomatik hastalık ile staz ülseri arasında değişen geniş bir yelpazede yer alır. En sık başvuru şikayetlerinden biri kozmetik problemdir. Tanı kolaydır ve genelde fizik muayene ile konulabilir. Tanıyı teyit etmek, venöz çap ölçümü, reflü derecesinin tespiti ve derin ven yetmezliğinin ekartasyonu ile reflü lokalizasyonlarının işaretlenmesi ve haritalama amacıyla dopler ultrasonografi yapılmalıdır. Tedavi seçeneği de klinik tabloya göre değişir. Çoğu hastada yaşam tarzı değişikliği, kompresyon tedavisi ve ilaç tedavisi ile klinik düzelme sağlanabilir. İleri evre varis tedavisi için endovenöz ablasyon veya cerrahi tedavi gerekir. İleri tıbbi uygulamalar tüm cerrahi kliniklerde minimal invaziv tedavi yöntemlerini popüler hale getirmiştir. Benzer şekilde varis tedavisi için de son dönemde perkutan olarak uygulanan endovenöz ablasyon teknikleri cerrahi tedaviye alternatif hale gelmiştir. Bu çalışmada, varis tedavisinde endovenöz radyofrekans ablasyon yönteminin etkinliği araştırıldı.

Yöntem

Kliniğimizde, Ocak 2018 ile Ekim 2020 tarihleri arasında 157 (49 erkek, 108 kadın, ortalama yaş 46.81 ve dağılımı 19-81 yıl) hastaya varis nedeniyle endovenöz radyofrekans ablasyon uygulandı. Çalışmaya varis şikayetleri olan ve doppler ultrasonografide ≥ 0.5 saniye reflü akım tespit edilen hastalar dahil edildi. Doppler ultrasonografide derin ven yetmezliği veya trombozu saptanan hastalara işlem yapılmadı ve çalışmaya dahil edilmedi. İşlem genelde lokal anestezi altında, diz altı seviyede çok sayıda variköz pakeleri olan hastalarda ise genel anestezi altında yapıldı. İşlemde ultrasonografi klavuzluğunda safen vene diz seviyesinde ponksiyon yapılarak kateter yerleştirildi. Klavuz tel eşliğinde radyofrekans kateteri safenofemoral bileşke seviyesinden yaklaşık 2 cm distale park edildi. Hasta ters trendelenburg pozisyona getirilerek safen ven boşaltıldı. Endovenöz radyofrekans ablasyon öncesi korozif hasara engel olmak amacıyla tümesan anestezi uygulandı. Safenofemoral bileşkeye ultrason probu ile kompresyon uygulanırken ablasyona başlandı ve işlem esnasında safen vene cilt üzerinden eksternal kompresyon uygulanarak distale doğru devam edildi. İşlem sonrasında tüm hastalarda ultrasonografi kontrolü ile safen venin ablasyonu teyit edildi. Diz altı seviyede pakesi olan hastalara min flebektomi uygulandı. İşlem sonrası ekstremiteye elastik bandaj ile kompresyonu uygulandı. Hastalara ait özellikler ve sonuçlar retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular

Operasyonda 56 hastada sağ, 69 hastada sol ve 32 hastada ise bilateral safen ven ablasyonu uygulandı. Proksimal safen ven çapı ortalama 7.65 cm, ablasyon uygulanan segment uzunluğu ortalama 37.65 cm ve işlem süresi ortalama 57.37 dk idi. İşlem sonrasında doppler ultrasonografi ile safen ven oklüzyonu kontrol edildi ve primer işlem başarı oranı %100 idi. Hastalar genellikle operasyon günü eksterne edildi. İlk hafta kontrollerinde 12 (%7.64) hastada subkutan ekimoz, 4 (%2.54) hastada tromboflebit ve 7 (%4.45) hastada ise parestezi tespit edildi. İlk 6 ay sonunda 8 hastada safen vende kısmi rekanalizasyon saptandı ve başarı oranı %94.90 idi.

Tartışma

Tıp alanındaki gelişmelere bağlı olarak cerrahlar daha az invaziv olan ve kapalı olarak uygulanabilen yöntemlere yönelmiştir. Endovenöz ablasyon yöntemleri perkutan olarak uygulanabilmesi, yüksek etkinlik ve düşük komplikasyon oranı ile birlikte, daha kısa hastanede kalış süresi ve günlük hayata daha kısa sürede dönüş gibi avantajlar ile klasik cerrahi tedaviye alternatif hale gelmiştir.¹ Yapılan bir metaanaliz çalışmasında, 64 çalışma ile 12320 işlem incelenmiş ve varis tedavisi uygulanan hastalarda 3 yıllık başarı oranının cerrahi tedavide (stripping) %78, köpük skleroterapide %77, radyofrekans ablasyonda % 84 ve lazer ablasyonda % 94 olduğu ve endovenöz tekniklerin en az cerrahi tedavi kadar etkili olduğu bildirilmiştir.² Termal ablasyon yöntemlerinde korozif hasardan kaçınmak için tümesan anestezi uygulanması gerekir. Böylece safen ven çevre dokulardan izole edilir ve korozif hasar önlenir. Tümesan anestezi uygulanması esnasında multiple ponksiyona bağlı olarak kanama, ekimoz ve nöropati gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ancak bu komplikasyonların çoğu geçicidir ve deneyimli kişiler tarafından uygulandığında oldukça az görülür.

Radyofrekans ile endovenöz ablasyonda kateter aracılığı ile ven duvarına temas eden radyofrekans enerjisi burada ısı enerjisine dönüşür ve venöz endotelde enlamasyon, protein denatürasyonu ve tromboza yol açarak internal ablasyon sağlar. Endovenöz radyofrekans ablasyon ile konvansiyonel olarak uygulanan cerrahi ligasyon ve strippingin karşılaştırıldığı bir çalışmada, radyofrekans ablasyon yöntemi ile klasik cerrahiye kıyasla daha az ağrı, daha iyi kozmetik sonuçlar, günlük yaşam ve iş hayatına daha erken dönüş sağlandığı bildirilmiştir.³

Sonuç olarak, endovenöz radyofrekans ablasyon yöntemi varis tedavisinde etkili ve güvenilir tedavi yöntemlerinden birisidir. Termal ablasyon yöntemlerinin olumsuz tarafı olarak görülen tümesan anestezi ile ilişkili komplikasyonlar deneyimli merkezlerde oldukça nadir görülür.

Kaynaklar

1. Carroll C, Hummel S, Leaviss J, et al. Systematic review, network meta-analysis and exploratory cost-effectiveness model of randomized trials of minimally invasive techniques versus surgery for varicose veins. *Br J Surg* 2014; 101: 1040-52.
2. Van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2009;49:230.
3. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, et al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVEs Study). *J Vasc Surg* 2003;38:207-14.

Presentation ID/Sunum No= 337

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Melanoma ve Travmatik Nöroma Zemininde Gelişen Malign Granüler Hücreli Tümör

Şükrü Kasap

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Özet

Travmatik nöroma reaktif non-neoplastik bir nöral proliferasyondur. Sinir bütünlüğünün bozulması proksimal uçta akson kaybı ve distal segmentte aksonun retraksiyonu ile karakterize olan wallerian dejenerasyon ile sonuçlanır. Bu durumu sinirin yoğun rejenerasyonu ve Schwann hücreleri, aksonlar ve perinöral fibröz hücrelerinden oluşan psödötümör oluşumu takip eder. Travmatik nöromalar çoğunlukla yaralanmalara sekonder gelişse de nadiren değişik nedenlerle yapılan cerrahi skar dokusu zemininde de gelişebilir. Ancak travmatik nöroma ile birlikte rezidüel, rekürren ya da yeni oluşan malignitelerin olması oldukça nadirdir. Bu makalede Lentigo malin melanoma eksizyonu sonrasında oluşan travmatik nöroma ve sonrasında travmatik nöroma zemininden gelişen granüler hücreli tümör olgusu tanımlanmış ve literatür eşliğinde tartışılmıştır. Sunulan olgu literatürde ilk olması nedeniyle oldukça özgündür.

Anahtar Kelimeler: Travmatik nöroma; melanoma; malign granüler hücreli karsinoma

Malignant Granular Cell Tumor Developing on the Background of Melanoma and Traumatic Neuroma

Abstract

Traumatic neuroma is a reactive non-neoplastic neural proliferation. Impairment of nerve integrity results in wallerian degeneration characterized by axon loss at the proximal end and axon retraction in the distal segment. This is followed by intense regeneration of the nerve and pseudotumor formation consisting of Schwann cells, axons and perineural fibrous cells. Although traumatic neuromas mostly develop secondary to injuries, they may rarely develop on the basis of surgical scar tissue performed for various reasons. However, residual, recurrent or newly formed malignancies are extremely rare with traumatic neuroma.

In this article, a case of traumatic neuroma occurring after Lentigo malign melanoma excision and subsequent granular cell tumor occurring from the traumatic neuroma background is described and discussed in the light of the literature. The presented case is quite original as it is the first in the literature.

Keywords: Traumatic neuroma; melaoma; malign granular cell carcinoma

Giriş: Travmatik nöroma reaktif non-neoplastik bir nöral proliferasyondur. Sinir bütünlüğünün bozulması proksimal uçta akson kaybı ve distal segmentte aksonun retraksiyonu ile karakterize olan wallerian dejenerasyon ile sonuçlanır. Bu durumu sinirin yoğun rejenerasyonu ve Schwann hücreleri, aksonlar ve perinöral fibröz hücrelerinden oluşan psödötümör oluşumu takip eder. Travmatik nöromalar çoğunlukla yaralanmalara sekonder gelişse de nadiren değişik nedenlerle yapılan cerrahi skar dokusu zemininde de gelişebilir. Bu makalede Lentigo malin melanoma eksizyonu sonrasında oluşan travmatik nöroma ve sonrasında travmatik nöroma zemininden gelişen malign granüler hücreli tümör olgusu sunulmuştur.

Vaka Sunumu:

Tartışma: 83 yaşında kadın hasta sağ yanakta pigmente lezyon şikayeti ile başvurmuştur. Hastaya eksizyonel biyopsi uygulanmıştır. Patoloji sonucu Lentigo melanoma in-situ olarak raporlanmış ve lezyonda invazyonun gözlenmediği ve cerrahi sınırlarda lezyon olmadığı belirtilmiştir. Hasta bu dönemde takibe gelmemiştir. Cerrahi eksizyondan 5 yıl sonra insizyon skarının altında yaklaşık 2 cm lik hassas cilt altı nodüler oluşum nedeniyle tekrar polikliniğimize başvurmuştur. Nodüler lezyon reeksiye edilmiştir. Patoloji sonucu ise travmatik nöroma olarak rapor edilmiştir. Hasta travmatik nöroma eksizyonundan 9 ay sonra yine aynı cerrahi skar dokusu zemininde sert, hassas, düzensiz sınırlı ve ciltte kırmızı renk değişikliğine yol açan nodüler lezyon nedeniyle başvurmuştur (Şekil 1). Lezyon 5X3X3 cm boyutlarında üzerindeki cilt adası ile birlikte eksize edilmiştir. Eksizyon sırasında lezyonun infraorbital sinire uzandığı görülmüştür (Şekil 2). Patoloji sonucu WHO 2019 sınıflamasına göre periferik sinir kılıfı tümörleri başlığı altında yer alan ‘Malign Granüler Hücreli Tümör’ ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Lezyonun cerrahi sınırlarında ve taban cerrahi kenarında tümörün devam etmekte olduğu bildirilmiştir. Hasta cerrahi sınır devamlılığı nedeniyle 2 ay sonra opere edilmiştir. Operasyon esnasında frozen çalışması ile cerrahi sınırdaki tümör olmadığı tesbit edilmiştir. Eksizyon sonrasında oluşan defekt servikofasyal transpozisyon flebi ile kapatılmıştır. Eksizyonel biyopsi sonucu malign granüler hücreli tümör olarak rapor edilmiştir. Hastanın son operasyonu esnasında 89 yaşında olması, ek anestezi riskleri, boyun USG ve preoperatif PET sonucunda lenfatik metastazın olmaması nedeniyle hastaya boyun diseksiyonu uygulanmamıştır.

Tartışma:

Travmatik nöromalar genellikle dış travmaya bağlı gelişirler. Ancak nadir olarak da gastrektomi, nefrektomi, kolesistektomi ve uterin serviksini kon biyopsileri sonrasında gelişebilirler. Diaz C, 83 yaşındaki hastada malar bölge skuamöz hücreli karsinom eksizyonu sonrası gelişen travmatik nöroma ve travmatik nöromaya rekürren infiltrasyonları olan skuamöz hücreli karsinom tariflemiştir (1). Yine aynı yazıda 76 yaşındaki hastada malar bölge skuamöz hücreli karsinom eksizyonu sonrası gelişen travmatik nöroma olgusunda yıllar içerisinde multiple rekürrens ve metastazların geliştiği bildirilmiştir (1). Bu iki olguda da ilk eksizyon sonrası travmatik nöroma aylar içerisinde gelişmiştir. Bizim olgumuzda ise travmatik nöroma gelişim ile ilk melanom eksizyonu arasında yaklaşık 5 yıllık bir süreç vardır. Tariq Al-Zaid tarafından sunulan 49 yaşındaki olguda invaziv, perinöral invazyonla birlikte olan akrall lentiginöz tip melanoma olgusuna yapılan amputasyon cerrahisi sonrasında travmatik nöroma içerisinde melanomun nöral invazyonları izlenmiştir (2). Bizim sunduğumuz olguda da benzer şekilde Lentigo malign melanom eksizyonu sonrasında travmatik nöroma gelişmiştir. Ancak bizim olgumuzda travmatik nöroma içerisinde melanom rekürrensi değil de primer periferik sinir kılıfı tümörleri başlığı altında yer alan ‘Malign Granüler Hücreli Tümör’ gelişmiştir. Rosso S tarafından yapılan olgu sunumunda ise mastektomi skarı üzerinde travmatik nöroma geliştiği ve bu lezyon içerisinde granüler hücrelerin tesbit edildiği bildirilmiştir. Yine aynı yazıda travmatik nöromaların yoğun granüler hücre değişikliğine gidebileceği vurgulanmıştır (3). Sonuç olarak melanoma eksizyonu sonrası gelişen travmatik nöroma zeminindeki

granüler hücreli tümör olgumuz literatürde bir ilktir. Yüz tümörlerinde lokal nükslerde travmatik nöroma ve bu lezyonun öncülüğünde gelişebilecek granüler hücreli tümör hem plastik cerrah hem de patologlar tarafından akılda tutulmalıdır.

Referanslar:

1. Diaz-Cascajo C. Multiple recurrences of cutaneous carcinomas as a consequence of local tumor spread along nerves of traumatic neuroma. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:814–816.
2. Al-Zaid T, Salah HT. Traumatic Neuroma With Melanoma Perineural Invasion. *Am J Dermatopathol.* 2019 Mar;41(3):230-231.
3. Rosso R, Scelsi M, Carnevali L. Granular cell traumatic neuroma: a lesion occurring in mastectomy scars. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 May;124(5):709-11.



Şekil 1



Şekil 6

Presentation ID/Sunum No= 60

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Anüler Elastolitik Dev Hücreli Granülom:Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Büşra Erşan Erdem¹, Prof.Dr. Havva Erdem²

¹Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji

² Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji

Özet

Anüler elastolitik dev hücreli granülom, nadir olarak görülen granümatöz bir hastalıktır. Patogenezi kesin olarak bilinmemesine rağmen, güneş gören cilt bölgelerinde görülmesi nedeniyle güneş ışığı maruziyetinin en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Mikroskopik incelemede; palizatlanmayan granümatöz inflamasyon, yabancı cisim veya Langhans tipi dev hücrelerin varlığı ile granümatöz reaksiyonun elastik lifleri parçalaması ve ortadan kaldırması olarak tanımlanan elastofagositoz; anüler elastolitik dev hücreli granülomun karakteristik histopatolojik bulgularıdır. Bu karakteristik bulgular, anüler elastolitik dev hücreli granülomun klinikopatolojik ayırıcı tanısına giren enfeksiyöz (tüberküloz, parazitik, fungal enfeksiyonlar) ve nonenfeksiyöz (granüloma multiforme, nekrobiyozis lipoidika, granüloma annulare) pek çok hastalıktan ayırımında yardımcı olan özelliklerdir. Bizim vakamız, 55 yaşında kadın hasta, 2 aydır var olan, ağrısız, kaşıntısız, el sırtında yerleşim gösteren merkezi iyileşen, çevresi sert yapıda eritemli papüller ile presente oldu. Klinik ayırıcı tanıda granüloma anülar, sarkoidoz ve anüler elastolitik dev hücreli granülom düşünüldü. Histopatolojik incelemede, keratinize çok katlı yassı epitel ile karakterize cilt-ciltaltı doku örneğinde, yüzeysel ve orta dermiste multinükleer dev hücreler içeren, elastin liflerde yıkıma ve kayba yol açan granümatöz reaksiyon izlendi. Nekroz, palizatlanan granülom, mün görülmüdü. Elastik Van Gieson boyası ile elastofagositoz izlendi. EZN ve PAS ile spesifik patojen mikroorganizma izlenmemiş olup, PAS-AB ile mün saptanmadı. Tüm bu bulgularla, klinikopatolojik ayırıcı tanıya giren tüm durumlar dışlanarak anüler elastolitik dev hücreli granülom tanısı verildi. Anüler elastolitik dev hücreli granülom, nadir görülen bir granümatöz hastalık olması nedeniyle, granümatöz inflamasyon ile karakterli biyopsi örneklerinde, özellikle güneş maruziyeti olan lokalizasyonlardan alındıysa, nekroz içermiyor ve elastik lif yıkımı yapıyorsa tanıda mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Anüler elastolitik dev hücreli granülom, Güneş, Cilt, Elastofagositoz

Giriş:

Anüler elastolitik dev hücreli granülom (AEDHG), patogenezi tam olarak açıklanamamış nadir olarak görülen granümatöz bir hastalıktır.¹ Sıklıkla erişkin hastalarda görülmekte olup 35-75 yaş aralığında izlenirler.² Güneş gören cilt bölgelerinde görüldüğü tespit edilmesi üzerine en önemli risk faktörünün güneş maruziyeti olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak, çoğunlukla atrofik bir merkezi sahip, çevresi sert ve kabarık yapıda, büyük annüler plaklar olarak presente olmaları nedeniyle özellikle granüloma annulare ile sıklıkla karışabilmektedir.³ Bu durumda tanısız açıdan en önemli basamağı

histopatolojik inceleme oluşturmaktadır. Biz de bu olgumuzda 55 yaşında kadın hastanın el sırtında var olan papüller yapılardan alınan biyopsi örneğinden AEDHG tanısına yaklaşımı değerlendirmek istedik.

Olgu Sunumu:

55 yaşında, kadın hasta dermatoloji polikliniğine el sırtında yerleşim gösteren 2 aydır var olan lezyonlar nedeniyle başvurdu. Ağrı ve kaşıntı şikayeti yoktu. Dermatolojik muayenede, ortası atrofik yapıda-iyileşme gösteren çevresi sert ve kabarık annüler yapıda papüller izlendi. Bu lezyonlar, pembemsi-kahve ve ten renginde olup çok sayıda idi. Klinik ayırıcı tanıda granüloma annülar, sarkoidoz ve AEDHG vardı. Olgudan alınan biyopsi örneğinin mikroskopik incelemesinde, keratinize çok katlı yassı epitel ile karakterize cilt-ciltaltı doku örneğinde, yüzeysel ve orta dermiste Langhans veya yabancı cisim tipi multinükleer dev hücreler ile karakterli granülom yapıları ve histiyositik infiltrasyon dikkati çekti. Granülom yapılarında palizatlanma veya nekroz izlenmedi. Özellikle granümatöz reaksiyonun olduğu alanlarda elastin liflerde kayıplar ve parçalanmalar izlendi. Elastik Van Gieson boyası elastofagositoz saptandı. EZN ve PAS ile spesifik patojen mikroorganizma izlenmemiş olup, PAS-AB ile münin saptanmadı.

Tartışma:

AEDHG, klinik olarak annüler yapıda plaklar ve daha az sıklıkla papüller, retiküler yapılar ve generalize form ile de presente olmaktadır. En sık görüldüğü yerler; yüz, kulak, boyun, el sırtı, ön kol, göğüs ön duvarıdır.⁴ Literatürde konjunktivada bildirilen az sayıda vaka olmakla birlikte, bu lokalizasyonda da görülebileceği unutulmamalıdır.⁵ Genellikle orta yaşlı erişkin hastalarda görülmekle birlikte görüldüğü yaş aralığı 35-75'dir.² Patogenezi net olarak bilinmeyen bir granümatöz hastalık olup, etyolojide çoğunlukla güneş maruziyeti üzerinde durulsa da bir çalışmada ortaya atılan inflamatuvar teoride ise, elastik lif yıkımına granümatöz reaksiyonun yol açtığı, güneş maruziyetinin lezyon gelişiminde etkili olmadığını göstermektedir.^{6,7}

Histopatolojik incelemede; yabancı cisim veya Langhans tipi dev hücreler içeren granümatöz inflamasyon görülür. Elastik lif yıkımı karakteristik bir bulgusu olup, lezyonun santralinde total-totale yakın izlenirken, lezyonun periferinde ise elastik liflerin artmış olduğu izlenir. Elastik yıkım ve elastofagositoz olarak adlandırılan dev hücrelerin içinde elastik liflerin bulunması en net olarak Elastik-Van-Gieson boyasında tespit edilmektedir. Tanımlanmış 4 adet histopatolojik varyantı vardır: dev hücreli varyant, nekrobiyotik varyant, sarkoid varyant ve histiyositik varyant.⁷ Bu varyantlarda granülom yapıları, histiyositler, elastik lif yıkımı ortak olarak izlenen özellikler olup, nekroz, sarkoid yapılar vaskülitin varlığı varyantlara özgüdür.

AEDHG'nin klinikopatolojik ayırıcı tanısına enfeksiyöz (tüberküloz, parazitik, fungal enfeksiyonlar) ve nonenfeksiyöz (granüloma multiforme, nekrobiyozis lipoidika, granüloma annülar) pek çok hastalık girmektedir. Bu lezyonlardan ayırımı histopatolojik ve klinik bulguların korelasyonu ile kolaylıkla yapılabilmektedir. Klinik olarak en çok karışabilen lezyon granüloma annülarıdır. Ayırıcı tanıda, palizatlanan granülom yapıları ve granülomların yüzeysel ve derin dermis yerleşimli olmaları granüloma annülar de görülürken, AEDHG'de ise palizatlanma görülmez ve granülomlar da çoğunlukla yüzeysel dermiste sınırlıdır.⁸

Tedavide pek çok ajan denenmektedir; kortikosteroidler, takrolimus, retinoidler ile metotreksat, izoretionin, hidroksiklorakin gibi sistemik ajanlar. Klinik seyirleri de vakadan vakaya değişmekte olup, tamamen regrese olabildikleri gibi, ilerleme de gösterebilmekte, tekrarlayabilmekte ve hatta kalıcı olabilmektedir.⁴

AEDHG, nadir görülen bir granümatöz hastalık olması nedeniyle, granümatöz inflamasyon, dev hücre formasyonları, elastin lif yıkımı-kaybı ve elastofagositoz bu hastalık için karakteristik histopatolojik bulgulardır.

Kaynakça:

1. Chen WT, Hsiao PF, Wu YH. Spectrum and clinical variants of giant cell elastolytic granuloma. *Int J Dermatol*. 2017;56(7):738-745.
2. O'Brien JP. Actinic granuloma. An annular connective tissue disorder affecting sun- and heat-damaged (elastotic) skin. *Arch Dermatol*. 1975;111(4):460-466.
3. Errichetti E, Cataldi P, Stinco G. Dermoscopy in annular elastolytic giant cell granuloma. *J Dermatol*. 2019;46(2):e66-e67.
4. Arora S, Malik A, Patil C, Balki A. Annular elastolytic giant cell granuloma: A report of 10 cases. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(Suppl 1):S17-S20.
5. Konar K, Sanyal S, Rakshit A. Annular elastolytic giant cell granuloma of conjunctiva: a case report. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(3):361-363.
6. Kiken DA, Shupack JL, Soter NA, Cohen DE. A provocative case: phototesting does not reproduce the lesions of actinic granuloma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18(6):315-316.
7. Brien JP. Actinic granuloma: the expanding significance. An analysis of its origin in elastotic ("aging") skin and a definition of necrobiotic (vascular), histiocytic, and sarcoid variants. *Int J Dermatol*. 1985;24(8):473-490.
8. Mistry AM, Patel R, Mistry M, Menon V. Annular Elastolytic Giant Cell Granuloma. *Cureus*. 2020;12(11):e11456. Published 2020 Nov 12.

Presentation ID/Sunum No= 64

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nadir Bir Meme Neoplazmı: Mezenkimal Diferansiyasyon Gösteren Metaplastik Karsinom

Fadime Gül Salman

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Tıbbi Patoloji

Özet

Metaplastik karsinom agresif bir meme karsinom tipidir. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %0.25-1'ini oluşturur. Epiteyal komponentin, tamamının veya bir kısmının non-glandüler bir komponente dönüşmesi nedeniyle “metaplastik” karsinom ismi verilmiştir. Olgumuz, 67 yaşında kadın, sol memede şişlik şikâyeti ile başvurdu. Kitleden tru-cut biyopsisi alındı. Kesitlerde, iri, hiperkromatik nükleuslu, iğsi, mitotik aktif hücrelerden oluşan tümör izlendi. İğsi hücrelerde immünohistokimyasal olarak fokal P63 pozitifliği nedeniyle olgunun ön planda metaplastik karsinom ile uyumlu olabileceği yorumda belirtildi. Bunun üzerine hastaya sol modifiye radikal mastektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede, tru-cut biyopsisinde izlenen morfolojiye ek olarak fokal osteoid matriks saptandı. İmmünohistokimyasal olarak iğsi hücreler SMA, CD10, P63 ile pozitif. Memede iğsi hücreli bir lezyonun ayırıcı tanısında öncelikle metaplastik karsinom ve filloides tümör, daha sonra diğer primer mezenkimal tümörler ve metastaz yer almalıdır. Bu ayırıcı tanının yapılabilmesi için tru-cut biyopsileri her zaman yeterli olmayabilir. Eksizyonel materyallerde tümörün farklı alanlarının çok sayıda kesitlerle örneklenmesi, immünohistokimyasal panelin P63 ve sitokeratinleri içerecek şekilde geniş tutulması ve hatta gerekirse farklı parafin bloklardan tekrar edilmesi ayırıcı tanı açısından faydalı olacaktır. Lokal nüks riskinin daha yüksek olması nedeniyle daha agresif bir tedavi uygulanmaktadır. Bu nedenle tanınması tedavi ve prognoz açısından önemlidir.

GİRİŞ

Metaplastik karsinom oldukça nadir ve agresif bir meme karsinom tipidir [1]. Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %0.25-1'ini oluşturur [2]. Genellikle 50 yaş üstü kadınlarda palpe edilebilen kitle şeklinde ortaya çıkar [3]. Etyolojisi ve patogenezi bilinmemektedir [4]. Metaplastik karsinomlar genellikle hormon reseptörleri ve HER-2 açısından negatiftir ve kötü prognozludur [5]. Epiteyal komponentin, tamamının veya bir kısmının iğsi hücreler, skuamöz hücreler veya heterolog elemanlar gibi non-glandüler bir komponente dönüşmesi nedeniyle “metaplastik” karsinom ismi verilmiştir [6]. Dünya Sağlık Örgütü (2019) meme tümörleri sınıflamasına göre metaplastik karsinom 5 alt gruba ayrılır: Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom, fibromatozis benzeri metaplastik karsinom, iğsi hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve heterolog mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom [7]. Bu histolojik alt tiplerin ayrımı metaplastik komponentin özelliklerine dayanmaktadır. Heterolog mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom, mezenkimal komponent (kondroid, osseöz, rabdomyoid ve nöroglial diferansiyasyon) ve karsinomatöz komponentten (glandüler diferansiyasyon, tübüller, solid adalar ve/veya skuamöz diferansiyasyon) meydana gelir [1, 7]. Mezenkimal komponentte izlenen atipi minimal atipiden belirgin atipiyeye kadar değişkenlik gösterebilir. İğsi hücreler genelde

beklenmez. Ancak bazı vakalarda iğsi hücreler görülebilir ve bu vakalarda gerçek osseöz veya kondroid matriks varlığı olmazsa olmazdır [1, 7]. Bu komponentlerin gösterilebilmesi için geniş örnekleme gereklidir. İmmünohistokimyasal olarak epitelyal (sitokeratin kokteyl, yüksek moleküler ağırlıklı sitokinler vb), myoepitelyal (P63, CD10 vb) belirteçler pozitifdir. CD34, BCL-2, Desmin negatifdir [6, 7].

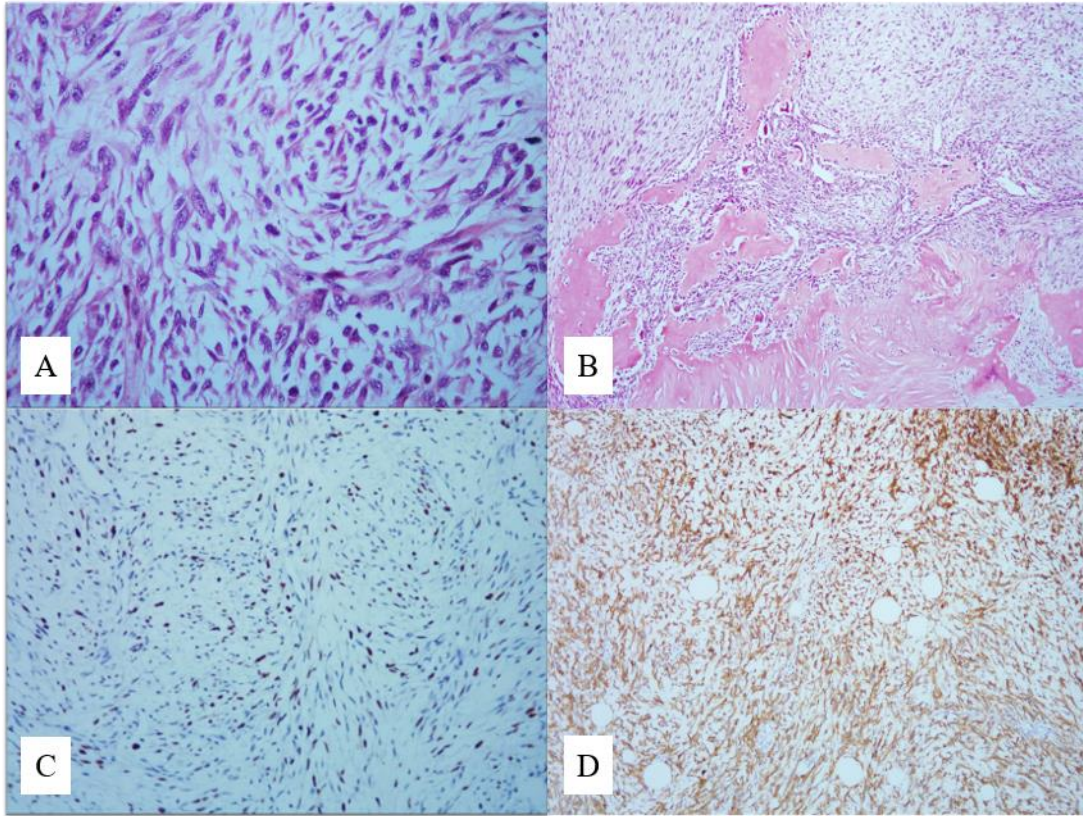
OLGU

67 yaşında kadın hasta sol memede şişlik şikâyeti ile başvurdu. Meme MR'da lobüle kontürlü, 71x54 mm boyutunda, santralinde mikrokalsifikasyon içeren kitle saptanması üzerine tru-cut biyopsisi alındı. Kesitlerde, iri, hiperkromatik nükleuslu, iğsi, mitotik aktif hücrelerden oluşan tümör izlendi (şekil A). İmmünohistokimyasal olarak iğsi hücrelerde P63 fokal pozitifken; PANCK, EMA, CK5/6, SMA, Desmin, CD34 negatifti. Fokal P63 pozitifliği nedeniyle olgunun ön planda metaplastik karsinom ile uyumlu olabileceği ve kesin tanının eksizyonel materyalden yapılması gerektiği yorumda belirtildi. Bunun üzerine olguya sol modifiye radikal mastektomi uygulandı. Makroskobik olarak meme parankiminde 9x7.5x7 cm boyutlarında, ortası nekrotik ve kanamalı özellikte, yer yer kalsifiye alanlar içeren, lobüle kontürlü, krem-beyaz renkli tümörün farklı alanlarından çok sayıda örnek alındı. Histopatolojik incelemede, tru-cut biyopsisinde izlenen morfolojiye ek olarak nekroz, hemoraji ve fokal osteoid matriks (şekil B) saptandı. İmmünohistokimyasal olarak iğsi hücreler SMA ve P63 (şekil C) ile fokal, CD10 (şekil D) ile yaygın pozitif; CD34, Bcl-2, PANCK, HMWCK, CK7, CK5/6, Desmin negatifti.

Metaplastik karsinomun ayırıcı tanısında öncelikli olarak filloides tümör daha sonra primer veya metastatik mezenkimal tümörler ve myoepitelyal karsinom yer almaktadır [1, 3]. Filloides tümörde benign epitelyal komponent bulunur, immünohistokimyasal olarak stromal hücreler CD34 ve BCL-2 pozitifdir, P63 negatif veya fokal pozitif olabilir. Primer veya metastatik mezenkimal tümörlerde metaplastik karsinomların aksine karsinomatöz komponent bulunmaz[1]. Bu ayırıcı tanının yapılabilmesi için tru-cut biyopsileri her zaman yeterli olmayabilir. Eksizyonel materyallerde tümörün farklı alanlarının çok sayıda kesitlerle örneklenebilmesi, immünohistokimyasal panelin P63 ve sitokeratinleri içerecek şekilde geniş tutulması ve hatta gerekirse farklı parafin bloklardan tekrar edilmesi ayırıcı tanı açısından faydalı olacaktır [7]. Osteoid matriksin bulunması ve immünohistokimyasal olarak P63, SMA, CD10 pozitifliğinin gösterilmesi nedeniyle olguya «mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom» tanısı verildi. Metaplastik karsinomlarda beklendiği gibi olgumuzda da ER, PR, C-erb B2 negatifti ve lenf nodu metastazı yoktu.

SONUÇ

Metaplastik meme karsinomu farklı morfolojiler sergileyen heterojen bir malignite grubudur. Atipik epitelyal veya karsinomatöz komponentin tespit edilmesi ve karsinomatöz diferansiyasyonun immünohistokimyasal olarak gösterilmesi ayırıcı tanıda oldukça yardımcıdır. Diğer invaziv meme karsinomlarına göre daha büyük tümör boyutu, daha yüksek histolojik grade, daha az lenf nodu tutulumu, daha sık vasküler metastaz gösteren ve genellikle triple-negatif olan nadir görülen bir tümördür. Günümüzde tedavisi invaziv duktal karsinoma ile benzerlik taşısa da lokal nüks riskinin daha yüksek olması nedeniyle daha agresif bir tedavi uygulanmaktadır. Bu nedenle tanınması tedavi ve prognoz açısından önem taşımaktadır.



Şekil: A- Hiperkromatik pleomorfik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı iğsi hücreler B- Osteoid matriks C-P63 ile fokal nükleer pozitif iğsi hücreler D- CD10 ile iğsi hücrelerde yaygın boyanma

Kaynaklar

1. McKinnon, E. and P. Xiao, *Metaplastic carcinoma of the breast*. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2015. **139**(6): p. 819-822.
2. El Zein, D., et al., *Metaplastic carcinoma of the breast is more aggressive than triple-negative breast cancer: a study from a single institution and review of literature*. Clinical breast cancer, 2017. **17**(5): p. 382-391.
3. Yahaya, J. and A. Mremi, *Metaplastic carcinoma of breast: a report of two cases*. Oxford Medical Case Reports, 2020. **2020**(9): p. omaa070.
4. Graziano, L., et al., *Metaplastic squamous cell carcinoma of the breast: A case report and literature review*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2016. **62**(7): p. 618-621.
5. Davis, W.G., et al., *Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer*. The American journal of surgical pathology, 2005. **29**(11): p. 1456-1463.
6. McMullen, E.R., N.A. Zoumbros, and C.G. Kler, *Metaplastic breast carcinoma: update on histopathology and molecular alterations*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2019. **143**(12): p. 1492-1496.
7. Tan, P.H., et al., *The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast*. Histopathology, 2020. **77**(2): p. 181-185.

Presentation ID/Sunum No= 71

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Uyluk Yerleşimli Dediferansiye Liposarkom:Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Büşra Erşan Erdem

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji

Özet

Dediferansiye liposarkom, iyi diferansiye liposarkom komponenti ile nonlipogenik sarkom alanlarına sahip bifazik görünümlü malign tümördür. Dediferansiye diye tanımlanan nonlipojenik sarkom alanı, genellikle yüksek dereceli olup fibrosarkom ile karşımıza çıkmaktadır. Olgularda, heterolog mezenkimal diferansiyasyon (osteoid-kondroid gibi) alanları da görülebilir. Dediferansiye liposarkomların patogenezi incelendiğinde, daha önceden iyi diferansiye liposarkomdan geliştikleri düşünülmekle birlikte, günümüzde %90'dan fazlasının de novo olarak gelişmekte olduğu tespit edilmiştir. Olgumuz, 75 yaşında erkek hasta, sağ uylukta 4 yıldır mevcut olan, büyüme gösteren ağrısız kitle ile başvurdu. MR görüntülemesinde 163x117 mm boyutlarında T1A hetrojen hipointens, T2A heterojen hiperintens, hemorajik kitle saptandı. Olgudan öncelikle açık biyopsi örneği ve sonrasında rezeksiyon uygulandı. Biyopsi ve rezeksiyon materyalinin mikroskopik incelenmesinde, geniş nekroz ve kanama odakları ile karakterli dokuda, atipik lipoblastların görüldüğü iyi diferansiye liposarkom alanları yanısıra, daha sellüler, pleomorfik, miksoid zemine sahip, mitotik aktivitesi belirgin olarak artmış (51/10BBA), yüksek dereceli miksofibrosarkom benzeri alanlar görüldü. Tümör içinde, osteoid ve kondroid diferansiyasyon alanları izlendi. Ayırıcı tanıya pleomorfik liposarkom, iğsi hücreli sarkom, miksoid fibrosarkom alındı. Ancak dediferansiye ve iyi diferansiye liposarkom alanlarının tespit edilmesi üzerine dediferansiye liposarkom tanısı verildi. Biz bu olgumuzda dediferansiye liposarkomların histopatolojik özelliklerini değerlendirmek istedik.

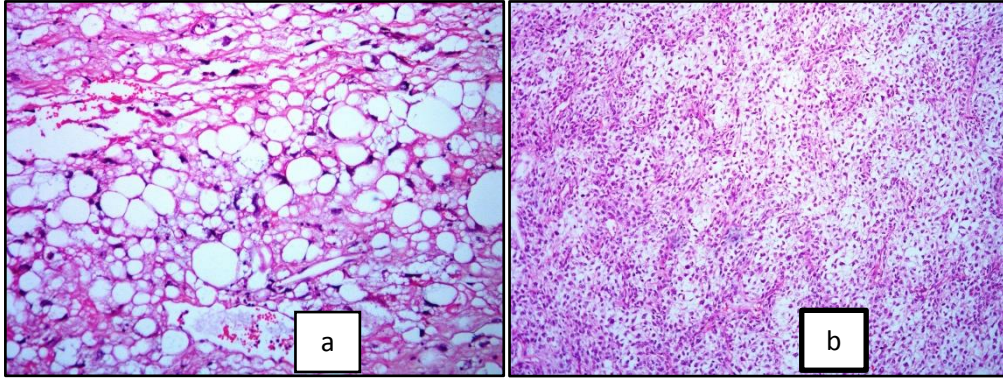
Anahtar kelimeler: Dediferansiye liposarkom, fibrosarkom, osteoid, kondroid

Giriş:

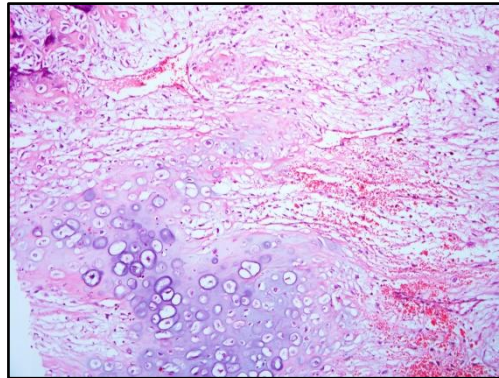
Liposarkom, en sık görülen yumuşak doku sarkomu olup, tüm malign mezenkimal tümörlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.¹ Klinikopatolojik olarak; atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom, dediferansiye liposarkom, miksoid liposarkom ve pleomorfik liposarkom gibi alt gruplar halinde değerlendirilirler.² Dediferansiye liposarkom (DDLPS)'ların yaklaşık %90'u de novo olarak gelişirken %10'luk kısmı atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkomun yıllar içindeki progresyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.³ DDLPS, iyi diferansiye liposarkom komponenti ile nonlipogenik sarkom alanlarına sahip bifazik görünümlü malign tümördür. Bu tümörlerin bifazik görünümü nedeniyle, özellikle biyopsi gibi histopatolojik açıdan sınırlı bir alanı değerlendirilebildiğimiz durumlarda, sadece iyi diferansiye alanların örneklenmesi veya tam tersi sadece dediferansiye komponentin örneklenmesi eksik/farklı tanı verme riskine sebebiyet vermektedir. Sırasıyla biyopsi ve rezeksiyon materyalini incelediğimiz olgudaki tanısal yaklaşımımızı ve ayırıcı tanı değerlendirmelerimizi paylaşmak istedik.

Olgu sunumu:

Olgumuz, 75 yaşında erkek hasta, sağ bacakta 4 yıldır varolan ve büyüyen kitle şikayeti ile başvurdu. Klinik muayenede, uyluk yerleşimli, üzerindeki deride özellik izlenmeyen (tümör infiltrasyonu, skar, kızarıklık gibi) ağrısız kitle izlendi. MR görüntülemesinde vastus medialis kası içinde 163x117 mm boyutlarında T1A heterojen hipointens, T2A heterojen hiperintens, hemorajik kitle saptandı. Olguya öncelikle açık biyopsi örneği ve sonrasında rezeksiyon uygulandı. Biyopsi ve rezeksiyon materyalinin mikroskopik incelemesinde, ikisinde de ortak olarak; atipik lipoblastların görüldüğü iyi diferansiye liposarkom alanları yanı sıra, daha sellüler, pleomorfik, miksoid zemine sahip, mitotik aktivitesi belirgin olarak artmış (51/10BBA) yüksek dereceli sarkomatöz alanlar görüldü (Resim 1). Geniş nekroz ve kanama odakları her iki örnekte de dikkati çekti. Ayırıcı tanıya pleomorfik liposarkom, iğsi hücreli sarkom, miksoid fibrosarkom alındı. Biyopsi örneğinde izlenen yüksek dereceli sarkomatöz alanlar yanı sıra iyi diferansiye liposarkom alanlarının birlikte görülmesi nedeniyle DDLPS tanısı verildi. Sonrasında gelen rezeksiyon materyali üzerinde 5,5x2,5 cm boyutunda deri elipsi içeren, yumuşak doku kesitinde derinin 2 cm altından başlayıp, derine doğru uzanan 22x16x10,5 cm boyutunda kapsüllü yapıda tümöral kitle izlendi. Kesit yüzü çoğu alanda solid-bej yumuşak elastik kıvamda olup, kistik, nekrotik ve mukoid alanlar görüldü. Bu rezeksiyon materyalindeki kitleden alınan örneklerde ek olarak, yüksek dereceli miksofibrosarkom benzeri alanlar ile osteoid ve kondroid diferansiyasyon alanları izlendi (Resim 2). Biyopside verilen DDLPS tanısı, rezeksiyon materyalinde daha ayrıntılı inceleme sonrası teyit edildi.



Resim 1: a)Atipik/hiperkromatik nükleuslu lipoblastların izlendiği iyi diferansiye liposarkom alanı (Hematoksilen&Eozinx200), b)hipersellüler-pleomorfik yapıda



Resim 2: Tümör içindeki heterolog mezenkimal komponent; osteokondroid alanlar (Hematoksilen&Eozinx100)

Tartışma:

DDLPS terimi ilk olarak 1979 yılında Evans tarafından ortaya atılmıştır.⁴ DDLPS, geç erişkin yaşta görülür, kadın ve erkeklerde görülme oranları benzerdir. Vakaların %80'den fazlası retroperiton yerleşimli olup, daha nadiren ekstremiteler, paratestiküler alan, mediasten, baş ve boyun bölgesinde görülebilir.⁵ Klinik olarak genellikle büyük ağrısız kitleler ile presente olurlar. Retroperiton yerleşimli olanlar ise insidental olarak tespit edilebildikleri gibi karın ağrısı, distansiyon, intestinal ve üriner obstrüksiyon şikayetleri sonrasında da tespit edilebilirler.^{3,6} Radyolojik görüntülemelerde de, lipojenik ve nonlipojenik komponentlerden oluşan bifazik tümör yapısının seçilebilir.

DDLPS, kromozom 12q13-15 lokusu ile MDM2 ve CDK4 onkojenlerinde yüksek amplifikasyon ile karakterizedir.⁶ Atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkomlar da DDLPS'da izlenen bu amplifikasyonları göstermektedir. Bu nedenle bu iki tümör arasında bağlantı olduğu ve DDLPS'lerin atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkomların yıllar içindeki progresyonu sonucu olduğu teorisi kanıtlanmıştır. Ancak yeni yapılan çalışmalarda DDLPS'lerin sadece %10'luk kısmının atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkomlardan gelişmekte olduğu, %90 gibi büyük bir oranının de novo olarak gelişim gösterdiği bildirilmiştir.³

Histopatolojik olarak, DDLPS'ler, atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom alanları ve non-lipojenik sarkom alanları içermektedir. Bu iki komponent, içiçe geçmiş olarak görülebilmesi yanısıra birbirinden farklı kitleler gibi de presente olabilirler ve kitle içindeki oranları vakadan vakaya farklılık gösterebilmektedir. Dediferansiye alanlar, çok farklı morfolojilerde karşımıza çıkabilmektedir. Bu alanlar çoğunlukla undiferansiye pleomorfik sarkom, fibrosarkom, miksofibrosarkom gibi yüksek dereceli sarkomu andırırlar. Heterolog mezenkimal diferansiyasyon (osteoid-kondroid gibi) alanları da görülebilir.⁶

Ayırıcı tanısına, pleomorfik sarkom, fibrosarkom, malign hemanjioperisitom, miksofibrosarkom, pleomorfik rabdomiyosarkom gibi az diferansiye sarkomlar girmektedir. Tanıda en yardımcı bulgu, atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom alanlarının tespit edilmesidir.

DDLPS'ler diğer pleomorfik sarkomlara göre daha az agresif gidişata sahiptir. Lokal rekürrens oranları %40-60 olmakla birlikte %15-20 gibi düşük metastaz potansiyeline sahiptirler. En önemli prognostik faktör tümörün lokalizasyonu olup en kötü prognozun retroperiton yerleşimli tümörlerde görüldüğü bilinmektedir.³

DDLPS retroperiton yerleşimli tümörlerde çoğunlukla ilk planda akla gelen bir tümör iken, yumuşak doku tümörlerinin yaygın olarak görüldüğü ekstremiteler gibi lokalizasyonlarda, ayrıntılı örnekleme ve histopatolojik değerlendirme ile ayırıcı tanısı dikkatle yapılması gereken tümörlerdir.

Kaynakça:

1. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(2):112-121.
2. Anderson WJ, Jo VY. Pleomorphic liposarcoma: Updates and current differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(2):122-128.
3. Coindre JM, Pédeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch.* 2010;456(2):167-179.
4. Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol.* 1979;3(6):507-523.
5. Laurino L, Furlanetto A, Orvieto E, Dei Tos AP. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors). *Semin Diagn Pathol.* 2001;18(4):258-262.
6. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Zaidi S, Miah AB, Fisher C. Dedifferentiated Liposarcoma: Updates on Morphology, Genetics, and Therapeutic Strategies. *Adv Anat Pathol.* 2016;23(1):30-40.

Presentation ID/Sunum No= 255

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Veteriner Mikrobiyolojide Bakteriyel Biyofilmlerin Antibiyotik Direnç ve İnfeksiyonlardaki Rollerini

Serdal TARHANE

*Çankırı Karatekin Üniversitesi Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Laborant Veteriner Sağlık Programı,
Veterinerlik Bölümü.
serdaltarhane@karatekin.edu.tr*

Özet

Biyofilmler mikro organizmaların kendi üretimleri olan ve bu organizmaların birinin diğerine yapışarak oluşturduğu ekstra selüler matriks substanslar olarak tanımlanmaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüleri Kuruluşu (NIH) var olan mikrobiyal infeksiyonların tümünün % 65'inin, kronik infeksiyonların %85'inin biyofilm kaynaklı olduğunu bildirmektedir. Bakteriyel biyofilmler, tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerin ve bağışıklık sisteminin etkilerinden mikro organizmaların minimum düzeyde etkilenmesini sağlamakta bu da hem hayvan hem de insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu çalışmada veteriner hastalıklarda bakteriyel biyofilmlerin oluşumu ve antibiyotik direnç mekanizması incelenerek açıklığa kavuşturulmaya çalışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Biyofilmler, veteriner mikrobiyoloji, antibiyotik direnç

Abstract

Biofilms are defined as extra cellular matrix substances, which are the production of micro-organisms and formed by adhering one of these organisms to the other. The National Institutes of Health Organization (NIH) reports that 65% of all existing microbial infections and 85% of chronic infections are caused by biofilm. The formation of bacterial biofilms ensures that micro-organisms are affected at a minimum level from the effects of the antibiotics used for treatment and the immune system, which threatens both animal and human health. In this study, the formation of bacterial biofilms in veterinary diseases and the mechanism of antibiotic resistance will be examined and clarified.

Keywords: Biofilms, veterinary microbiology, antibiotic resistance

Biyofilmler ve Tarihçe

Doğal ortamda mikroorganizmalar ya serbest halde ya da birbirlerine ekli durumda bulunabilmektedirler. Biyofilmler mikroorganizmaların kendileri tarafından üretilen ve bu yüzeylerde birbirlerine yapışmasını sağlayan ekstraselüler polimerik substanslar olarak adlandırılmaktadır (Jamall ve ark. 2015).

Mikrobiyoloji alanında en önemli gelişmelerden birisi mikrobiyal gelişme ve büyümenin nasıl meydana geldiğinin anlaşılması olarak belirtilmektedir. Bu gelişme aynı zamanda bakterilerin hem

doğada hayatta kalma hem de hastalık oluşturma mekanizmalarının anlaşılmasını beraberinde getirmiştir (Fux ve ark.). Mühendislik ve çevre mikrobiyolojisi alanında kullanılan biyofilm terimi, 1982 yılında Costerton tarafından *S. aureus*'un kalp pili üzerinde biyofilm oluşturduğunu gözlemlemesi sonucu bu terim tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır (Del Pozo 2017). Bu alanda son zamanlarda yapılan çalışmalar biyofilm oluşumunun birçok hastalıkla olan ilişkisini ortaya koymuş ve biyofilm oluşturan mikrobiyal toplulukların hemen yerde bulanabileceği üzerine vurgu yapılmıştır (Marie ve ark. 1982). Endüstriyel ya da sağlık alanında biyofilmlerin eradikasyonunun oldukça güç olduğu, bunun sebebinin biyofilm oluşturan mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı oldukça toleranslı ve dirençli mutantlar barındırdığı aynı zamanda antibiyotiklerden kurtulabilen bakterilerin tekrar çoğalması olarak düşünülmektedir (Yan ve Brassler 2019). Ulusal Sağlık Enstitüleri Kuruluşu (NIH) var olan mikrobiyal infeksiyonların tümünün % 65'i, kronik infeksiyonların %85'inin biyofilm kaynaklı olduğunu bildirmektedir (Jamal ve ark. 2015).

Biyofilmlerin eradikasyonu ile ilgili yapılacak çalışmaların başarılı bir sonuca ulaşabilmesi için biyofilmlerin içeriği ve bakterilerin biyofilm oluşturma mekanizmasının bilinmesi gerekmektedir.

Biyofilmlerin İçeriği: Günümüzde bakterilerin katı yüzeylere tutunabildiği ve sümüksü kaygan bir tabaka oluşturabildiği bilinmektedir. Bakteriler tarafından oluşturulan bu tabaka sıklıkla tek bit tür bakteri tarafından oluşturulabildiği gibi bazen daha yoğun bir tabaka oluşturmak için farklı türlerin de bir araya gelebildikleri belirtilmektedir (Costerton 1999).

Biyofilmler tek ya da farklı türlerde bakterilerin bir araya gelerek ürettikleri ekstra selüler polimerik substanslar olarak tanımlanmaktadır. Bu substansların içeriği; <% 1-2 oranında protein ve enzimler, <%1 oranında DNA, <%1-2 oranında RNA ve polisakkaritler, % 97'den fazla oranda ise su ihtiva ettikleri belirtilmektedir (Yin ve ark. 2019).

Biyofilmlerin Oluşumu: Biyofilm oluşumu mikroorganizmaların planktonik formdan sesil forma dönüşmesi ile meydana gelen karmaşık bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bakterilerin işbirliği en yaygın olarak gerçekleştirdiği süreçlerden birinin biyofilm teşekkülü olduğu belirtilmektedir. Bakterilerin kendi ürettiği ekstraselüler matriks olarak adlandırılan biyofilmler içerisinde ya gömülü ya da yüzeye yapışık halde buldukları belirtilmektedir (Flemming ve Wingender 20210).

Bazı araştırmacılar bakterilerin biyofilm oluşturmalarını birbiri ardından meydana gelen üç kategoriye ayırmaktadır bu aşamaları: geri dönüşümsüz yüzeye bağlanma, hücre bölünmesi ve nihai olarak ekstraselüler matriks üretimi şeklinde özetlemektedirler (Roy ve ark. 2018). Bazı araştırmalarda ise ise biyofilm oluşumu beş aşamadan oluşmakta ve bu aşamalar aşağıda belirtildiği üzere tanımlanmaktadır.

1. Bağlanma: Mikroorganizmaların biyotik ya da abiyotik yüzeye geri dönüşümlü olarak zayıf bağlarla bağlanması, **2. Kolonizasyon:** Mikroorganizmaların, flagella, piluslar, lipopolisakkaritler gibi yapılar üzerinden hidrofilik ya da hidrofobik etkileşimlerle geri dönüşümsüz bir şekilde daha güçlü bağlarla birbirine bağlanması, **3. Gelişme:** Çok katmandan meydana gelen hücrelerin poliferasyonla yığılması ve ekstraselüler polisakkarit üretim ve sekresyonu, **4. Olgunlaşma:** Kararlı haldeki üç boyutlu mikroorganizma topluluğunun besin ve sinyal moleküllerini etkin bir şekilde iletmek için kanallar içermesi, **5. Aktif kopma:** Bu aşama hücreler kendi içsel ya da dış faktörlerin etkisi ile kümeler halinde yeni bir lokasyonda kolonize olmak için ayrılırlar. Bu dinamik süreçte spesifik enzimlerin rol oynadığı, söz konusu enzimlerin kısmi olarak matrikste bozulmalara yol açtıktan sonra biyofilmlerin yeniden oluşumunda ve kolonizasyonun sirkülasyonunda rol aldığı bildirilmektedir (Yin ve ark.2019, Jamal ve ark. 2015).

Biyofilmler ve Olumsuz Çevre Koşulları: Birçok çalışmada biyofilm oluşumunun mikroorganizmaların olumsuz çevre koşullarına karşı oluşturdıkları bir tepki olarak tanımlanmaktadır. Mikroorganizmaların oligotrofik koşullar, ultraviyole ışığı, yüksek sıcaklık, yüksek tuzluluk, antibiyotikler, yüksek basınç gibi olumsuz koşullarda biyofilm oluşturdıkları belirtilmektedir (Koerdt ve ark. 2010).

Biyofilmler ve Antibiyotik Direnci

Biyofilmler bakteri topluluklarının işbirliği sonucu üretilen, polisakkarit protein ve DNA ihtiva eden polimerik matriks olarak tanımlanmaktadır. Bakteriye biyofilmlerin antibiyotiklere, dezenfektan kimyasallara olduğu kadar fogositosiz ve vücudun diğer savunma komponentlerine karşı tolerans artışından dolayı kronik infeksiyonlara yol açtığı kanıtlanmıştır (Høiby ve ark. 2009). Biyofilmlerde yüzeyden dibe kadar oksijen ve besin gradyentlerinin mevcut olduğu, bu gradyentlerin bakteri sayısının artışı ile doğru, süresi ile ters orantılı olduğu belirtilmektedir. Antibiyotiklere karşı toleransın bu gradyentlerle ilişkili olarak dormant formdaki bakterilerin bir kısmının sorumlu olduğu belirtilmektedir (Clutterbuck ve ark. 2007). Biyofilm oluşumunun gelişmesinde mutasyon seviyesinin rolü olduğu kadar quorum-sensing olarak adlandırılan ve yeterli sayıyı algılayan mekanizmaların düzenlenmesinin de rolünün olduğu kanıtlanmıştır. Kromozomal-laktamaz, aktif dışa atım pompaları ve antibiyotiklerin hedef moleküllerinin de biyofilmlerin hayatta kalma ve gelişmesine katkı sağladığı belirtilmektedir (Molin ve Tolker-Nielsen 2003).

Hayvansal İnfeksiyonlarda Biyofilmler

Uygun koşullar altında patojen ya da saprofit bakteriler hayvanların habitatlarına sıklıkla çeşitli yüzeylerle temaslardan geçerler. Bu durum insan ya da hayvan gıda endüstrisinde ciddi sonuçlara yol açabilir. Gıda ile temas sonucu besin zehirlenmesine yol açan, *Pseudomonas fragi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus spp.* ve *Enterococcus faecium* *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* ve *E. Coli* patojen olarak sınıflandırılmaktadır (Høiby N ve ark. 2001). Biyofilmlerin aynı zamanda günlük tüketimde kullanılan sebzelerde de oluşabildiği belirtilmektedir. *Streptococcus spp.* *shigella spp.*, ve *E.coli* gibi bakterilerin hem direkt hayvan teması ile hem de süt sağım ekipmanlarının kullanımında biyofilm oluşturduklarının gözlemlendiği belirtilmektedir. İnfekte olan hayvansal ürünlerin kullanımı ve günlük temas sonucu zoonozislerin yayılmasına yol açtığı kanıtlanmıştır (Jacques ve ark. 2010).

Bakterilerin antibiyotik direnç kabiliyetleri buldukları olumsuz çevresel koşullar ve biyofilm oluşturabilme durumuna bağlıdır. Yapılan birçok çalışmada biyofilm oluşturan bakterilerin planktonik bakterilere kıyasla antibiyotiklere karşı binlerce kat daha fazla dirençli olduğu ve tedavileri için çok daha fazla konsantrasyonda antibiyotik kullanılması gerektiği belirtilmektedir (Costerton ve ark. 2003).

Tartışma ve Sonuç

Biyofilmlerin ilk keşfi Hollandalı araştırmacı Antoni van Leeuwenhoek'un "animalcule" olarak adlandırdığı mikroorganizmaların diş plaklarında gözlemlenmesi ile başlamıştır. Characlaris'in 1973 yılında bakterilerde biyofilm oluşumunun antibiyotik ve dezenfektanlara karşı son derece dayanıklı olduğunu ortaya koyması ile biyofilmlerin önemi daha iyi anlaşılmış ve günümüzde veterinerlik, tıp, diş hekimliği ve diğer sağlık alanında biyofilmlerin oluşum mekanizması ve eradikasyonu üzerine olan çalışmaların hız kazanmasına yol açmıştır (Costerton ve ark. 1999).

Veteriner cerrahi uygulamalarında uygulamanın doğası gereği operasyonlarda gelişen komplikasyonların % 0.8 ile % 18.1 oranında olduğu bildirilmektedir. Gelişen komplikasyonların kullanılan antibiyotiklerle daha dirençli suşların ortaya çıkmasına yol açtığı bunun sebebinin cerrahi operasyon bölgesinde infeksiyona yol açan bakterilerin biyofilm teşekkülü olduğu vurgulanmaktadır (Singh ve ark.2013).

Skyber ve arkadaşlarının (2007) 105 sağlıklı kuşun dışkılarından elde ettikleri örneklerden fekal kommensal *E. coli*'nin farklı besiyerlerinde plastik yüzeylerde biyofilm oluşturma kapasitesini araştırdıkları çalışmalarında örneklerin %75'inin BHİ agarda plastik yüzeylerde biyofilm oluşturmalarını belirtmişlerdir.

Swanson ve arkadaşlarının (2014) 4 yaşındaki diş mastif ırkı yaralı bir köpekte yaptıkları bir çalışmada klinik belirti olarak yara yatağının hiperemik, kırmızı ve sarı renkli aynı zamanda iltihaplı olduğunu ve bu yaranın üzerindeki mikroorganizmaların biyofilm oluşturduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada yarıdan alınan örneklerin DNA sekans analizinde; *Listeria monocytogenes*, *Listeria* (tanımlanamayan türler), *Listeria innocua*, *Simonsiella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Serratia spp.*

Ralstonia (tanımlanamayan türler), *Lactobacillus spp.*, *Sphingobium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Saccharibacter spp.*, *Shigella sonnei*, *Delftia tsuruhatensis*, *Laceyella sacchari*, Methylobacteriaceae (tanımlanamayan türler), *Escherichia spp.* ve diğer tanımlanamayan bakteri türlerinin identifiye edildiğini bildirmişlerdir.

Mastitisli ineklerden alınan 103 süt örneğinden izole edilen 309 mikro organizmanın % 63.6'sının biyofilm oluşturabildiği, bu mikro organizmalardan biyofilm oluşturma yeteneği en sık olanın *Staphylococcus aureus* (% 18,8) olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada elde edilen izolatların % 18.8'inde *E. coli* ve en düşük biyofilm oluşturma yeteneği olarak *Lactobaclli* türleri olduğu üzerine vurgu yapılmıştır (Rudenko ve ark. 2021).

Sonuç olarak bakteriler birçok infeksiyon hastalıklarında biyofilm oluşturabilmektedirler. Elde edilen bilgiler ışığında hayvanlarda infeksiyon oluşturma kabiliyeti olan bakterilerin biyofilm oluşumu tek tür bir bakteri tarafından değil birçok türün bir araya gelerek bu yapıyı oluşturdukları anlaşılmaktadır. İnfeksiyon hastalıklarda biyofilmlerin heterojen bir yapı göstermesi itibarı ile bu hastalıkların tedavisini zorlaştırmaktadır. Biyofilm oluşum mekanizmasının tamamen anlaşılmasının farklı tedavi yaklaşımlarının gelişmesine katkı sunacağı tarafımızca düşünülmektedir.

Referanslar

1. Jamal M, Tasneem U, Hussain T, Andleeb S. Bacterial biofilm: its composition, formation and role in human infections. *Research & Reviews: Journal of Microbiology and Biotechnology*, 4(3), 1–1, 2015.
2. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious Biofilms, *Trends in Microbiology*, 13(1), 34-40, 2005.
3. Del Pozo J. L. Biofilm-related disease, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(1), 51–65, 2017.
4. Marrie TJ, Nelligan J, Costerton JW. A scanning and transmission electron microscopic study of an infected endocardial pacemaker lead. *Circulation*, 66(6):1339–1341, 1982.
5. Yan J ve Bassler BL, Surviving as a Community: Antibiotic Tolerance and Persistence in Bacterial Biofilms. *Cell Host & Microbe*, 26(1), 15–21,2019.
6. Costerton JW. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*, 284(5418), 1318–1322,1999.
7. Yin W, Wang Y, Liu L, Jin He J. Biofilms: The Microbial “Protective Clothing” in Extreme Environments, *Int. J. Mol. Sci*, 20(14), 3423, 2019.
8. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat. Rev. Microbiol.* 8(9), 623–633, 2010.
9. Roya R, Tiwaria M, Donellib G, Tiwaria V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action, *Virulence*, 9(1), 522-524, 2018.
10. Koerdt A, Gödeke J, Berger, J, Thormann KM, Albers SV. Crenarchaeal Biofilm Formation under Extreme Conditions. *PLoS ONE*, 5(11), 1-10. 2020.
11. Høiby N, Bjarnsholta T, Givskovb M, Molinc S, Ciofub O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 322-332, 2009.
12. Clutterbuck AL, Woods EJ, Knottenbelt DC, Clegg PD, Cochrane CA, Percival SL, Biofilms and their relevance to veterinary medicine, *Veterinary Microbiology* 121(1-2), 1–17, 2007.
13. Molin S, Tolker-Nielsen T. Gene transfer occurs with enhanced efficiency in biofilms and induces enhanced stabilisation of the biofilm structure. *Curr Opin Biotechnol.* 14(3):255-61, 2003.
14. Høiby N, Johansen HK, Moser C, Song ZJ, Ciofu O, Kharazmi A. *Pseudomonas aeruginosa* and the biofilm mode of growth. *Microbes Infection*, 3(1), 23 –35, 2001.
15. Jacques M, Aragon V, Tremblay YDN. Biofilm formation in bacterial pathogens of

veterinary importance, *Animal Health Research Reviews* 11(2), 97–121, 2010.

15. Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Garth Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections, *J Clin Invest.* 112(10), 1466-1477, 2003.

16. Singh A, Walker M, Rousseau J, Weese JS. Characterization of the biofilm forming ability of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs, *BMC Veterinary Research*, 9(1),93, 2013.

17. Skyberg JA, Siek KE, Doetkott C, Nolan LK. Biofilm formation by avian *Escherichia coli* in relation to media, source and phylogeny, *Journal of Applied Microbiology*, 102,548–55, 2007.

18. Swanson E A, Freeman, LJ, Seleem M N, Snyder PW. Biofilm-infected wounds in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(6), 699–707, 2014.

19. Rudenko P, Sachivkina N, Vatnikov Y, Shabunin S, Engashev S, Kontsevaya S, Karamyan A, Bokov D, Kuznetsova O, Vasilieva E. Role of microorganisms isolated from cows with mastitis in Moscow region in biofilm formation, *Veterinary World*, 14(1), 40-48, 2021.

Presentation ID/Sunum No= 343

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gabapentin Therapy for Chronic Prostatitis/ Chronic Pelvic Pain Syndrome

Dr. Oğuz Özcan¹ , Prof.Dr. Fazıl Tuncay Akı² , Assoc. Prof. Dr. Kubilay İnci² , Prof.Dr. Ali Ergen² , Prof.Dr. İlhan Erkan² , Prof.Dr. Haluk Özen²

¹*Özel Silivri Anadolu Hastanesi*

²*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Introduction

Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) constituting chronic pelvic pain and lower urinary tract symptoms is highly prevalent in the western population. The syndrome causing not only pain and discomfort in the affected population but also diminishes the quality of life. Being the etiopathogenesis is still remaining unclear, there are wide variety of diagnostic and therapeutic approaches opposed for the CP/CPPS. Even the most successful treatment regimens lack the characteristic of being effective, responsive and durable during the whole course of treatment.

The effect of capsaicin sensitive unmyelinated c fibers is roughly investigated in the pathogenesis of CP/CPPS. There is wide distribution of capsaicin sensitive c fiber receptors in the human prostate along periurethral zone, verumontanum and terminal portion of the ejaculatory ducts. The mechanism of the fibers and the symptoms of the CP/CPPS patients overlap in being burning pain sensation, inflammatory characteristics of the disease and proven NGF mediated activation of symptoms.

Gabapentin is a similar molecule to gamma amino butyric acid (GABA) and effects via modulating the calcium channels, blocking the allodynia and mechanical hypersensitivity that causes neuropathic pain. There is no evidence that gabapentin binds to GABA receptors or any effect on cellular intake or elimination of GABA.

Through the recent studies reporting an increased pain sensation to capsaicin in CP/CPPS patients and the human experimental model showing the effect of gabapentin in suppressing cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization, the rationale of treating patients with CP/CPPS established. The study aims to investigate the role of Gabapentin in the treatment of men with CP/CPPS.

Patients and Methods

Sixty one patients older than 18 years of age, diagnosed with NIH-CPPS category IIIA and IIIB were enrolled in the study between May 2004 and May 2006. Eligibility requirements included discomfort or pain in the penis, scrotum, suprapubic area and perineum at least 3 months of duration with no evidence of active or recent urinary tract infection. Informed consent is obtained from each patient.

The exclusion criteria are any evidence of urinary tract infection, sexually transmitted disease including Herpes during the 12 months period, history of malignant disease, intravesical therapy or chemotherapy, unilateral orchialgia, history of urethral stenosis, hematuria, PSA value higher than 4 ng/ml, the existence of cerebrovascular event or multiple sclerosis that may effect the bladder, history of inflammatory bowel disease, any surgery, cryo or thermal therapy to prostate or bladder, any history of

epididimitis or orchitis in the six month period, patients with renal failure, patients taking opioids, bladder stones, chronic urinary retention or any neurological or psychiatric impairment that may effect the patient to understand the informed consent. A through history and physical examination were performed including the laboratory analysis including the microscopic evaluation and culture of expressed prostatic secretions (EPS) and pre and post massage urine specimens described by the protocol of Meares and Stamey. The category III A is defined as the existence of 10 or more white blood cells per high power field in the EPS of the patients and the category IIIB is defined presence of white blood cells less than 10 per high power field or absence of WBC.

More than 90 percent of the patients had received prior treatments including antibiotics, anti-inflammatories, alpha blockers, plant extracts, antidepressant, antimuscarinics and 5-alpha reductase inhibitors. Throughout the study patients did not receive any drugs that may influence the results such as alpha blockers, antibiotics, antimuscarinics, antidepressants and 5-alpha reductase inhibitors. Six patients continued antihypertensive treatment, three patients thyroid hormone replacement, and one patient lipid lowering therapy.

After the baseline evaluation, all eligible patients were administered 300 mg Gabapentin three times a day for 3 weeks. Efficacy was determined by evaluation of patients at baseline and every three weeks following the treatment. The evaluation of symptoms was determined with patient subjective assessment and NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). NIH-CPSI is a validated symptom score for the evaluation of patients with CP/CPSP. There are four questions for the assessment of pain, two questions for problems in urination and three questions for quality of life. The range of the scores are between 0 and 43 and patients have been classified according to NIH-CPSI score as NIH-CPSI score less than 15 are classified as mild, between 15 and 29 as moderate and more that 29 as severe symptomatic. Patient subjective assessment consists of four grades, consisting of total improvement (complete relief of pain), moderate improvement, no change in symptoms and worsening of the symptoms. Patients are classified as total responders and the others (Other three categories) due to small number of patient group.

After the initial therapy patients with total response have continued the therapy without any change and the other group without complete response dosage is increased from 900 mg/day to 1800 mg/day and 2400 mg/day if there is no complete response in every three weeks duration.

Nonparametric tests have been used due to small number of patients and unequal variation of the data. Kruskal Wallis test is used to compare the independent median of more than two groups, Mann Whitney U test is used to compare the median of two independent groups and Wilcoxon Signed ranks test is used to compare the median of two dependent groups. A p value less than 0.05 considered as significant

Results

Sixty one patients (mean age 42 ± 10 years duration of symptoms 46 ± 64 months) met the inclusion criteria for chronic nonbacterial prostatitis (NIH Criteria IIIA and IIIB) and the exclusion criteria. Five patients were lost to follow up. Mean symptom score as the baseline were 22.8 ± 6.86 . Nine patients had mild, 39 patients had moderate and 13 patients had severe symptoms according to NIH-CPSI score.

When the patients were grouped according to the NIH criteria as IIIA and IIIB there was no statistical difference in the NIH-CPSI scores. ($p=0.205$).

After the Gabapentin therapy mean NIH-CPSI score of the patients were dropped from 22.98 ± 6.86 to 11.21 ± 6.86 . ($p < 0.001$) According to the patients subjective assessment 40 patients (%71.5) had total improvement. According to the dosage of Gabapentin there were 14 patients (%25) had total improvement with 900 mg/day, 16 patients (%28.6) had total improvement with 1800 mg/day and 10 patients had total improvement with 2400 mg/day. There was 16 patients (%28.6) with moderate improvement, no change in symptoms or had worsened symptoms. (Table 1)

Table 1. Dosage in patients who had total response with Gabapentin

Dosage	Complete Response		Other	
	N	%	n	%
900 mg/day	14	25.0	42	75.0
1800 mg/day	16	28.6	26	46.4
2400 mg/day	10	17.9	16	28.5
Total	40	71.5	16	28.5

The mean decrease in the NIH-CPSI scores was 11.76 ± 6.95 . (Table 2). When patients were grouped according to the dosage response, the baseline NIH-CPSI score in 900 mg/day total responder group was 16.78 ± 5.46 and the mean decrease in NIH-CPSI score was 10.35 ± 4.76 . (Table 2) The NIH-CPSI score at the baseline of total responders to 1800 mg/day was 24.56 ± 6.27 , and the mean decrease in the NIH-CPSI score was 16.43 ± 6.31 . The NIH-CPSI score at the baseline of the total responders to the maximum dosage, 2400 mg/day was 26.10 ± 4.72 , and the mean decrease in the symptom score was 14.80 ± 3.88 . The mean symptom scores at the baseline of the partial responders and the nonresponders to 2400 mg/day Gabapentin therapy was 24.87 ± 6.78 and the mean decrease in the symptom score was 6.43 ± 6.86 . (Table 2).

Table 2. The mean Baseline and Posttreatment NIH-CPSI Scores and the amount of decrease of the NIH-CPSI scores of the total responders and inadequate responders to Gabapentin Therapy

Dosage	Baseline NIH-CPSI ¹		Posttreatment NIH-CPSI ²		Decrease in NIH-CPSI score ³	
	Mean±SD	min-max	Mean±SD	min-max	Mean±SD	Min-max
900 mg/day*	16.78 ± 5.46	8-27	6.42 ± 3.95	0-14	10.35 ± 4.76	3-19
1800 mg/day*	24.56 ± 6.27	14-33	8.12 ± 3.20	3-14	16.43 ± 6.31	7-28
2400 mg/day*	26.10 ± 4.72	19-33	11.30 ± 5.01	4-20	13.80 ± 4.91	11-23
Inadequate Response**	24.87 ± 6.78	14-37	18.43 ± 6.84	11-36	6.06 ± 7.60	(-4) – 21
Total	22.98 ± 6.87	8-37	11.21 ± 6.86	0-36	11.76 ± 6.95	(-4) – 28

* Complete responders

** Inadequate responders with 2400 mg/day Gabapentin therapy.

¹ When the NIH-CPSI scores of the total responders and inadequate responders compared there was a significant difference between two groups. ($p=0.002$)

² When the NIH-CPSI scores of the total responders and inadequate responders were compared posttreatment NIH-CPSI score change was significant. ($p<0.001$)

³ When the change in NIH-CPSI score of the complete responders and inadequate responders the difference of the change in NIH-CPSI scores was significant. ($p<0.001$)

The baseline and posttreatment subscores of NIH-CPSI of the total responders and inadequate responders were listed at Table 3.

There was mild side effects in 8 patients (%13.1) consisting of vertigo (3 patients), numbness (2 patients), dizziness (1 patient), dryness of the eyes (1 patient) constrained ejaculation (1 patient). None of the side effects were severe enough to refrain the therapy.

Table 3. The Baseline and Post treatment NIH-CPSI Subscores of The Complete Responders and Inadequate Responders

NIH-CPSI Subgroups		Baseline		Post Treatment		p ²
		Mean±SD	p ¹	Mean±SD	p ¹	
NIH-CPSI Pain	Comp. Response	10.22±2.99	0.44	3.22±1.95	<0.001	<0.001
	Inadeq Response	11.18±3.63		7.37±3.24		0.05
NIH-CPSI Urination	Comp. Response	4.17±3.67	0.14	2.32±2.59	0.006	<0.001
	Inadeq Response	5.68±3.41		4.75±2.86		0.167
NIH-CPSI QoL*	Comp. Response	7.82±2.07	0.79	2.77±1.36	<0.001	<0.001
	Inadeq Response	8.00±2.44		6.31±2.38		0.015
NIH-CPSI Total	Comp. Response	22.22±6.85	0.28	8.32±4.30	<0.001	<0.001
	Inadeq Response	24.87±6.78		18.43±6.84		0.004

* QoL= Quality of Life

p¹: The p value of the comparison of the scores of the complete responders and inadequate responders

p²: The p value of the comparison of the baseline and post treatment NIH-CPSI scores

Conclusion

The etiopatogenesis of CP/CPPS still remains unclear. There have been numerous research proposing the microbial, immunologic and anatomical and physiologic obstructive factors but none accomplish to direct the exact pathophysiology. There are recent research proposing neuropathic etiology of CP/CPPS.

The observation of patients with the pudental nerve traumatic entrapment had similar symptoms of the patients of CP/CPPS leads to the conclusion of neuropathic origin of the symptoms of CP/CPPS. In the study researchers showed that the entrapment of pudental nerve due to dislocation of ischial tuberosity causing pain and burning sensation in penis, scrotum, anorectal region and the perineum. The study is important to mention the role of neuropathy in CP/CPPS.

The receptors of the capsaicin sensitive c fibers have been found in human prostate at urethral mucosa, verumontanum, ejaculatory ducts and periurethral prostatic acini. The afferent function of these fibers causes pain and burning sensation. Also these unmyelinated fibers are responsible of the pathological voiding reflex in patients with spinal cord injury. The increased capsaicin sensitization is reported by Turini in CP/CPPS patients. Also alcohol intake augments the pain response in CP/CPPS patients, important to mention is that alcohol is a TRPV1 agonist.

All data stated above indicates that there can have a possible role of capsaicin sensitive c fibers in the etiopathogenesis of CP/CPPS. Also there is an evidence of the cutaneous hyperalgesia caused by capsaicin can be ameliorated with Gabapentin therapy in humans. The rationale of the Gabapentin therapy in CP/CPPS patients depends of the evidence of the studies mentioned above.

In this study 71 percent of the patients stated there was a complete improvement of their symptoms after the therapy. The ratio of the partial responders and the non responders was 28 percent. It is important to mention that in this group there are some patients with partial response.

When the NIH-CPSI scores of the complete responders have examined the pain subscores of the patients decreased from 10.22 to 3.22, the urination subscores decreased from 4.17 to 2.32 and the quality of life subscores decreased from 7.82 to 2.77. There is a marked and statistically significant decrease in all subscores of the CP/PPS patients and this decrease is more than any study published before.

The decrease in NIH-CPSI scores with Gabapentin therapy is dose dependant. The patients with lower NIH-CPSI scores respond to lower doses of gabapentin whereas the more severely symptomatic patients respond to higher doses of gabapentin. The NIH-CPSI scores of the complete responders to 900 mg/day Gabapentin therapy are marked and statistically different than those with 1800 mg/day responders, 2400 mg/day responders and 2400 mg/day inadequate responders. According to these results patients with mild symptoms can be treated with 900 mg/day initial therapy whereas the patients with moderate to severe symptoms should be treated with 1800 mg/day initial therapy and increase to 2400 mg/day can be done according to the response.

Gabapentin therapy accomplishes a complete response in nearly two thirds of the patients. These results are the most effective oral therapy ever published. Gabapentin is a promising agent in the therapy of CP/PPS. Gabapentin causes a marked response in all subdomains of NIH-CPSI scores including the quality of life. The effect of gabapentin therapy is dose dependant and is safe in higher doses up to 2400 mg/day.

The effect of gabapentin therapy is symptomatic but not therapeutic. And it is still not known to date if the effects of the gabapentin are durable. Due to these results long term placebo controlled studies have to be done in the future.

Presentation ID/Sunum No= 351

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Mid-Term Results in Adult Humeral Fractures With Titanium Elastic Nail Fixation Versus Plate and Screw Fixation and Locking Intramedullary Nailing

Op. Dr. Oğuzhan PEKİNCE¹, Op. Dr. M. Rauf Koç², Doç. Dr. Serdar Toker³

¹Konya Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji ve El Cerrahisi Kliniği.

³Özel Gebze Yüzyıl Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji ve El Cerrahisi Kliniği.

Abstract

Objectives: To compare plate-screw fixation, intramedullary nailing (IMN), and titanium elastic nailing (TEN) as a new fixation method with respect to nonunion, complication rates, and functional outcomes in the repair of adult humeral shaft fractures. **Methods:** A total of 38 adult patients who were treated due to humeral shaft fracture at our clinic and were followed for minimum six months between January 2012 and January 2015 were retrospectively analyzed. Age, sex, fracture etiology an length of hospitalization were recorded. Fractures were classified according to the Association for Osteosynthesis(AO) classification. Nonunion rates as assessed by X-ray during visits, angulation, shoulder, elbow and hand disability scores were evaluated using the DASH, Mayo Elbow and UCLA Shoulder scoring, and Stewart Hundley criteria. **Results:** There was no significant epidemiological difference between the groups. The length of hospitalization was lower in the TEN group. There was no significant difference in nonunion rates and functional scores according to the type of treatment. Angulation rate was slightly higher in the TEN group. The effect of angulation on functional score showed no influence on the functional status. The three treatment types mostly achieved excellent and good outcomes. **Conclusions:** Our study results suggest that TEN seems to be a good alternative treatment in eligible patients with humeral shaft fractures considering complications of other treatments. However, we believe that further, large-scale, randomized-controlled, prospective studies with longer follow-up duration are required to confirm these findings and to establish a definite conclusion. **Level of Evidence:** Therapeutic Level III.

Keywords: Humerus, Diaphyseal Fractures, TEN

Erişkin Humerus Şaft Kırıklarında Titanyum Elastik Nail, Plak-Vida ve Kilitli İntramedüller Çivi ile Tespit Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Orta Dönem Sonuçları

Özet

Amaç: Erişkin humerus şaft kırıklarında plak-vida, kilitli intramedüller çivi ile tespit ile yeni bir tedavi metodu olarak titanyum elastik çivi (TEN) ile tespitin kaynamaya, komplikasyon oranlarına ve fonksiyonel sonuçlara olan etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Metod:** Ocak 2012-2015 yılları arasında kliniğimizde humerus şaft kırığı nedeniyle minimum 6 ay takip edilmiş 38 hasta retrospektif

olarak analiz edildi. Yaş, cinsiyet, kırık etyolojisi ve hospitalizasyon süresi kaydedildi. Kırıklar AO sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Kaynama oranları, ve angulasyonları rutin poliklinik kontrollerinde X-ray ile değerlendirildi. Omuz, dirsek el bileği engellilik skorları DASH, Mayo Dirsek, UCLA omuz skorlaması ve Steward-Hunley kriterlerine göre değerlendirildi. Bulgular: Gruplar arasında epidemiyolojik olarak anlamlı fark bulunmadığı tespit edildi. Hospitalizasyon süresi TEN grubunda anlamlı olarak düşüktü. Kaynama oranlarında ve fonksiyonel skorlamalarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Açılanma TEN grubunda bir miktar yüksek bulundu. Ancak açılanmanın fonksiyonel skorlamalara anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. 3 tedavi metodunun da mükemmel ve iyi sonuçlar verdiği görüldü. Sonuçlar: Çalışma sonuçlarımız, diğer tedavilerin komplikasyonları dikkate alındığında, humerus cisim kırığı olan uygun hastalarda TEN'in iyi bir alternatif tedavi olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu bulguları doğrulamak ve kesin bir sonuç çıkarmak için daha geniş ölçekli, randomize kontrollü, daha uzun takip süreli ileriye dönük çalışmaların gerekli olduğuna inanıyoruz. Kanıt Düzeyi: Terapötik Düzey III.

Anahtar Kelimeler: Humerus, Diyafiz Kırıkları, TEN

INTRODUCTION

Humeral shaft fracture is the most common fracture type encountered in daily practice and the treatment options vary from conservative and surgical treatments. Many surgical techniques have been described in the repair of humeral shaft fractures such as plate fixation, IMN, and external fixation, and these techniques have resulted in considerably high (>95%) union rates.³⁻⁸ These fractures and surgical options are also associated with potential complications defined in the literature such as soft tissue damage, radial nerve palsy, and shoulder problems.^{1,6,9-14}

Despite availability of various conservative and surgical treatment options with proven efficiency in the repair of humeral shaft fractures, many factors such as increasing expectation for functional extremity in recent years, tendency toward minimally invasive surgery and cost analyses have contributed to the lack of agreement between orthopedic surgeons.²

MATERIALS AND METHODS

Patients

The study protocol was approved by the Ethics Committee of mentioned University. In this retrospective study, a total of 62 patients who were admitted to Meram Medicine Hospital were analyzed. For various reasons other than trauma such as age, tumor 24 patients excluded from the study.

RESULTS

Of the study participants had A3 (31.6%, n=12) and A2 (28.9%, n=11) type fractures according to the AO/OTA classification. Among all patients, four cortices union rate was 73.7% (n=28), 3 cortices union rate was 15.8% (n=6), and two cortices union rate was 5.3% (n=2), while one patient had one cortex union and nonunion. 50% of the fractures (n=19) were treated with plate fixation, 11 fractures (28.9%) with TEN, and eight fractures (21.1%) with IMN. No complications occurred in the majority of the patients 84.2%, n=32). The DASH scores, UCLA Shoulder scores, and Mayo and Stewart-Hundley scores are shown in Table 1.

The mean age (48.8 years) and duration of follow-up (19.3 months). In the assessment of postoperative extremity length, extremity shortness was more remarkable in the plate fixation group (4.2 mm). The mean length of hospital stay was higher in the plate and screw fixation group (10.5 days). Varus/valgus angles were higher in the TEN group (3⁰, 7⁰). The mean ranges of motion in the shoulder and elbow joints were more restricted in the IMN group.

The rate of radial nerve deficit before surgery did not differ between the groups, whereas radial nerve palsy in the postoperative period was observed only in the plate fixation group. During visits, two and three cortices union were more common in the plate groups, whereas four cortices union was high and close to each other. Infection occurred in three patients in the plate fixation group, whereas three patients in the TEN group with skin irritation.

In the IMN group poor outcomes according to the UCLA score was than the others(50%). There was no good outcomes in the IMN group according to the MAYO; however, 20% of the patients had good outcomes in the other two groups. According to Steward-Hunley criteria the proportion of the patients did not significantly differ across the groups (Table 5).

There was no correlation between varus/valgus values and DASH ($R=0.113$, $p=0.501$). Varus/valgus angles were higher in patients with fair results in the UCLA. The patients with fair results in the MAYO had lowest angulation. Accordingly, it can be argued that increasing angulation negatively affects UCLA; however, angulation did not significantly affect the outcomes (Figure 10-1).

DISCUSSION

Humeral shaft fractures are the most common fractures in daily practice of orthopedicians.^{15,16,17} Treatment options vary greatly from conservative to surgical treatments. In the present study, we compared the outcomes of TEN and other fixation methods in adult humeral diaphyseal fractures, and attempted to find an answer for whether it is possible to reduce soft tissue injury, shoulder problems, radial nerve injury and costs.

Union is an important parameter in the follow-up of fractures. Merchan³ reported a 95% union rate in patients with humeral fracture treated by plate fixation and IMN methods. Meekers¹⁸ reported a union rate of 85% in the IMN and 100% in the plate fixation. In the study by Mc Cormack¹⁹ the rate of nonunion was 4.3% in the plate and 9.5% in the IMN. Khurana²⁰ reported delayed union in two patients treated with 59 Ender nails. Livani⁴ did not report nonunion in 15 patients treated with minimally invasive bridging plate using anterior approach; however, they reported alteration in carrying angle by 5-10 degrees in two patients. In 174 patients, Brug⁸ used IMN in 84 patients, plate fixation in 58 patients, conservative approach in 9 patients, and monofixator in the remaining patients. The rate of nonunion was 1.2% in the IMN and 1.7% in the plate group. They suggested that IMN, as a simple and less extensive technique, is an alternative to plate fixation. In a randomized prospective study of Chapman¹³ used plate fixation in 46 patients and IMN in 38 patients. There was no significant difference between the groups. In another study, Kesemenli⁶ reported in 60 humeral fractures; 13% nonunion in IMN and 3% of plate fixation. Wali²¹ published a prospective series of 50 patients comparing DCP plate fixation and IMN. There was two nonunion in each of the two groups up to 6 months after surgery. By exchanging implants and grafting; union was eventually achieved in these four patients. Kessler⁷ suggested that in plate osteosynthesis caused extensive soft tissue damage so circulatory impairment and delayed healing. They also suggested that conservative treatment is associated with certain disadvantages such as inability to use affected arm for weeks, insufficient pain relief and self-care. Seidel nailing are good considering all these disadvantages. However due to the possibility of IMN's loosening and subacromial impingement syndrome; use of IMN is an alternative treatment in porotic bones and fresh fractures. Williams²² reported union within a mean of six months in acute fractures and delayed union up to 12 weeks in one pathological fracture and five nonunion with Marchetti-Vicenci elastic nailing. Despite insufficient number of series that evaluated the outcomes of elastic nailing in humeral shaft fractures, they suggested that elastic nailing could be an option also in difficult humeral shaft fractures. The present study showed a union rate up to 98% and only one patient had nonunion. However, there was no significant difference between union rates of plate, IMN and TEN groups. The present study, therefore, used TEN fixation to decrease the discomfort of conservative therapy and to soft tissue injury with plate fixation and shoulder problems of IMN as suggested by Kessler⁷. As suggested by Williams²² we consider that TEN can be an important alternative option in humeral shaft fractures, although there is a paucity of published series in this regard.

Due to its proximity, radial nerve is important structure at risk of injury due to trauma and surgical technique. The prevalence of radial nerve palsy ranges from 6.6% to 8.5% in humeral shaft fractures.^{6,10,11} Complete laceration or severe degeneration of the radial nerve after fracture has been reported to be 12 to 23%, whereas the rate of spontaneous recovery ranges from 73 to 92%.^{23,24} Ekholm^{12,25} reported that the prevalence of palsy was higher (14.5%) in the presence of “butterfly fragment”. Wright²⁶ and Zuckerman²⁷ suggested that radial nerve paralysis occurs most frequently in fracture of the distal 1/3 of humerus. Foster⁹ showed that permanent radial neuropathy was mostly caused by laceration or entrapment of nerve between the fragments. They highlighted that first signs of recovery of radial palsy after a mean of 7 weeks and complete recovery after 15 weeks, and electromyographic evidences of recovery become prominent after 3-4.5 months. They did not recommend early exploration in closed fractures. They recommended surgical exploration during stabilization of the open fracture, primary repair in the nerve laceration, and reconstruction with nerve grafting 6 weeks after the lacerations caused by gunshot injuries. Shah²⁸ observed complete recovery before surgery in patients with Holstein-Lewis type fracture.

Kesemenli⁶ reported radial paralysis in four patients with plate fixation and no paralysis in the IMN group. Osman¹⁰ reported that radial injuries after treatment with IMN was lower than conservative treatment and plate fixation. There are also studies demonstrating higher rate of radial nerve deficit in patients treated with IMN.^{6,12,19} In a prospective series of 50 patients reported by Wali²¹ one patient in the IMN group and two patients in the plate fixation group developed radial paralysis. One of these patients underwent exploration and radial nerve was found to be entrapped under the plate. However, these conditions did not affect functional outcomes of the patients. In a review of 4,517 patients with humeral fracture reported by Shao²⁹ outcomes were similar between patients that underwent exploration eight weeks after and early exploration. In the present study four patients had radial nerve deficit before surgery. Of these patients, one had underwent IMN, one had underwent TEN, and two had underwent plate fixation. The patients treated with plate fixation underwent nerve exploration during surgery. Nerve palsy recovered in two patients in the early period after surgery, and two patients recovered within 6 to 8 weeks. These data suggest that early exploration may not be appropriate unless there is solid evidence for full thickness or partial nerve injury, early or late exploration does not change functional outcomes, and exploration might be an unnecessary surgical intervention for a possibly reversible condition.

Varus is the most commonly observed angulation deformity in humeral shaft fractures.³⁰ Biomechanically, many different forces act on the humerus such as twisting and mediolateral bending have been reported to be the cause of varus after humeral fracture.³¹ Varus deformity may act as an unfavorable factor affecting healing of fractures, but it may also result in cosmetic problems.³² Haberneck³³ treated 19 patients using IMN. Four patients developed recurvature up to 5° and 3-10° varus deformity. Shoulder movements returned to normal up to 6 weeks and the patients returned to their usual activities within 6-10 weeks. The highest varus angulation in the present study was in the TEN group with a mean angulation of 4.46°. This finding was statistically significant, compared to the other groups, and these values were within the acceptable range for humeral diaphyseal fractures. In the assessment of angulation deformities affected the functional scores of the patients; relationship between scoring systems and varus/valgus rate was also not statistically significant.

Many studies reported higher rates of complications among with IMN such as shoulder problems.^{6,18,19} In a study, among 30 patients treated with IMN, the authors reported proximal migration in 12, infection in two, delayed union or nonunion in seven, implant insufficiency in three, and radial nerve deficit in one patient and rotator cuff injury in 5 patients is associated with surgical technique. In another study of 111 patients, Baltov¹ reported 52 complications included distraction in the fracture, long proximal locking screw, and concurrent fracture. In the postoperative period, breakage of locking screw in 1 patient, proximal protrusion of IMN in 4 four patients, nonunion in one patient, and avascular necrosis of humeral head in two patients, and radial nerve deficit in one patient. Singh²² treated 212 patients with humeral

fracture using the dynamic compression plate (DCP) and locking compression plate (LCP) fixation method, and reported no statistically significant difference in terms of infection, malunion, delayed union, nonunion, implant insufficiency, and iatrogenic radial nerve injury. Chapman¹³ reported one patient in the IMN group developed reflex sympathetic dystrophy. Three patients in the plate fixation group developed deep infection, while no infection in the IMN group. They reported three nonunion in the plate group, two nonunion, and three delayed union in the IMN group. Six patients in the IMN group had shoulder pain, and six patients in the plate fixation group had elbow problems. Khurana²⁰ followed 59 patients treated with ender nails for a mean duration of 19 months. They reported delayed union in two patients and nonunion in one patient, and these patients underwent removal of ender nails followed by plate fixation and autografting. Fifty-three patients had angular deformity of less than 5° and six patients had a deformity between 5°-10°. The authors suggested that intramedullary elastic fixation has biological, mechanical and practical advantages and this method could be preferred in particularly elderly patients to avoid the risk of major surgery. Wali²¹ evaluated the outcomes of plate fixation versus IMN, the authors reported shoulder stiffness and pain in four patients in the IMN group and subacromial impingement in one patient, and the patient with impingement required removal of the implant. One patient in the IMN and 2 patients in the plate group developed superficial infection treated with oral antibiotics. One deep infection in the plate fixation group was treated with serial debridement and parenteral antibiotics. In the present study, skin irritation occurred in three patients in the TEN group, and TENs were removed upon union in these patients. Two superficial infection treated with oral antibiotics. Deep infection in one patient was treated with debridement repeated twice followed by removal of the implant. The fracture was treated with external fixator, and internal fixation was then performed after alleviation of infection. One patient treated with IMN developed varus deformity and nonunion. However, the patient rejected the offer to perform a second surgery.

Nonetheless, there are some limitations to this study. Retrospective design and small sample size are the main limitations.

CONCLUSION

Our study results suggest that TEN seems to be a good alternative treatment in eligible patients with humeral shaft fractures considering complications of other treatments. However, we believe that further, large-scale, randomized-controlled, prospective studies with longer follow-up duration are required to confirm these findings and to establish a definite conclusion.

Conflict of Interest: None

Grants/Funding: None

REFERENCES:

1. Baltov, A., Mihail, R., & Dian, E. (2014). Complications after interlocking intramedullary nailing of humeral shaft fractures. *Injury*, 45, S9-S15.
2. Gregory PR. Fractures of the shaft of the humerus. In: Rockwood and Green's fractures in adults 5th Ed. Vol.1. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2001:974-994.
3. Merchan R, Carlos E. Compression Plating Versus Hackethal Nailing in Closed Humeral Shaft Fractures Failing Nonoperative Reduction. *Journal of Orthopaedic Trauma* 1995;9(3):194-197.
4. Livani, B., & Belangero, W. D. (2004). Bridging plate osteosynthesis of humeral shaft fractures. *Injury*, 35(6), 587-595.
5. Tytherleigh-Strong G, Walls N, McQueen MM. The epidemiology of humeral shaft fractures. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998;80:249-253.
6. Kesemenli CC, Subaşı M, Arslan H, Necmioğlu S, Kapukaya A. Humerus kırıklı olgularda kilitli intramedüller çivi ve plak ile tedavi sonuçlarının karşılaştırılması. *ActaOrthopTraumTurc.* 2003;37(2):120-5.

7. Kessler SB, Nast-Kolb D, Brunner U, Wischhofer E. Intramedullary Nailing of The Humerus as an Alternative to Conservative Therapy and to Plate Osteosynthesis. *Orthopade*. 1996;25(3):216-22.
8. Brug E, Westphal T, Schafers G. Differential Treatment of Diaphyseal Humerus Fractures. *Unfallchirurg*. 1994;97(12):633-8.
9. Foster RJ, Dixon GL, Bach AW, Sack JT. Internal Fixation of Fractures and Non-Union of the Humeral Shaft. *J Bone Joint Surg [Am]*. 1985;67:857-64.
10. Osman N, Touam N, Masmajeon E, Asfazadourian H et al. Results of nonoperative and operative treatment of humeral shaft fractures. *Annals Of Hand And Upper Limb Surgery* 1998;17(3):195-206..
11. Karaismailoğlu TN, Gülman B, Şen S, Çıray M. Erişkin humerus cisim kırıklarında tedavi. *OMU Tıp Dergisi* 1992;9:131-136.
12. Ekholm R, Adami J, Tidermark J, Hansson K et al. Fractures of the shaft of the humerus *Journal of Bone and Joint Surgery* 2006;88(11):1469-73.
13. Chapman, J. R., Henley, M. B., Agel, J., & Benca, P. J. (2000). Randomized prospective study of humeral shaft fracture fixation: intramedullary nails versus plates. *Journal of orthopaedic trauma*, 14(3), 162-166.
14. Verdano, M. A., Pellegrini, A., Schiavi, P., Somenzi, L., Concari, G., & Ceccarelli, F. (2013). Humeral shaft fractures treated with antegrade intramedullary nailing: what are the consequences for the rotator cuff? *International orthopaedics*, 37(10), 2001-2007.
15. Acar E, Toker S. Clavicular fracture in a national wrestler: A case report of rapid return to play. *J Orthop Traumatol Rehabil* 2015;8:46-9.
16. Acar E. An isolated acute pisiform and triquetrum fracture. *Hand Microsurg* (In press). doi:10.5455/handmicrosurg.237736.
17. Acar E. Surgical treatment of isolated acute dislocation of the distal radioulnar joint without fracture: Case reports of dorsal and volar dislocations. *Hand Microsurg* (In press). doi:10.5455/handmicrosurg.238566.
18. Meekers FSL, Broos PLO. Operative treatment of humeral shaft fractures. *Acta Orthopaedica Belgica* 2002;68(5):462-70.
19. McCormack RG, Brien D, Buckley RE, McKee MD et al. Fixation of fractures of the shaft of the humerus by dynamic compression plate or intramedullary nail. *J Bone Joint Surg [Br]* 2000;82-B:336-9.
20. Khurana, A, Pendse, A., Modi, H., Diwanji, S., Mathur, H., & Daveshwar, R. (2009). Retrograde Ender nailing for humerus shaft fractures. *Acta Orthopaedica Belgica*, 75(5), 599.
21. Wali, M. G., Baba, A. N., Latoo, I. A., Bhat, N. A., Baba, O. K., & Sharma, S. (2014). Internal fixation of shaft humerus fractures by dynamic compression plate or interlocking intramedullary nail: a prospective, randomised study. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*, 9(3), 133-140.
22. Williams, P. R. & Shewring, D. (1998). Use of an elastic intramedullary nail in difficult humeral fractures. *Injury*, 29(9), 661-670.
23. Siegel DB, Gelberman RH. Peripheral nerve injuries associated with fractures and dislocations. In: Gelberman GH (ed). *Operative Nerve Repair and reconstruction*. JB Lippincott, Philadelphia 1991:619-25.
24. Bektaş U, Ay Ş, Demirtaş M. Radial sinir lezyonunun eşlik ettiği humerus cisim kırıklarında cerrahi tedavinin yeri. In: Ege R (ed). *14. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı*, Ankara 1996:217-219.
25. Ekholm R. Humeral shaft fractures, epidemiology and outcome. *Larsenics Digital Print AD*, Stockholm 2007.

26. Wright TW, Miller GJ, Griend RAV, Wheeler D, Dell PC. Reconstruction of the Humerus with an Intramedullary Fibular Graft (A Clinical and Biomechanical Study). J Bone Joint Surg [Br]. 1993;75:804-7.
27. Zuckerman JD, Koval KJ. Fractures of the Shaft of the Humerus. Rockwood and Green's Fractures in Adults. 4th Edition Philadelphia. Lippincott. 1996;Vol.1:1025
28. Shah JJ, Bhatti NA. Radial nerve paralysis associated with fractures of the humerus. Clin Orthop Rel Res. 1983;172:171-176
29. Shao YC, Harwood P, Grotz MRW, Limb D et al. Radial nerve palsy associated with fractures of the shaft of the humerus. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume 2005;87-B(12):1647-1652.
30. Zagorski JB, Latta LL, Zych GA, Finnieston AR. Diaphyseal fractures of the humerus. Treatment with prefabricated braces. J bone Joint surg (Am) 1988;70:607-610.
31. Türken MA. Medial kelekfragmanlı humerus cisim kırıklarında farklı internal tespit yöntemlerinin biyomekanik değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İzmir 2007.
32. Klenerman L. Fractures of the shaft of the humerus. J. Bone and Joint Surg 1966;48-B(1):105-11.
33. Habernek H, Schmid L, Ortner E. Initial Experiences with the Humerus Interlocking Nail. Unfallchirurgie. 1992;18(4):233-7.

Table 3: Hand, shoulder, and elbow scores

	Excellent	Good	Fair	Poor
UCLA	23(60,5%)	7 (18,4%)	2 (5,3%)	6 (15,8%)
MAYO	29 (76,3%)	6 (15,8%)	2 (5,3%)	1 (2,6%)
STEWART-HUNLEY	24 (63,2%)	7 (18,4%)	6 (15,8%)	1 (2,6%)
	Mean±SD	Median	Min	Max
DASH	13,66±15,70	6,7	0	57,50

(DASH: Disability of Shoulder, Elbow and Hand)

Table 4: Descriptive measures of fractures according to type of surgery

OPERATION TYPE	Locking IMN	TEN	Plate	
	Mean±SD (Median, min, max)			p
Age	48,88±18,79	31,73±22,49	39,21±19,89	0,211
Follow-up Period	19,37±20,81	16,09±10,48	15,89±5,85	0,764
Shortness	3,81±1,99	3,82±3,17	4,21±10,17	0,939
DASH	20,00±15,46	12,50±13,80	11,66±16,88	0,446
Hospitalization	6,12±2,99 (4,5; 3; 10)	5,36±2,97 (4; 3; 11)	10,57±8,58 (7; 3; 30)	0,080
Varus/Valgus	1,80±1,98 (1,65; 0; 5,7)	3,73±4,46 (1,2; 0; 10,7)	2,17±3,64 (0; 0; 12)	0,419
Angulation	0,75±1,26 (0; 0; 3,40)	3,30±3,99 (2,6; 0; 14)	1,55±3,15 (0; 0; 10,5)	0,066
Shoulder ROM	20,00±23,29 (15; 0; 60)	6,36±14,33 (0; 0; 40)	4,21±10,17 (0; 0; 30)	0,097
Elbow ROM	20,00±15,46 (18,75; 0; 40,8)	12,50±13,80 (6,7; 0; 40)	11,66±16,88 (1,7; 0; 57,5)	0,649

Table 3: Distribution and relationship level of fractures and trauma history according to type of surgery

OPERATION TYPE		Locking IMN	TEN	Plate	P
		N (%)	N (%)	N (%)	
Sex	Male	3 (37,5) ^a	6 (54,5)	16 (84,2) ^b	0,014*
	Female	5 (62,5) ^a	5 (45,5)	3 (15,8) ^b	
Type Of trauma	In-vehicle accident	4 (50)	2 (18,2)	4 (21,1)	0,086
	Out-vehicle accident	2 (25)	3 (27,3)	6 (31,6)	
	Simple Fall	2 (25)	5 (45,5)	4 (21,1)	
	Height Fall	0 (0)	1 (9,1)	3 (15,8)	
	Torsional Strength	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	
Gustilo-Anderson	Type0	8 (100)	10 (90,9)	19 (100)	0,715
	Type 3	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	
Pre-op radial palsy	Available	1 (12,5)	1 (9,1)	2 (10,5)	0,917
Post-op radial palsy	Available	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	0,198
Localization	Right	4 (50)	5 (45,5)	5 (26,3)	0,201
	Left	4 (50)	6 (54,5)	14 (73,7)	
Additional Diseases	Available	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0,369
Union	Single Cortex	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0,986
	Dual Cortex	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	
	Three Cortex	0 (0)	1 (9,1)	5 (26,3)	
	Four Cortex	7 (87,5)	9 (81,8)	12 (63,2)	
Complication	Infection	0 (0)	0 (0)	3 (15,8)	0,891
	Skin irritation	0 (0)	3 (27,3)	0 (0)	

OPERATION TYPE		Locking IMN	TEN	Plate	
		N (%)	N (%)	N (%)	P
Sex	Male	3 (37,5) ^a	6 (54,5)	16 (84,2) ^b	0,014*
	Female	5 (62,5) ^a	5 (45,5)	3 (15,8) ^b	
Type Of trauma	In-vehicle accident	4 (50)	2 (18,2)	4 (21,1)	0,086
	Out-vehicle accident	2 (25)	3 (27,3)	6 (31,6)	
	Simple Fall	2 (25)	5 (45,5)	4 (21,1)	
	Height Fall	0 (0)	1 (9,1)	3 (15,8)	
	Torsional Strength	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	
Gustilo-Anderson	Type0	8 (100)	10 (90,9)	19 (100)	0,715
	Type 3	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	
Pre-op radial palsy	Available	1 (12,5)	1 (9,1)	2 (10,5)	0,917
Post-op radial palsy	Available	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	0,198
Localization	Right	4 (50)	5 (45,5)	5 (26,3)	0,201
	Left	4 (50)	6 (54,5)	14 (73,7)	
Additional Diseases	Available	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)	0,369
Union	Single Cortex	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0,986
	Dual Cortex	0 (0)	0 (0)	2 (10,5)	
	Three Cortex	0 (0)	1 (9,1)	5 (26,3)	
	Four Cortex	7 (87,5)	9 (81,8)	12 (63,2)	
Complication	Infection	0 (0)	0 (0)	3 (15,8)	0,891
	Skin irritation	0 (0)	3 (27,3)	0 (0)	

Table 4: Distribution and relationship level of AO fracture types according to type of surgery

OPERATION TYPE	Locking IMN	TEN	Plate	
Fracture Type	N (%)	N (%)	N(%)	<i>p</i>
A1	2 (25)	1 (9,1)	0 (0)	<i>0,866</i>
A2	2 (25)	6 (54,5)	3 (15,8)	
A3	0 (0) ^a	2 (18,2)	10(52,6)	
B1	2(25)	0 (0)	5 (26,3)	
B2	0 (0)	2 (18,2)	1 (5,3)	
C1	2 (25)	0 (0)	0 (0)	

(AO: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen)

Table 5. Distribution and Relationship Level of Score According to Type of Surgery

OPERATION TYPE		Locking İMN	TEN	Plate	
		N (%)	N (%)	N (%)	<i>p</i>
UCLA	Excellent	3 (%37,5)	6 (%54,5)	14 (%73,7)	0,038*
	Good	1 (%12,5)	4 (%36,4)	2 (%10,5)	
	Poor	0 (%0)	1 (%9,1)	1 (%5,3)	
	Fair	4 (%50) ^a	0 (%0) ^b	2 (%10,5)	
MAYO	Excellent	6 (%75)	8 (%72,7)	15 (%78,9)	0,168
	Good	0 (%0)	2 (%18,2)	4 (%21,1)	
	Poor	1 (%12,5)	1 (%9,1)	0 (%0)	
	Fair	1 (%12,5)	0 (%0)	0 (%0)	
STEWARD-HUNLEY	Excellent	4 (%50)	9 (%81,8)	11 (%57,9)	0,421
	Good	1 (%12,5)	1 (%9,1)	5 (%26,3)	
	Poor	2 (%25)	1 (%9,1)	3 (%15,8)	
	Fair	1 (%12,5)	0 (%0)	0 (%0)	

Table 6: Relationship between functional scores and varus/valgus

VARUS/VALGUS		Spearman's Rho	p
DASH		0,113	<i>0,501</i>
	N	Mean±SD	
UCLA	Excellent (23)	2,42±3,61	<i>0,894</i>
	Good(7)	2,35±3,69	
	Fair (2)	6,00±8,48	
	Poor (6)	2,10±2,09	
MAYO	Excellent (29)	2,64±3,64	<i>0,953</i>
	Good(6)	2,56±4,70	
	Fair (2)	1,20±1,69	
	Poor (1)	2,54± ...	
STEWART-HUNLEY	Excellent (24)	2,31±3,76	<i>0,541</i>
	Good(7)	3,65±4,64	
	Fair (6)	1,66±1,32	
	Poor (1)	2,54± ...	

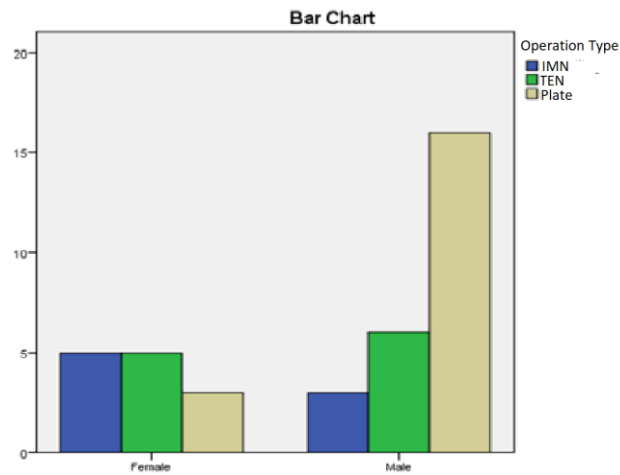


Figure 1. Sex distribution according to the type of surgery

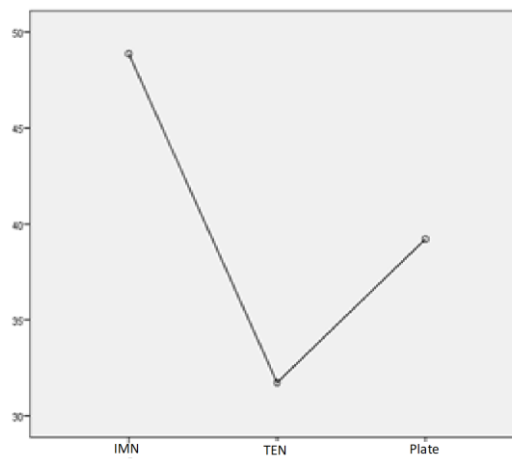


Figure 2. Mean age according to type of surgery

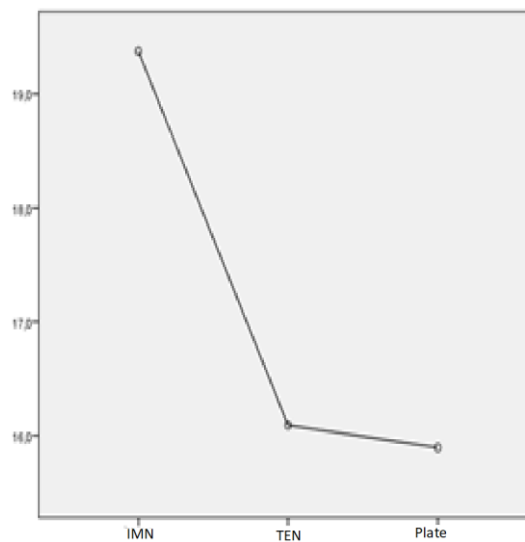


Figure 3. Follow up periods according to type of surgery

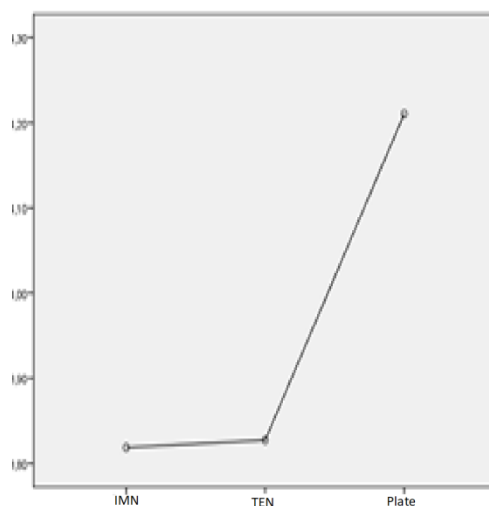


Figure 4. Mean shortness according to type of surgery

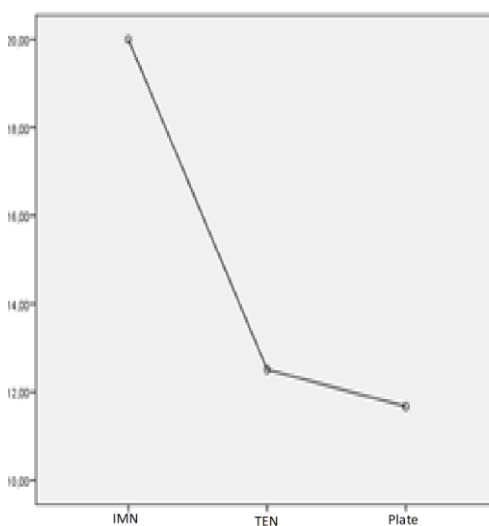


Figure 5. Mean of DASH according to type of surgery

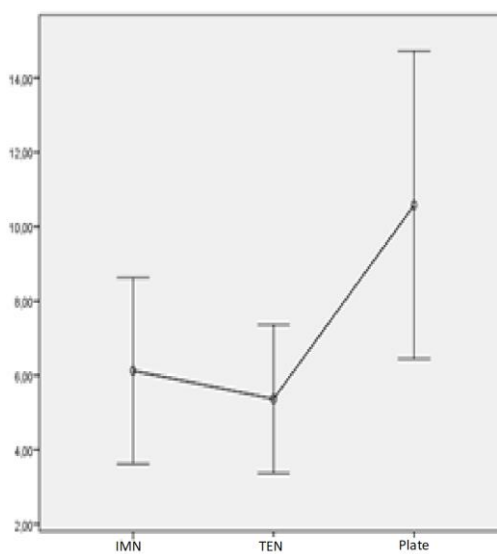


Figure 6. Hospitalization according to type of surgery

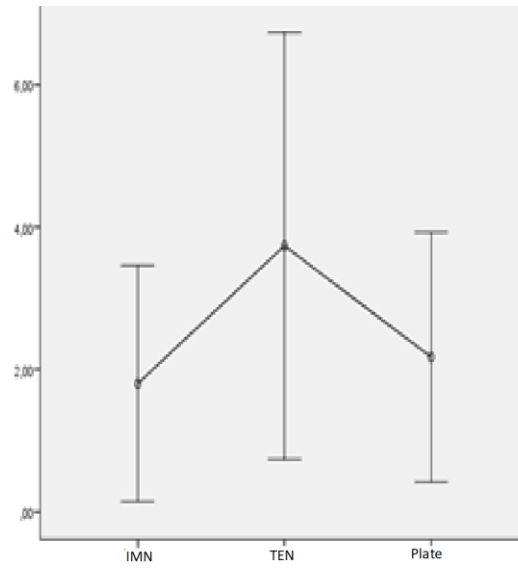


Figure 7. Mean of Varus/Valgus according to type of surgery

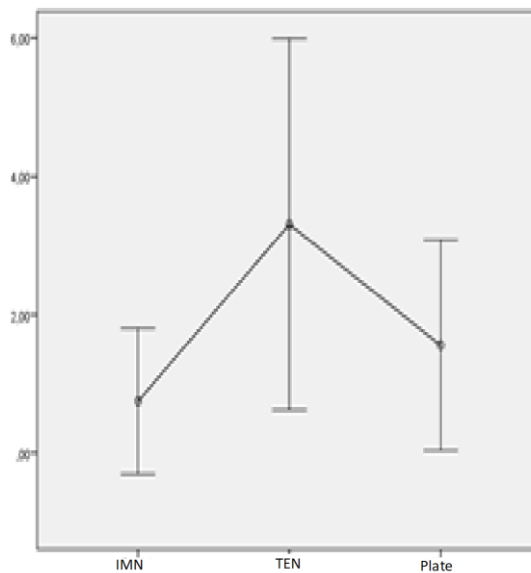


Figure 8. Mean of AP angulation according to type of surgery

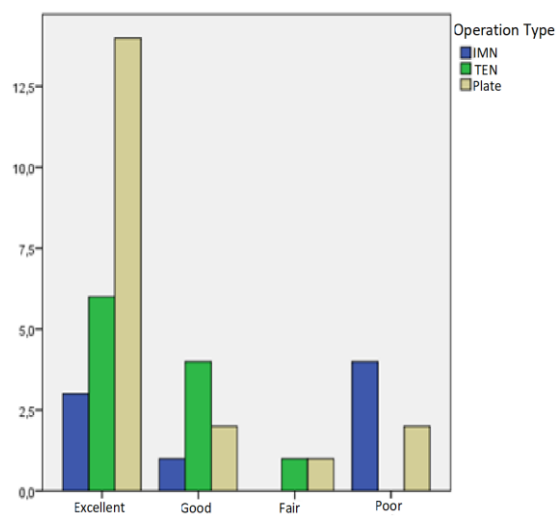


Figure 9. UCLA scores according to type of surgery

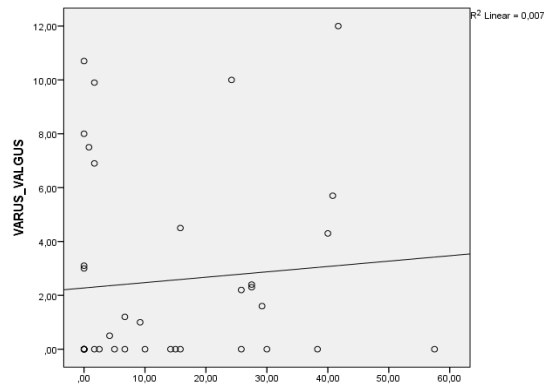


Figure 10. Relationship between DASH and Varus/Valgus

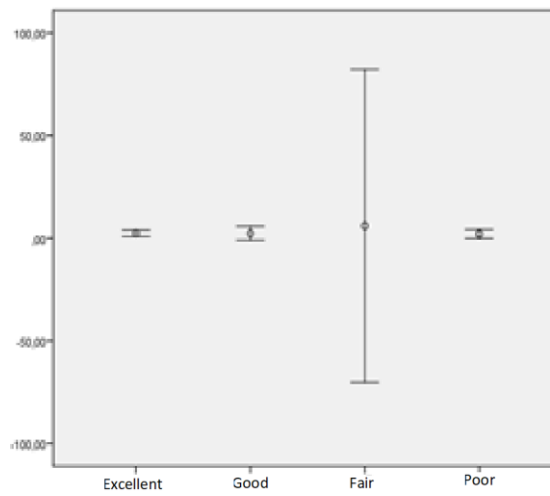


Figure 11. Relationship between UCLA and Varus/Valgus

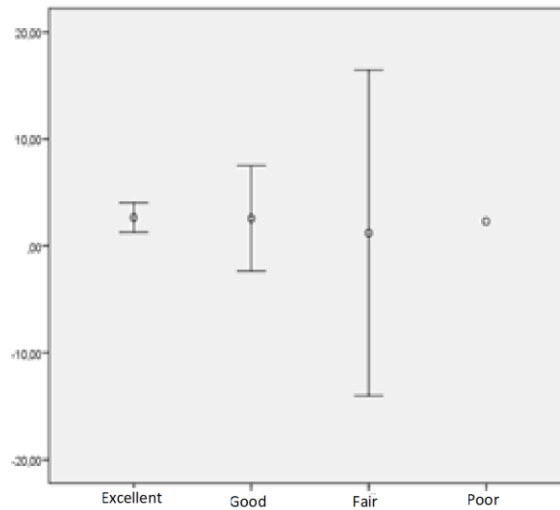


Figure 12. Relationship between MAYO and Varus/Valgus

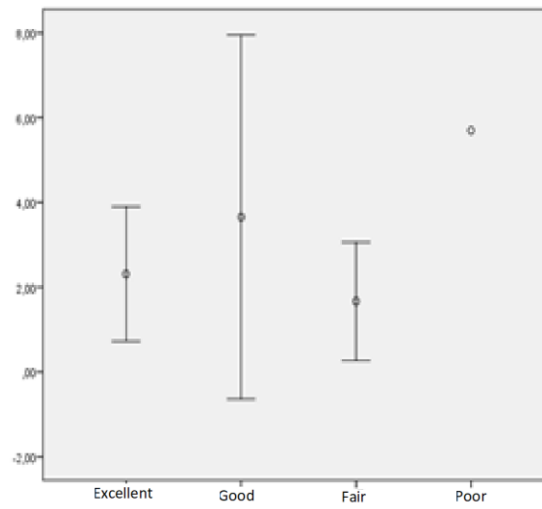


Figure 13. Relationship between Steward Hunley and Varus/Valgus

Presentation ID/Sunum No= 355

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Yüksekten Düşme Sonrası Meydana Gelen Spinal Şok

Exp. Dr. Şeyma Akkuş¹

¹Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Spinal kord yaralanması bireyin yaşamını bütünüyle etkileyen nörolojik bir hastalıktır(1). Yaralanmalar sıklıkla 30'lu yaşlarda erkeklerde görülse de yaşlılarda düşme nedeniyle insidansı artmaktadır(2). Yüksekten düşme ve motorlu araç kazaları en sık spinal travma sebepleridir(3). Omurga yaralanmasından şüphelenildiğinde hasta travma tahtasına alınmalı ve boyun sabitlenmelidir(4). Servikal yaralanma şüphesinde üç yönlü servikal grafi çekilmelidir. Grafiğin net değerlendirmeye uygun olmaması, olası kırıkların atlanması nedeniyle özellikle muayeneye uyumlu olmayan hastalarda bilgisayarlı tomografi çekilmelidir(5).

Vaka: 65 yaşındaki erkek hasta yaklaşık 4 metre yüksekten düşme sonrası ambulans ile acil servise sırt tahtası üzerinde ve servikal stabilizasyon sağlanmış vaziyette getirildi. Bilinen hipertansiyon ve diyabet tanıları mevcuttu. Genel durumu kötü bilinç uykuya meyilliydi. Glaskow koma skoru: 8, ateş: 37.2 °C tansiyon arteriyal 80/50 mm/hg, oksijen saturasyonu:98 nabız: 52 atım/ dakika EKG: sinüs bradikardisi idi. Servikal bölgede hassasiyet mevcuttu. Nörolojik muayenede alt ekstremitelerin plejik ve üst ekstremitelerin ise 2/5 gücünde olduğu görüldü. Solunum sesleri sağ bazalde azalmıştı. Batın muayenesinde özellik yoktu. Labaratuvar tetkikleri ve hemogram takipleri normaldi. Çekilen tomografilerde C6-7 de anterolistezis ve C6-C7 vertebra korpuslarında yaklaşık %10'luk yükseklik kaybına yol açan kompresyon fraktürü görüldü. Servikal magnetik rezonans görüntüleme ek olarak C4-5, C5-6 intervertebral disklerde diffüz posterior bulging ve spinal kord basısı tespit edildi (Şekil 1). Spinal şok düşünülen hasta entübe edildi. Hidrasyon, prednol tedavisi ve inotrop destek sağlandı. Hasta covid enfeksiyonu açısından şüpheli görüldü ve ampirik tedavi başlandı. Acil cerrahi planlanmayan hasta anestezi yoğun bakım ünitesine alındı.



Şekil 1. BT ve MR görüntülemesi

Tartışma: Servikal yaralanma sonrasında hastalarda hipotansiyon ve bradikardiyle seyreden spinal şok görülebilmektedir(5). Bir spinal şok vakasında omurilik yaralanmasını takiben lezyon altında duyu ve motor fonksiyon kaybı görülür. Tedaviye yönelik erken cerrahi dekompresyon, stabilizasyon ve agresif yoğun bakım önlemleri önerilmektedir(2).

Sonuç: Yüksek enerjili travmaya maruz kalan hastalarda aksi ispatlanana kadar servikal yaralanma olabileceği düşünölmelidir. Stabil olmayan olgularda solunum depresyonu gelişebileceği için ileri hava yolu desteği gerekebileceği öngörölmelidir(5).

Kaynakça

1. Gündüz B, Turna I. Spinal Kord Hasarlı Hastanın Rehabilitasyonu. TOTBİD Dergisi 2018; 17:581–591 <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2018.77>
2. Boyalı O, Civelek E, Kabataş S. Travmatik Omurilik Yaralanmasında Konservatif Tedavi (Güncel Farmakolojik Tedavi Yöntemleri). Türk Nöroşir Dergisi 2020; 30(3):466-474,
3. Piatt J, Imperato N. Epidemiology of spinal injury in childhood and adolescence in the United States: 1997–2012. Journal of Neurosurgery: Pediatrics,2018; 21(5), 441-448.
4. Akyol M E, Taşkapılıoğlu M Ö. Pediatrik Omurga Yaralanmalarına Yaklaşım ve Scıworet. Türk Nöroşir Derg 30(3):501-510, 2020
5. Ökkesim A, Yılmaz B, Yılmaz S. Maksillofasial Travmalarda İlk Müdahale Ve Radyografik Görüntüleme. Ado Klinik Bilimler Dergisi, 8(1), 1553-1562

Presentation ID/Sunum No= 359

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Epidural Anestezi Sonrasında Sıkça Karşılaşılan Bir Sorun Olan Bel Ağrısının 25 Hastada İncelenmesi

İsmail KAYA¹

¹E-mail: dr.ikaya85@gmail.com; Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Uşak / Türkiye.

Özet

Amaç: Çalışmamızda doğum sonrasında persistan bel ağrısı olan hastalarda; etyolojik nedenler, diagnostik yaklaşımlar ve tedavinin tartışılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Haziran 2016 ile Nisan 2018 tarihleri arasında Kütahya Evliya Çelebi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniğine epidural anestezi ile doğum yapmış ve doğum sonrasında persistan bel ağrısı başvuran yirmibeş hastanın demografik verileri, lomber MRG bulguları ve tedavi yaklaşımları retrospektif olarak incelenmiştir. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 26 ± 7.29 'du. Epidural anestezi yapılan 25 hastanın 16'sında C/S, 9'unda normal doğum yaptırılmıştır. Lomber MRI görüntülemelerinin 18'inde (%72) patoloji yoktu, 5 tanesinde bulging (%20), 2 tanesinde (%8) santral protrüzyon, 5 tanesinde de (%20) end plate dejenerasyonu vardı. 3.ay değerlendirilmesinde VAS ortalaması 8.3 iken, 6.ay kontrollerinde hastaların 18'inde (%72) bel ağrı şikayetlerinin geçtiği, ağrısı olan hastalarda VAS ortalamasının da 5.2'e gerilediği görülmüştür, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). **Sonuç:** Epidural anestezi sonrasında oluşan bel ağrısı karşımıza sıkça çıkan bir problemdir. Doğurganlık çağındaki bu hastalarda etyolojiler ve hastanın öyküsü iyi incelenmeli, nörolojik durumlarına göre radyolojik incelemelerde acele edilmemeli, konservatif tedavi ve medikal tedavi öncelikli tercih olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Epidural anestezi, persistan bel ağrısı, postpartum, MRG

Abstract

Background/Aim: In our study, in patients with persistent low back pain after birth; It is aimed to discuss the etiological reasons, diagnostic approaches and treatment. **Materials and Methods:** In our study, the demographic data, lumbar MRI findings and treatment approaches of twenty-five patients who gave birth under epidural anesthesia and admitted to persistent low back pain after delivery at Kütahya Evliya Çelebi University Training and Research Hospital Neurosurgery Clinic between June 2016 and April 2018 were retrospectively. It has been examined. **Results:** The mean age of the patients was 26 ± 7.29 . 16 of 25 patients who underwent epidural anesthesia had C / S, and 9 of them had normal delivery. There was no pathology in 18 (72%) of lumbar MRI imaging, 5 of them had bulging (20%), 2 of them (8%) had central protrusion, and 5 of them (20%) had end plate degeneration. While the average VAS was 8.3 in the 3rd month evaluation, it was observed that the back pain complaints disappeared in 18 (72%) of the patients at the 6th month controls, and the VAS average decreased to 5.2 in the patients with pain, this situation was found to be statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusion:** Low back pain after epidural anesthesia is

a common problem. In these patients of childbearing age, etiologies and the patient's history should be examined carefully, according to their neurological conditions, radiological examinations should not be rushed, conservative treatment and medical treatment should be the priority choice.

Keywords: Epidural anesthesia, persistent low back pain, postpartum, MRI

Giriş

Epidural anestezi, anestezi uygulamalarında iyi tanınmış ve yer edinmiş bir rejyonel anestezi tekniğidir. İlk kez 1895'te Cathelin tarafından sakral bölgede uygulanmış ve günümüzde temel bölgesel anestezi yöntemi haline gelmiştir. Uygulamadaki artış, beraberinde bradikardi, kardiyak arrest, nörolojik ve enfektif komplikasyonlar gibi epidural anestezinin ciddi komplikasyonlarında da artış meydana getirmiş, ancak günümüzde uygulamada ve teknik konusundaki yenilikler neticesinde anestezistler tarafından sıklıkla başvurulan bir yöntem haline gelmiştir¹. Spinal anestezi sonrası bel ağrısı, paraspinöz kasların gevşemesi sonrası belin desteksiz kalmasına bağlanmaktadır. Ancak Schwabe ve ark. yaptıkları uzun dönemli bir çalışmada gebelikte ve gebelik sonrasında bel ağrısı olan hastaların büyük bir bölümünde gebelik öncesinde de bel ağrısı şikayetlerinin olduğu, sadece %0,8' inde işleme bağlı bel ağrısı olduğu tespit edilmiştir².

Bel ağrısı nedenleri ; -mekanik, - mekanik olmayan, - visseral olmak üzere üç grupta incelenir. Bağ dokusu, otoimmün ve kas hastalıkları gibi mekanik olmayan nedenlerde ayrıca gebeliğinde içinde bulunduğu visseral bazı bel ağrısı nedenlerinde MRI da patoloji saptanmamaktadır. Çalışmamızda doğum sonrasında persistan bel ağrısı olan hastalarda; etyolojik nedenler, diagnostik yaklaşımlar ve tedavinin tartışılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya Haziran 2016 ile Nisan 2018 tarihleri arasında Kütahya Evliya Çelebi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniğine epidural anestezi ile doğum yapmış ve doğum sonrasında persistan bel ağrısı olan yirmibeş hasta dahil edilmiştir. Şikayetleri analjezik ve istirahat tedavilerine yanıt vermeyen ve şikayet süresi 3 ay 1 bulan hastalara Lomber MRI görüntülemesi yapılmıştır. MRG'lerinde vertebral patolojiler, disk patolojileri, spinal kord lezyonları, vertebral kolonun gelişimsel ve edinsel hastalıkların varlığı incelenmiştir. Olguların MRG'leri Siemens Magnetom Avanto 1.5 Tesla, 16 kanal MR cihazı ile omurga için standart omurga koili kullanılarak elde edilmiştir. Sagittal planda SE T1, FSE T2 ağırlıklı sekanslar ile aksiyal planda GRE T2 ağırlıklı sekans kullanılmıştır. Tüm hastaların gebelik öncesi öyküleri, doğum tipleri, yaşam tarzları, sosyoekonomik durumları ve demografik bilgileri ayrıntılı sorgulanmıştır. Ağrı değerlendirmesi "VAS" skoru ile yapılmıştır. Çalışmaya doğum sonrasında jinekolojik problemleri devam eden, 18 yaşından küçük ve enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmemiştir.

Hastalar 6 ay- 12 ay arasında takip edilmiştir. Çalışma verilerinin istatistiksel analizlerin yapılması amacıyla SPSS v23 yazılımı kullanılmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t testi ve ki-kare (McNemar ki kare) testleri kullanılmıştır. Bu testler ile elde edilen veriler ve verilerin ortanca değeri (SD) işlenerek istatistik programına aktarılmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya epidural anestezi ile doğum yapmış ve doğum sonrasında persistan bel ağrısı olan 25 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 26±7.29'du, en düşük 18 en yüksek 41' idi. Olguların 6'sı obez (%32), 12'si (%48) aşırı kilolu olmakla birlikte Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalaması 29±3.26' idi.

Hastaların 8'inde (%32) diabet, 1 tanesinde (%4) Romatoid Artrit tanısı,1 (%4) tanesinde Polinöropati tanısı vardı. Ek hastalığı olan bu hastalardan sadece diyabet tanılı bir hastanın bel ağrısı şikayetinin 6 ayı geçtiği görülmüştür. Olguların 4'ü (%16) sadece okuma yazma biliyordu, 13'ü orta öğrenim (%52) ve 8'i yükseköğrenim (%32) mezunuydu. 16 olguda epidural anestezi Sezeryan (C/S) ile doğumda kullanılırken, 9 vakada epidural anestezi normal doğumda kullanılmıştır.

Hastaların 12'si (%48) gebelik öncesinde de bel ağrısı olduğunu belirtmesine rağmen sadece 4 olguda daha önce çekilmiş MRI görüntüsü mevcuttu ve bu lomber MRI görüntülerinden 3 'ünde patoloji saptanmıştır (1 olguda bulging, 2 olguda protrüzyon). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların tamamının şikayetleri semptomatik tedavilere rağmen geçmemiştir ve hastalara tanısal MRI görüntülemesi yapılmıştır. Lomber MRI görüntülemelerinin 18'inde (%72) patoloji yoktu, 5 tanesinde bulging (%20), 2 tanesinde (%8) santral protrüzyon, 5 tanesinde de (%20) end plate dejenerasyon olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Hastaların hiçbirinde kök basısı ve radiküler bulgu görülmemiştir.

Tablo 1. MRI görüntü bulguları

Bulgular	Hasta Sayısı	Yüzde
Bulging	5	%20
Santral Protrüzyon	2	%8
End Plate Dejenerasyonu	5	%20
Normal	18	%72
Kök Basısı	-	-
Bulging	5	(%20)

Hastalara 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12. ay kontrollerinde ağrının değerlendirilmesi için "VAS" (0-10 arası) kullanılmıştır. 3.ay değerlendirilmesinde VAS ortalaması 8.3 iken, 6.ay kontrollerinde hastaların 18'inde (%72) bel ağrı şikayetlerinin geçtiği, ağrısı olan hastalarda VAS ortalamasının da 5.2'e gerilediği görülmüştür, bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 12. ay kontrollerinde sadece 2 hastanın şikayetleri devam ediyordu ve bu hastaların sosyoekonomik ve kültürel düzeylerinin geri olduğu, tedavi ve önerilere tam olarak uymadığı saptanmıştır (Tablo 2). Ayrıca 18 aşırı kilolu ve obez hastadan 6. Ay kontrollerinde sadece 3'nün şikayetleri devam etmiştir. İstatistiksel olarak kilo ile bel ağrısı şikayetinin süresi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)

Tablo 2. Hasta takip VAS bulguları

Bulgular	3.AY	6.AY	9.AY	12.AY
Şikayeti olan hasta sayısı	25	7	4	2
VAS ortalaması	8.3	5.2	5.6	4.8

Sonuç ve Tartışma

Epidural anestezi, anestezi uygulamalarında iyi tanınmış ve yer edinmiş bir rejyonel anestezi tekniğidir. Uygulamadaki artış beraberinde bradikardi, kardiyak arrest, nörolojik ve enfektif komplikasyonlar gibi epidural anestezinin ciddi komplikasyonlarında da artış meydana getirmiştir. Gebelik sonrasında bel ağrısı ise sık karşılaşılan, kendini çoğu zaman sınırlayan, epizotlar halinde olan bir şikayettir. Epidural anestezi sonrası oluşan bel ağrısı ise; postural bozukluk ve paraspinoz kasların gevşemesi sonrası belin desteksiz kalmasına bağlanmaktadır^{3,4}.

Epidural anestezi ile doğum gerçekleşen olgularımızda C/S tekniği ile doğum daha fazlaydı bu oran WHO (World Health Organization) verileriyle uyumlu bulunmuştur⁵. Doğum şekilleri farklılığı ile bel ağrısı süreleri arasında bir fark bulunmamıştır. Bize göre doğum şekillerinin bel ağrısına etkisini araştırmak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gebelikte alınan kilolarında bel ağrısına sebep olduğu bilinmektedir. Bener ve ark. yaptığı geniş katılımlı bir çalışmada obezite ve fazla kilolu olmanın doğrudan bel ağrısı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur⁶. Bizim çalışmamızdaki hastaların büyük bir bölümünün fazla kilolu ve obez hastalardan oluştuğu görülmüştür. Çalışmaya kattığımız olgularımızda epidural ile gerçekleşen doğumdan sonra

ağrılarının başladığı ve daha sonraki kontrollerinde bu şikayetlerinin gerilediği ve geçtiğini görülmüştür. Dolayısıyla bu hastalarda oluşan bel ağrısının fazla kilodan ziyade işleme bağlı olduğu kanısına varılmıştır.

Ağrı sıklığı ve hastadaki etkisinin ileri yaş ile doğru ve sosyoekonomik durumla ters orantılı olarak arttığı kabul edilmektedir⁷⁻⁹. Olgularımız genel olarak doğurganlık çağındaki genç bireylerden oluşmuştur. Bel ağrısı süresi uzayan hastaların öneri ve tedavilere uyumsuzluk gösterdiği saptanmıştır. Bu uyumsuzluğun genel olarak sosyoekonomik olarak geri olan hastalarda sık olduğu bununda iyileşme sürecini uzattığı sonucuna varılmıştır.

Schwabe ve ark. yaptıkları uzun dönemli bir çalışmada gebelikte ve gebelik sonrasında bel ağrısı olan hastaların büyük bir bölümünde gebelik öncesinde de bel ağrısı şikayetlerinin olduğu, sadece %0,8' inde işleme bağlı bel ağrısı olduğunu tespit etmişti². Bağ dokusu hastalıkları doğurganlık çağındaki 15-40 yaş aralığındaki genç bayan hastalarda sıklıkla görülür. Yapılan çalışmalarda bağ dokusu ve romatizmal hastalıklarda MRG bulguları geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır^{10, 11}. Doğurganlık çağındaki bayan hastalarda ısrarcı bel ağrılarının MRG bulguları normal olsa bile mutlaka üzerinde ayrıntılı değerlendirilmelidir. Ayrıca Gebelik döneminde ciddi bel ağrısı olan bir olgunun, diğer gebeliği döneminde yeni ve ciddi bir bel ağrısı olma riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir¹². Çalışmamızdaki 12 olgunun (%48) gebelik öncesinde de bel ağrısı şikayetlerinin olduğu saptanmıştır, bu da literatürle uyumaktadır.

40 yaş altı genç hastalarda bel ağrısının en sık nedeninin disk herniasyonları olduğu kabul edilir¹³. Ancak yapılan bazı çalışmalarda Lomber MRI görüntülemesi ile hasta şikayetlerinin her zaman korale olmadığı görülmüştür^{14, 15}. Boden ve ark. yaptığı bir çalışmada bel ağrısı olmayan sağlıklı insanların MRI ile değerlendirildiğinde katılan hastaların %90'ında disk dejenerasyonu bulguları tespit edilmiş ve dejeneratif değişikliklerin kinik açıdan her zaman bir karşılığının olmadığı belirtilmiştir¹⁶. Bel ağrısı etyolojileri literatürde incelendiğinde; %23.4-%46.8 arasında değişen oranlarda MRI' da herhangi bir patoloji saptanmamıştır^{17, 18}. Çalışmamızda kliniği olan hasta grubunun büyük bir çoğunluğunun Lomber MRI' nda patoloji saptanmadığı görülmüştür. Radyoloji-klinik uyumsuzluğu bizim çalışmamızda da farkedilmiş, genel olarak yapılan nörolojik muayenenin hasta için öncelikli ve en doğru adım olacağı düşünülmüştür.

Hastaların çoğu, bizim çalışmamızda olduğu gibi, konservatif tedaviye yanıt verir. Bazı kliniklerde klinik muayene ile düşünülen tanıyı desteklemek için görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Bel ağrılı hastalarda gereksiz istenecek radyolojik görüntüleme yöntemleri çoğu kez tedavi şeklini değiştirmedeği gibi ekonomik olarak da tedavi maliyetini yükseltecektir¹⁹. Radyografik olarak ortaya konulan omurga patolojilerinin non-spesifik Bel Ağrısı ile ilişkili olmayabileceği, herhangi bir semptom olmadan da söz konusu radyolojik değişikliklerin toplumda azımsanmayacak oranda görülebileceği akılda tutulmalıdır²⁰.

Spesifik bel ağrısında da tedavi, altta yatan hastalığa özgüdür ve nedenin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Spesifik olmayan Bel Ağrısı tedavisinde ise; ağrının giderilmesi, yeterli omurga hareketliliğinin sağlanması, fonksiyonel bozukluğun en aza indirilmesi, akut ağrı ataklarının ve kronikleşmenin önlenmesi, ağrıyla mücadele etme stratejilerinin geliştirilmesi amaçlanır. Gebelik sonrasında epidural anestezi uygulanan ve persistan bel ağrısı olan olgularda şikayet öyküsünü iyi değerlendirmek ve radyolojik tetkikler için acele etmemek gerekir.

KAYNAKÇA

1. Picard J, Meek T. Complications of regional anaesthesia. *Anaesthesia*. Apr 2010;65 Suppl 1:105-15. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06205.x
2. Schwabe K, Hopf HB. Persistent back pain after spinal anaesthesia in the non-obstetric setting: incidence and predisposing factors. *Br J Anaesth*. Apr 2001;86(4):535-9. doi:10.1093/bja/86.4.535
3. Macarthur A, Macarthur C, Weeks S. Epidural anaesthesia and low back pain after delivery: a prospective cohort study. *BMJ*. Nov 18 1995;311(7016):1336-9. doi:10.1136/bmj.311.7016.1336

4. Macarthur AJ, Macarthur C, Weeks SK. Is epidural anesthesia in labor associated with chronic low back pain? A prospective cohort study. *Anesthesia and analgesia*. Nov 1997;85(5):1066-70. doi:10.1097/00000539-199711000-00019
5. Organization WH. Caesarean sections should only be performed when medically necessary.
6. Bener A, Alwash R, Gaber T, Lovasz G. Obesity and low back pain. *Coll Antropol*. Jun 2003;27(1):95-104.
7. Yu HY, Tang FI, Kuo BI, Yu S. Prevalence, interference, and risk factors for chronic pain among Taiwanese community older people. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*. Mar 2006;7(1):2-11. doi:10.1016/j.pmn.2005.12.002
8. Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*. Jun 2005;115(3):410-418. doi:10.1016/j.pain.2005.03.025
9. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. May 2009;10(5):447-85. doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001
10. Heuft-Dorenbosch L, Landewé R, Weijers R, et al. Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain. *Annals of the rheumatic diseases*. Jun 2006;65(6):804-8. doi:10.1136/ard.2005.044206
11. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. Apr 2005;52(4):1000-8. doi:10.1002/art.20990
12. Forrester M. Low back pain in pregnancy. *Acupunct Med*. Jun 2003;21(1-2):36-41. doi:10.1136/aim.21.1-2.36
13. Evrim Ekin E, Emre Altunrende M. Chronic Low Back Pain in Young Population: An MRI Study. Research Article. 2018;5(2):e64143. doi:10.5812/mejrh.64143
14. Yildiz HK, Ekin EE. Normal aging of the lumbar spine in women. *J Back Musculoskelet Rehabil*. Sep 22 2017;30(5):1061-1067. doi:10.3233/BMR-169666
15. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med*. Oct 1 2002;137(7):586-97. doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00010
16. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. Mar 1990;72(3):403-8.
17. Partan G, Eyb R, Artacker G. [Imaging of non-traumatic spinal diseases in children]. *Radiologe*. Dec 2010;50(12):1107-14. Bildgebung nichttraumatischer erkrankungen der kindlichen wirbelsaule. doi:10.1007/s00117-010-2032-7
18. Kumar R, Kumar V, Das NK, Behari S, Mahapatra AK. Adolescent lumbar disc disease: findings and outcome. *Childs Nerv Syst*. Nov 2007;23(11):1295-9. doi:10.1007/s00381-007-0370-1
19. Gilbert FJ, Grant AM, Gillan MG, et al. Low back pain: influence of early MR imaging or CT on treatment and outcome--multicenter randomized trial. *Radiology*. May 2004;231(2):343-51. doi:10.1148/radiol.2312030886
20. van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, Bouter LM. Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Spine (Phila Pa 1976)*. Feb 15 1997;22(4):427-34. doi:10.1097/00007632-199702150-00015

Presentation ID/Sunum No= 380

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Nadir Görülen Bir Olgu: Tubanın Orta Segmentinin Biletaral Agenezisi

Dr. Onur Karaaslan¹

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

GİRİŞ

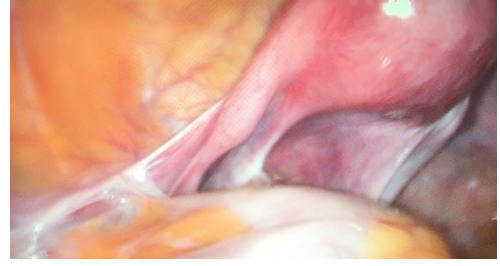
Fallop tüplerinin konjenital anomalilerinin insidansı bilinmemekle birlikte müllerian anomalilerin görülme insidansı % 0.1- 0.5' tir ve hastaların %6' sı kadarında infertilite sebebi olabilir (1,2). Anomaliler en sık uterusu görürse de bunun dışında vajen ve servikte de anomaliler görülebilir (3). Ancak overyan ve fallop tüplerinin konjenital anomalilerinden olan parsiyel ve total fallop tüplerinin yokluğu oldukça nadirdir. Genellikle asemptomatiktir ve infertil hastaların infertilite nedeni araştırılırken çekilen histerosalpingografi ile şüphelenilir ve laparoskopi yapılarak kesin tanı konulur (4). Bu olguda oldukça nadir görülen, bilateral fallop tüplerinin orta segmenti olmayan bir hastayı sunmayı amaçladık.

OLGU

25 yaş kadın hasta gravida 0, parite 0, 3 yıldır evli olduğu ve hastanın öyküsünde primer ya da sekonder dismenore, disparoni, pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş batin cerrahisi öyküsü olmadığı öğrenilmiştir. Hasta ve eşiyle yapılan görüşmede hastanın 28 günde bir adet gördüğü, ilişki sıklığının haftada 2-3 arasında olduğu, evlendikten sonra çiftin 6 ay prezervatif ile korunduğu, 2,5 yıldır korunmasız ilişki geçmişi olduğu öğrenilmiştir. Hasta bize başvurmadan önce başka bir sağlık kuruluşunda sadece siklusun üçüncü günü hormon profiline bakılarak, 3 siklus ovülasyon indüksiyonu tedavisi almıştır. Hastanın yapılan muayenesinde siklusun üçüncü günü bakılan hormon değerleri normal aralıkta ve 21. Gün ovülasyon için kan progesteron seviyesi 12ng/ml tespit edildi. Eşinin spermogram değerleri normal aralıkta olduğu tespit edildi (5). Siklusun üçüncü günü yapılan vajinal ultrasonografide her iki overde 6-8 antral follikül olduğu, uterus ve overde herhangi bir patoloji olmadığı izlendi ve endometrium kalınlığı 5 mm olarak ölçüldü. Hastada tubal ve endometrial patolojiyi dışlamak için histerosalpingografi görüntülemesi yapıldı. Uterin kavite ve konturları doğal, her iki tuba orta segmentte obstrükte izlenmesi üzerine hastaya tanısız laparaskopi planlandı. Laparoskopide uterus ve overler doğal izlendi ve her iki tuba orta segmentte agenezik olarak izlendi. Sonrasında yapılan ürener sistem ultrasonunda ürener sistemle ilgili herhangi bir anormallik izlenmedi.



Resim:1 Diagnostik laparoskopide fallop tüpü görüntüsü



Resim:2 Diagnostik laparoskopide sol fallop tüpü sağ görüntüsü

TARTIŞMA

Fallop tüpünün anatomik malformasyonu çok nadirdir. Esas olarak aksesuar ostia, çoklu lumina, tubanın tam yokluğu, farklı bölgelerin parsiyel atrezisi veya segmental yokluğu şeklinde görülmektedir (6-7). Bir fallop tüpünün tamamen veya kısmi yokluğu sıklıkla uterus anomalileri ile ilişkili olabileceği gibi aynı taraf yumurtalıkların yokluğu ile veya izole de görülebilir. Fallop tüpünün kısmen veya tamamen yokluğu genellikle asemptomatiktir, histerosalpingografi ile şüphelenilir ve tanısız laparoskopi ile kesin tanısı konulur. Konjenital fallop tüpünün anomalileri 3 şekilde karşımıza çıkabilir. Tam yokluk, parsiyel veya segmental yokluk, aksesuar ostia ve tüpler. Bunların içerisinde parsiyel veya segmental yokluk çok nadirdir. Bu nadir görülen kısmi yokluğun etiopatogeneziyle ilgili iki neden ön planda tutulmuştur. Konjenital yokluk ve torsiyon (3). Genellikle anomaliler, paramezonefrik sistemden gelişen organları içerir. İntrauterin yaşamın altıncı haftasında iki taraflı müllerian kanallar ortaya geç ederek kaynaşır, lümen yapılar ve uterus ile vajenin üst 2/3 kısmı oluşur. Bu kanalların yer değiştirmesi, füzyonu veya rezorbsiyonundaki herhangi bir aksaklık, müllerian anomalilere yol açabilir (8). Bu anomaliler arasında fallop tüpünün değişik bölümleri de yer alabilir. Embriyonik gelişimdeki paramezonefrik kanala yetersiz kan akışı fallop tüpü gelişiminde başarısızlığa yol açabilir (3). Etkilenen tarafta fallop tüpü, böbrek, ureter ve uterin anomaliler ile sonuçlanabilir (9). Tubanın yokluğu torsiyona bağlı sekonder de meydana gelebilir. Asemptomatik torsiyon sonrasında otomatik amputasyon veya subfertiliteye neden olabilen rezorpsiyon sonucunda oluşabilir. Bu konuda literatürdeki vakaların çoğunda etioloji belirlenememiştir. Fallop tüpünün bilateral yokluğu genellikle infertilite çalışmaları sırasında şüphelenilir ve vakamızda olduğu gibi tanısız laparoskopi ile kesin tanı konulur.

Sonuç

Fallop tüplerinin bilateral parsiyel veya tamamının olmaması çok nadir görülür. Konjenital veya sekonder olabilir. Bu vakalar genellikle infertilite nedeniyle hastaların değerlendirilmesi sırasında veya başka bir nedenden dolayı yapılan laparoskopi esnasında tesadüfen teşhis edilir. İnfertil çiftin ilk değerlendirilmesinde özellikle genç hasta grubunda tubal patolojilerin değerlendirilmesi atlanıp daha sonra yapılabilmektedir. Bu olgu da görüldüğü gibi ilk değerlendirmede tubal patolojilerin dışlanması vereceğimiz tedaviyi belirlemek ve etkili olmayan tedavilerle vakit kaybetmemek için mutlaka ekarte edilmelidir. Özellikle histerosalpingografide orta segmentte tıkanıklık görülen vakalarda, tubanın orta segmentinin agenizisi akla getirilmelidir.

Anahtar kelimeler; Konjenital tubal agenezi, infertilite, histerosalpingografi

KAYNAKLAR

1) Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, Rubin A, Hill M, O'Donnell R, et al. Prevalence of müllerian duct anomalies detected at ultrasound. Am J Med Genet. 2000;94:9-12.

- 2) Marten K, Vosshenrich R, Funke M, Obenauer S, Baum F, Grabbe E. MRI in the evaluation of müllerian duct anomalies. *Clin Imaging*. 2003;27:346-50.
- 3)Yazawa H, Yabe M, Endo S, Hayashi S. A case of congenital unilateral partial absence of fallopian tube. *Fukushima J Med Sci*. 2010;56(1):44-9.
- 4) Nawroth F, Nugent W, Ludwig M. Congenital partial atresia of the fallopian tube. *Reprod iomed Online*, 12 : 205-208, 2006.
- 5) Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16:231.
- 6) Beyth Y, Kopolovic J. Accessory tubes, a possible contributing factor in fertility. *Fertile Sterile*. 1982;38:382-3.
- 7) Eustace DL. Congenital absence of fallopian tube and ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;46:157-9.
- 8) Simpson JL. Genetics of the female reproductive ducts. *Am J Med Genetics*. 1999;89(4):224-39.
- 9) Suh, B.Y., Kalan, M.J., 2008. Septate uterus with left fallopian tube hypoplasia and ipsilateral ovarian agenesis. *J. Assist. Reprod. Genet* 25, 567-269. doi: 10.1007/s10815-008-9267-5.

Presentation ID/Sunum No= 394

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Efficacy of Nifedipine Tocolysis for Preterm Labor

Aysun Fırat

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul & Department of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health, Bakırköy Maternity, Women and Children's Disease Training Hospital, Istanbul

Abstract

Objective: To compare the efficacy of nifedipine use in our clinic for treatment of preterm labor (PTL) with different effacement degrees, and to compare our results with the literature. **Methods:** In this retrospective cohort study, we studied 440 singleton pregnant women with intact amniotic membrane pregnant women in their 23 and 36 weeks. Because of different criterias defining PTL in the literature, patients were divided into two groups as 4 or over contractions in 20 minutes and cervical opening at 2 cm and/or above and/or effacement at 80% or above (Group A, n=230) and 4 or over contractions in 20 minutes and cervical opening below 2 min and effacement below 80% (Group B, n=210). Descriptive statistics were conducted using chi-square and Mann Whitney U test, and statistically significance was $p < 0.05$. **Results:** Demographics, reproductive history and pregnancy weeks of the groups were similar. The averagetime between the start of tocolysis and the birth was 4 times higher in Group B (0.1-99.2, mean 28.4) than that of Group A (0.1-78.9, mean 7.4 days, $p < 0.001$). Delay after tocolysis at days 1 to 7 was statistically remarkable in Group B ($p < 0.001$, for each). Preterm labor resulting in early birth was more remarkable in Group A in both before 34 weeks and 37 weeks ($p < 0.001$, for each; n=88, 38.3% vs n=36, 17.1% and n=171, 74.3% vs n=98, 46.7%, respectively and n=269/124, 28.2 vs 61.1%). Delay with nifedipine at day 1 (87.5%), day 2 (79.1%), day 3 (74.8%) and day 7 (65.5%) was also compatible with the literature. **Conclusion:** Nifedipine is an effective tocolytic agent in PTL.

Key words: Preterm labor, tocolysis, nifedipine, calcium channel blockers, pregnancy

Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipine'in Etkinliğinin Araştırılması

Özet

Çalışmamızda, Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi'ne 15.01. 2002-15.01.2005 tarihleri arasında başvuran, düzenli uterus kontraksiyonları ve servikal açıklık veya gözlem sırasında oluşan servikal değişiklik esas alınarak, erken doğum eylemi tanısı konulan, tekiz, gebelik yaşları 23-36. hafta arasında değişen ve nifedipin tokolizi uygulanan 440 gebeyi retrospektif olarak

inceledik. Tokolizle ilgili literatürde erken doğum eylemi tanımlarken farklı kriterler kullanıldığı için sonuçların başka çalışmalarla karşılaştırılabilmesi amacıyla düzenli kontraksiyonları (20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon) olan gebeleri vajinal muayenelerine göre iki gruba ayırdık. Nifedipinin etkinliğini preterm eylem tanısı alan gebelerde doğumdaki gebelik haftası, tokoliz başlangıcından doğuma kadar kazanılan süre açısından değerlendirdik. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup nifedipinin doğumu geciktirmede etkili olduğunu saptadık. Yine bizim sonuçlarımızla uyumlu bulduğumuz nifedipin ile ritodrin karşılaştıran çalışmalarda, nifedipin grubunda maternal yan etkiler ve neonatal morbidite-mortalite oranının daha az oluşunu göz önünde bulundurarak erken doğum tedavisinde ilk basamak tedavisi olarak (ritodrin yerine) nifedipinin kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, tokoliz, nifedipin, kalsiyum kanal blokerleri, gebelik

Giriş ve Amaç

Preterm eylem, obstetrijin başlıca sorunlarından biridir. Neonatal mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Preterm doğum insidansı gebeliklerin yaklaşık % 7-9' unu oluşturmaktadır ve preterm bebeklerin solunum, gastrointestinal, renal ve nörolojik sistemleri çeşitli komplikasyonları açısından yüksek risktedirler (1). Preterm doğum önleme çabalarına karşın, zeminde yatan patofizyolojiyi anlamadaki güçlükler, yetersiz tanı yöntemleri ve etkin olmayan tedaviler nedeniyle her zaman istenen sonuç alınmamaktadır. Sonuç olarak; preterm doğumlar, diğer perinatal mortalite ve morbidite nedenleri azaldığı halde, esas neden olarak önemini korumaktadır (2-4).

Ağrıları olduğunu ifade ederek başvuran gebeye yaklaşımda ana amaç, irreversibl safhaya ulaşmadan preterm eylem tanısının konulması olmalıdır. Tanı kesinleştikten sonra ise, anneye ve fetusa en az zararlı, tokolizde en etkili olabilecek drog seçilmeli ve zaman kaybetmeden uygulanmalıdır. Günümüzde düz kas kontraktilesini önleyen çeşitli ajanlar vardır. Bunların birçok potansiyel yan etkisi söz konusudur. Ayrıca, kullanımları sırasında hastanın yakın izlemi gerekir. Başarılı olmaları, preterm eylemin erken tanısına bağlıdır.

Yaptığımız çalışmada amacımız: Tekiz, amnion zarları sağlam olan ve nedeni belirlenemeyen spontan erken doğum eylemi tanısıyla nifedipine ile tokolitik tedavi uygulanan gebelerde nifedipine'in tokolitik başarısını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışmada Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesinde 15.01.2002-15.01.2005 tarihleri arasında erken doğum eylemi tanısıyla nifedipine ile tokolitik tedavi gören ve aynı tarihler arasında doğum yapmış olan gebelerin kayıtları kullanıldı.

Hasta seçim kriterleri: 23.-36. gebelik haftaları arasında spontan erken doğum eylemi tanısıyla nifedipine kullanılan gebeler. Aşağıdaki özellikleri taşıyan olgular çalışma grubuna dahil edilmedi: Preterm erken membran rüptürü, koryoamnionit, erken doğum tehdidi (servikal değişiklik yok) nedeniyle nifedipine kullanılanlar, çoğul gebelik, hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, fetal anomali, oligoanhidramnios, plasenta previa, dekolman plasenta, intrauterin fetal ölüm. Seçim kriterlerine uyan 440 gebe çalışmaya dahil edildi.

Kullanılan nifedipine tokoliz protokolü 1 saat içinde 20 dk arayla dilaltı patlatılan 3 kapsül nifedipine sonrası 2-4 saat arayla 1 kapsül nifedipine oral verildi. Kontraksiyonları duran gebeler doğum olmadığı takdirde 37. gebelik haftası dolana kadar ilaca devam edildi. Tokolize başlamadan önce kaydedilen sayısal ölçümler: Yaş, evlilik süresi (yıl), evlilik sayısı, gravida, parite, abort sayısı, küretaj sayısı, yaşayan çocuk sayısı, servikal açıklık (cm), servikal efaşman (%), Bishop skoru, gebelik haftası.

Tokolize başlamadan önce kaydedilen nominal ölçümler: Birinci trimester düşük öyküsü, ikinci trimester düşük öyküsü, daha önce erken doğum, sigara kullanımı, çalışma durumu. Sayısal sonuç ölçümleri: Tokoliz başlangıcı-doğum intervali (gün), doğumda gebelik haftası. Nominal sonuç ölçümleri: 1 gün gecikme, 2 gün gecikme, 3 gün gecikme, 7 gün gecikme, 34 haftadan önce doğum, 37 haftadan önce doğum. Tokolizle ilgili literatürde erken doğum eylemi tanımlarken farklı kriterler kullanıldığı için

sonuçların başka çalışmalarla karşılaştırılabilmesi amacıyla gebeler iki gruba ayrılarak incelendi. Bu iki grup tokolitik tedavi başlamadan önce yapılan vaginal muayene bulguları dikkate alınarak oluşturuldu.

- Grup A - 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + ≥ 2 cm servikal açıklık ve / veya ≥ 80 efasman
- Grup B - 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + < 2 cm servikal açıklık ve < 80 efasman, fakat gözlem sırasında oluşan servikal değişiklik veya hidrasyon ve yatak istirahatine cevapsız kontraksiyonlar.

İstatistik analizlerinde SPSS bilgisayar yazılımı kullanıldı.

Bulgular

Araştırma için oluşturulan her iki gruba ait maternal özellikler Tablo 1 de belirtildi.

Tablo 1. Grupların maternal özellikleri

Ölçüm	A (n=230)					B (n=210)				
	En küçük	En büyük	Persantiller			En küçük	En büyük	Persantiller		
			25	50	75			25	50	75
Yaş	17	40	22	25	29	18	43	23	26	31
Evlilik süresi (yıl)	1	28	1	3	6	1	25	1.5	4	7
Evlilik sayısı	1	2	1	1	1	1	2	1	1	1
Gravida	1	9	1	2	3	1	7	1	2	3
Parite	0	6	0	1	1	0	5	0	1	1
Abort sayısı	0	4	0	0	0	0	3	0	0	0
Küretaj sayısı	0	5	0	0	0	0	3	0	0	0
Yaşayan çocuk sayısı	0	6	0	0	1	0	4	0	0	1
Gebelik haftası	23	35.4	30.5	32.4	34.1	23.4	35.6	30.2	32.4	34.1

İki grup arasında Mann Whitney U testinde yalnız yaş farklı bulundu ($p=0,004$). B grubu gebelerin yaşı hafifçe daha büyüktü. Evlilik süresi ($p=0,052$) ve yaşayan çocuk sayısı ($p= 0,090$) Grup B gebelerde sınırdan farklı ve daha fazlaydı. Tokolize başlamadan önceki nominal ölçümler Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tokolize başlamadan önce kaydedilen nominal ölçümler

ÖLÇÜM	A (n=230)		B (n=210)		Hepsi (n=240)	
	N	%	N	%	N	%
Birinci trimester düşük öyküsü	25	10.9	40	19	65	14.8
İkinci trimester düşük öyküsü	16	7	13	6.2	29	6.6
Daha önce erken doğum	44	19.1	34	16.2	78	17.7
Sigara kullanımı	34	14.8	26	12.4	60	13.6
Çalışıyor	30	13	30	14.3	60	13.6

B grubunda birinci trimester düşük öyküsü daha fazlaydı ($p=0,023$). Diğer ölçümler arasında fark yoktu.

Doğumdaki gebelik haftası Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3. Doğumda gebelik haftası dağılımı.

Ölçüm	GRUP	En küçük	En büyük	Persantiller		
				25	50	75
Doğumda Gebelik Haftası*	A	23,3	42,5	32,2	34,5	37,0
	B	24,1	43,3	35,0	37,1	38,5
	Hepsi	23,3	43,3	33,4	35,6	38,1

Grup B'nin median doğum haftası değeri Grup A'ninkinden 2 hafta üç gün büyüktü. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$).

Tokoliz-doğum intervali gün olarak Tablo 4' te özetlendi.

Tablo 4. Tokoliz - doğum intervali (gün)

Ölçüm	GRUP	En küçük	En büyük	Persantiller		
				25	50	75
Tokoliz-Doğum intervali (gün)	A	0,1	78,9	1,6	7,4	25,2
	B	0,1	99,2	13,4	28,4	43,9
	Hepsi	0,1	99,2	2,8	19,0	36,3

B grubu gebelerde doğumun gecikme süresinin median değeri (28,4 gün), A grubundaki median değerden (7,4 gün) yaklaşık dört kat fazlaydı ($p=0,000$). İki grup doğumun 1 gün, 2 gün, 3 gün, 7 gün geciktirilmesi açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur (ki kare testi kullanıldı Tablo 5).

Tablo 5. Tokoliz sonrası doğumda gecikme.

Gecikme	A		B		Hepsi	
	N	%	N	%	N	%
1 gün	189	82.2	196	93.3	385	87.5
2 gün	160	69.6	188	89.5	348	79.1
3 gün	143	62.2	186	88.6	329	74.8
7 gün	118	51.3	170	81	288	65.5

Ki kare test, 1 gün gecikme $p=0,001$, 2 gün gecikme $p=0,000$, 3 gün gecikme $p=0,000$, 7 gün gecikme $p=0,000$.

İki grup 34 hafta ve 37 haftadan önce doğum açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel anlamlı bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Erken doğum.

Erken doğum	A		B		Hepsi	
	N	%	N	%	N	%
34 haftadan önce	88	38.3	36	17.1	124	28.2
37 haftadan önce	171	74.3	98	46.7	269	61.1

34 haftadan küçük p=0,000, 37 haftadan küçük p=0,000.

Tartışma ve Sonuç

Gelişmiş ülkelerde doğumların %6-7 sini oluşturan preterm doğumlar perinatal mortalite ve morbiditeye katkıda bulunan temel etkindir (1-3). Gelişmiş ülkelerde son 20 yılda preterm doğumların sıklığının azalmasında bir ilerleme elde edilememiştir ancak gebeliğin uzatılması ile birlikte kortikosteroid kullanımı fetal akciğer gelişimine fayda sağlamıştır (1, 4). Geniş bir şekilde test edilen tokolitik ajanlar ritodrin salbutamol ve terbutalin gibi betamimetik ajanlardır (5). Betamimetikler doğumun geciktirilmesinde 7 güne kadar uzama sağladığı ve perinatal mortalitede herhangi bir etki yapmadığı gösterilmiştir (6, 7). Betamimetiklerin istenmeyen bazı ciddi maternal yan etkileri vardır. Bunlar taşikardi, hipotansiyon, titreme ve bazı biyokimyasal düzensizliklerdir. Ayrıca betamimetikler pulmoner ödeme bağlı olan en az 25 maternal ölüme yol açmıştır (8). Günümüzde beta adrenerjik agonistler tokolitik tedavide ilk basamak tedaviler olmakla beraber etkinlik ve toleransının iyi olduğu alternatif bir tokolitik ajan olan kalsiyum kanal blokerleri yan etkilerinin fazla olduğu bilinen beta adrenerjik agonistlerin yerini almaktadır (9). Kalsiyum kanal blokerleri erişkinlerde özellikle hipertansiyon tedavisinde kullanılan nonspesifik düz kas gevşeticileridir. Tokolitik etkilerini miyometrial hücrelerin içine ekstraselüler kalsiyum iyonlarının geçişini önleyerek gösterirler. İnsan miyometriyumu üzerinde in vitro güçlü relaksan etkileri olduğu gösterilmiştir (10). En sık kullanılan ve çalışma yapılan kalsiyum kanal blokeri bir dihidropridin grubuna ait olan nifedipindir. Nifedipin ilk kez 1980 de bir gözlemsel çalışmada yan etkileri az olan etkili tokolitik ajan olduğu bildirilmiştir (11). Klinik pratikte ise nifedipin tokolitik ajan kullanımında yavaş yavaş betamimetiklerin yerini almıştır. Daha eski hayvan çalışmalarında nifedipinin fetal ve plasental kan akımına ters etkileri olduğu bildirilmesine rağmen (12) daha sonraki çalışmalarda bu tespit edilememiştir (13) bu tedavinin etkili ve güvenli olması önemli bir tespittir.

Nifedipine'in preterm doğum eylemi için kullanıldığı ilk çalışma, Danimarka' da Ulmsten ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (14). 33 hafta ve ya daha öncesinde preterm doğum eylemi başlayan 10 kadında nifedipin doğumu en az 3 gün geciktirmiştir. Bunu izleyen dönemlerde nifedipine ile sağlanan tokoliz üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Tüm çalışmalarda, nifedipine'in preterm kontraksiyonları önleyici etkisi en az ritodrin kadar iyi veya daha iyi bulunmuş nifedipine'in fetus üzerine hiçbir istenmeyen etkisi gözlenmemiştir. Read ve Wellby çalışmalarında nifedipin ve ya ritodrin alan ve ya hiç tedavi görmeyen 20'şer gebeyi karşılaştırdılar (15). Nifedipine 30 mg oral başlandı, her 8 saatte bir 20 mg ile 3 gün süreyle devam edildi. Doğumun 48 saat geciktirilmesi, nifedipin ile % 65, ritodrin ile %55 tedavi almayan grupta ise %25 sağlandı. Nifedipine'in önemli oranda ritodrin ve hiç tedavi almayanlara göre daha etkin, aynı zamanda ritodrine göre daha az yan etkili olduğu saptanmıştır (15). Ferguson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, nifedipine ve ritodrin karşılaştırılmış, 20-36 gebelik haftaları arasındaki 33 hastaya nifedipine, 33 hastaya da ritodrin tedavisi verilmiştir (16). 1 saatte 8'den fazla kontraksiyonları ve ilerleyen servikal değişiklikleri olan gebeler seçilmiş, nifedipine 10 mg sublingual olarak başlanıp, kontraksiyonlar kesilene kadar her 20 dakikada bir 10 mg-1 saatte maximum 40 mg ve maximum idame dozunu 4-6 saatte bir 20 mg olarak vermişlerdir. Doğumu 48 saatten fazla geciktirebilme nifedipine grubunda %84, 7 gün geciktirme %70 gebeliğin 36. haftaya ulaştırılması ise %41 bulunmuştur (Ritodrin grubunda %72, %63 ve %52 aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil) (16).

Kupferminc ve ark. nın prospektif, randomize çalışmasında, 26-34 gebelik haftası arasındaki, membranları intakt, 11'i ikiz gebelik olmak üzere 71 gebe incelenmiş; 36 gebeye nifedipine, 35 gebeye ritodrin verilmiştir (17). Preterm eylem; servikal değişikliklerin eşlik ettiği uterin kontraksiyonların olması şeklinde tanımlanmıştır. Nifedipinee yükleme dozu olarak 30 mg verilmiş ve her 8 saatte bir 20

mg ile idame dozuna devam edilmiştir. Doğumu geciktirmedeki başarı (tekiz gebeliklerde); nifedipine grubunda 48 saat % 83,7 gün %67, 36 haftaya kadar % 50 bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (17). Papatsonis ve arkadaşlarının randomize çok merkezli çalışmasında ise 185 gebenin 95'ine nifedipine, 90 gebeye ise ritodrin verilmiştir (18). Preterm eylem tanısı; her 10 dakikada bir ve en az 1 saat boyunca devam eden düzenli uterin kontraksiyonların olması ve/veya membran rüptürü olması ile konmuştur. Tokoliz için başlangıçta 10 mg kapsül dilaltı verilmiş eğer 15 dakika sonra kontraksiyonlar devam ediyorsa 10 mg ikinci doz verilmiş kontraksiyonlar hala devam ediyorsa 15 dakika ara ile 2 adet tekrarlanmıştır. Bir saat içinde maksimum doz 40 mg, devam dozu olarak ise her gün 60- 160 mg yavaş salımlı nifedipine verilmiş ve klinik gidişe göre doz 3 günden sonra progresif olarak azaltılmış. 34. haftaya kadar minimum devam dozu olarak 20 mg haftada 3 kere verilmiştir. Membranları intakt grupta nifedipinin doğumu geciktirme başarısı; ortalama 39.2 gün bulunmuş. 24 saat geciktirme %89.7, 48 saat % 80.9, 1 hafta %72.1, 2 hafta %64.7 bulunmuştur. 34 haftaya kadar doğumu geciktirilen gebe oranı %55.9, 37 haftaya kadar geciktirilen grup ise %42.6 'dır. Bu çalışmadan nifedipine'in ritodrin'den daha etkili ve daha az yan etkiye neden olduğu sonucu çıkmıştır. Ferguson ve ark, Meyer ve ark, Kupfermanc ve ark. nın çalışmalarında ise nifedipin ve ritodrin benzer etkinlikte bulunmuş, bunun sebebinin ise bu çalışmalarda nifedipin dozunun daha az olması olarak düşünülmüştür (16-18). Koks ve arkadaşlarının çalışmasında, 34 gebelik haftasından küçük 102 gebe incelenmiştir (19). Preterm eylem; servikal değişikliklerin eşlik ettiği veya etmediği düzenli uterus kontraksiyonları (≥ 6 kontraksiyon/saat) olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya ikiz gebelikler, daha önce β -mimetik tedavi başlanmış olanlar ve membran rüptürü olanlar da dahil edilmiş. 55 gebeye nifedipin, 47 gebeye ise ritodrin verilmiş. 48 saat, 7 gün ve 34 haftaya kadar doğumun geciktirilebilme oranları tekiz gebelikleri içeren nifedipine grubunda sırasıyla %60, %47, % 42 bulunmuştur (Ritodrin ile arasında anlamlı fark yok). Bu oranların diğer çalışmalardan düşük bulunmasının nedenini ise ikiz gebelikler ve PROM gebeliklerinin de çalışmaya dahil olması şeklinde açıklamışlardır (19). Weerakul ve ark. nın çalışmasında 28-34 haftalar arası gebe 89 gebe incelenmiştir (20). 45 gebe nifedipine, 44 gebe ise terbutalin ile tedavi edilmiştir. Nifedipine 10 mg kapsül başlanmış, 15 dk sonra kontraksiyonlar devam ediyorsa ikinci doz 10 mg verilmiş, kontraksiyonlar hala devam ediyorsa 30'ar dk ara ile 2 adet toplam 40 mg verilmiş (ilk saatteki maksimum doz 40 mg), sonraki 3 gün boyunca kontraksiyonlara bağlı olarak 60- 120 mg/gün devam edilmiştir. Ortalama doğumu geciktirme süresi iki grubun da benzer bulunmuş (nifedipine grubunda 27.53 ± 24.14 gün) Nifedipin'in 48 saat geciktirme oranı %68.8, 34 haftadan sonra doğum %68.8, 37 haftadan sonra doğum %37.7, ortalama doğum haftası 35.67 bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamış, yine terbutalin grubunda ortaya çıkan maternal yan etkiler daha fazla bulunmuştur (19, 20).

Kalsiyum kanal blokerlerinin tokolitik ajanlarla karşılaştırmalı yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sistematik olarak derlemesinde; 12 çalışma ve 20-36 gebelik haftaları arasındaki 1029 olgu alınmıştır (21). Diğer tokolitik ajanlarla karşılaştırıldığında kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile tedavinin başlanmasından sonraki 7 gün içinde ve 34. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleştiği kadın sayısında istatistiksel olarak belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir. Kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile maternal ilaca bağlı gelişen yan etkilerde azalma tespit edilmiş ve maternal ilaç reaksiyonuna bağlı tedavinin sonlandırılması belirgin olarak azalmıştır. Bu derlemedeki verilere dayanarak kalsiyum kanala blokerlerinin betamimetik tokolitik ajanlara göre daha etkili olduğu (tedavinin başlanmasından sonraki 7 gün içinde ve 34. gebelik haftasından önce daha az sayıda doğumların olduğu), klinik olarak önemli bazı neonatal sonuçlarda (RDS, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, sarılık, yenidoğan yoğun bakım gerekliliğinde azalmalar) gelişmeler sağlandığı gösterilmiş ve ilacın maternal yan etkilerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmaların değerlendiren bu derleme tokolitik tedaviden fayda görecektir kadınlarda nifedipinin betamimetiklere tercih edilebileceğini desteklemektedir. (109).

Nifedipin'in β -mimetikler ile karşılaştırıldığı 9 çalışmayı inceleyen diğer bir derlemede elde edilen sonuçlar ise özet olarak gebeliğin uzatılmasında nifedipin betaadrenerjik agonistlere göre daha etkili olduğu, daha iyi tolere edildiği, ayrıca nifedipin respiratuvar distans sendromu gelişimi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine gerekliliğin daha azaldığı şeklindedir. Nifedipinin tokolizde seçilecek ilk tedavi basamağı olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir. (99) Biz çalışmamızda; nedeni belirlenemeyen spontan erken doğum eylemi tanısıyla Nifedipine ile tokolitik tedavi uygulanan gebelerde Nifedipine'nin tokolitik başarısını değerlendirdik. 23-36 gebelik haftaları arasındaki 440 gebeyi inceledik. Prematür erken membran rüptürü olan gebeleri ve çoğul gebelikleri çalışmamıza dahil etmedik. Tokolizle ilgili literatürde

erken doğum eylemi tanımlarken farklı kriterler kullanıldığı için sonuçların diğer çalışmalarla karşılaştırılabilmesi amacıyla gebeler iki gruba ayrılarak incelendi. Bu iki grup tokolitik tedavi başlamadan önce yapılan vaginal muayene bulguları dikkate alınarak oluşturuldu. Grup A ≥ 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + ≥ 2 cm servikal açıklık ve/veya ≥ 80 efaşman. Grup B 20 dakikada ≥ 4 kontraksiyon + < 2 cm servikal açıklık ve < 80 efaşman, fakat gözlem sırasında oluşan servikal değişiklik veya hidrasyon ve yatak istirahatine cevapsız kontraksiyonlar. Bu iki grup doğumdaki gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (A grubu; 34 hafta 5 gün, B grubu 37 hafta 1 gün). Tüm hastaların median değeri ise 35 hafta 6 gün bulundu. Doğumdaki ortalama gebelik haftasını; Papatsonis çalışmasında 33 hafta 4 gün, Koks 33 hafta 3 gün, Weerakul 35 hafta 6 gün, Janet (çalışma grupları A grubumuza uyuyor) ise 38 hafta 4 gün bulmuşlardır. Tokoliz başlangıcından doğuma kadar geçen süre karşılaştırıldığında B grubu gebelerde doğumun geçikme süresinin median değeri (28,4 gün, A grubundaki median değerden (7,4 gün) yaklaşık dört kat fazlaydı ($p=0,000$). Çalışmamızda, doğuma kadar kazanılan süreler literatürdeki diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. 440 gebenin 385'inde (%87.5) 24 saat, 348'inde (%79.1) 48 saat, 329'unda (%74.8) 72 saat, 288'inde (%65.5) 7 gün gecikme sağlanmıştır. 34 haftadan önce doğuranlar 124 (% 28,2), 37 haftadan önce doğuranlar 269 (%61.1) olarak bulundu. Çalışma gruplarımızın her ikisinde de nifedipine ile doğum süresi geciktirilmiş olmakla beraber B grubu gebelerde süreç daha uzundur.

Sonuç olarak, nifedipin preterm eylem tanısı alan çalışma gruplarımızın her ikisinde de literatürdeki çalışmalarla da uyumlu olarak doğumu geciktirme de etkili bir tedavidir.

Kaynaklar

1. Iams JD. Preterm Birth. In: Gabbe SG, Niebly RC, Simpson RJ (Eds.) Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 3.Ed., New York, Churchill Livingstone, 1996:723-820.
2. Cooper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, Davis RO, Corliss DK, Andrews JB. A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality. Am J Obstet Gynecol 1993;168:78-82.
3. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, Anderson A, Beard R, Brudenell JM. Contribution of preterm delivery to prenatal mortality. Br Med J 1976;2:965-970.
4. Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wennergren M, Wesstrom G. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. Acta Paediatr 1997;86:503-511.
5. Lumney J. Epidemiology of preterm birth. Balliere's Clin Obstet Gynecol 1993;7:477-498.
6. Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labor: an overview of the randomized controlled trials. Br J Obstet Gynecol 1998;95:211-222.
7. Gyetvai K, Hannah M, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolysis for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol 1999;94:869-877.
8. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Gejin HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;97:122-140.
9. Tsatsaris V, Papatsonis DN, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonist : A meta-analysis. Obstet Gynecol 2001;97:840-847.
10. Sade GR, Taşkin O, Belfort MA, Erturan B, Moise KJ Jr. In vitro comparison of four tolytic agents, alone and in combination. Obstet Gynecol 1994;84:374-378.
11. Ulmsten U, Anderson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol 1980;229:1-5.
12. Harake B, Gilbert RD, Aswal S, Power GG. Nifedipine. Effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1003-1008.
13. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine vs. ritodrine for suppressing preterm labor. J Reprod Med 1990;35:649-653.

14. Ulmsten U, Anderson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* . 1980 ; 229: 1-5.
15. Read MD, Wellby DE: The use of calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 933-937.
16. Ferguson JE, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK: A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:105-111.
17. Kupferminc M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100 :1090-1094.
18. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-234.
19. Koks CA, Brolmann HA , de Kleine MJ , Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 171-176.
20. Weerakul W, Chittacharoen A, Suthutvoratuv S. Nifedipine versus terbutaline in management of preterm labor. *Int J Obstet Gynecol* 2002;76:311-313.
21. King JF, Fledany V, Papatsonis DN, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor ; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aus and New Zealand J Obstet Gynecol*. 2003;43:192-198.

Presentation ID/Sunum No= 401

Oral Presentation / Sözlü Sunum

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Yapılan Adrenalektomi Materyallerinin Patolojik Değerlendirilmesi: Son 10 Yıllık Deneyim

Şenay Yıldırım

Patoloji uzmanı, SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

Özet

AMAÇ: Adrenokortikal neoplaziler; adenomlar ve karsinomlar olarak ikiye ayrılır. Adrenokortikal adenomlar, her yaşta ve her iki cinste de eşit sıklıkta görülebilen, en sık rastlanan benign adrenal tümörlerdir. En geniş çapları 5 cm'i ve ağırlıkları 50 gramı nadiren aşar. Kanama ve nekroz alanları izlenmez. Adrenokortikal karsinomlar ise 10 gramdan ağırdırlar. Kapsül taşıyabilirler ancak kapsülleri sıklıkla tümörle infiltridir. Kanama ve nekroz alanları sık izlenir. Akciğer, karaciğer ve kemikten sonra en sık metastaz saptanan 4. organdır. Çalışmamızda son 10 yılda patoloji kliniğimize gelen tüm adrenalektomi materyallerini olguların demografik özellikleri ve kitlelerin histopatolojik tanıları ile incelemeyi hedefliyoruz. **YÖNTEM:** 2010-2020 Yılları arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'ne gelen 96 adrenalektomi materyalinin incelendiği bu çalışmada olguların cinsiyet, yaş, ameliyat tipi, kitle boyutu, kitlenin yerleştiği taraf ve histopatolojik tanıları değerlendirilmiştir. **BULGULAR:** 96 hastanın 58'i kadın(%60.4), 38'i erkektir (%39.6). Ortalama yaş 52.4 olup yaş aralığı 46-70 yaş arasındadır. Adrenal kitlelerin çıkarılmasında 90 hastada(%93) laparoskopik transperitoneal adrenalektomi yöntemi, 6 hastada (%7) açık adrenalektomi yöntemi uygulanmıştır. Benign kitlelerin çapı ortalama 39 mm ölçülürken; malign kitlelerin çapı ortalama 48 mm'ye kadar ulaşmaktadır. Adrenalektomi materyallerinde kitleler %57 oranında sol tarafta, %43 oranında sağ tarafta yerleşim göstermektedir. Bilateral yerleşimli adrenal kitleye rastlanılmamıştır. Histopatolojik incelemeler sonucunda çalışmamızdaki 96 hastadan 76'sı (%79) benign, 20'si (%21) ise malign tanı almıştır. Malign tanı alan 20 olgunun 4'ünde(%20) adrenokortikal karsinom izlenirken, diğer 16 olguda(%80) başka organlardan kaynaklanan malignitelerin adrenale metastaz yaptığı saptanmıştır. **SONUÇ:** En sık rastlanan benign adrenal tümörler sırasıyla adrenokortikal adenom, feokromasitoma, hemorajik kistler, myelolipom ve adrenokortikal hiperplazi olmuştur. Literatürle karşılaştırıldığında bizim bölgemizde rastlanan adrenokortikal karsinom olgularının 5. dekattan daha erken yaşta ve kitle küçük boyutta iken yakalandığı saptanmıştır. Olgularımızda da en sık böbrek ve akciğer kökenli malignitelerin adrenale metastaz yaptığı saptanmıştır. Ancak alışılmadık dışında 1 hastada kolon adenokarsinomu metastazı, 1 hastada da skuamöz hücreli karsinom metastazı görülmüştür.

Amaç

Adrenal bezler 2 tane olup her iki böbreğin de üst iç tarafında yerleşmiş, 4-5 gr ağırlığında endokrin organlardır. Korteks ve medulla olmak üzere 2 bölümden oluşurlar. Korteks kısmı bezin %80-90'ını oluşturur. Adrenokortikal neoplaziler adenomlar ve karsinomlar olarak ikiye ayrılır. Adrenokortikal adenomlar, her yaşta ve her iki cinste de eşit oranlarda görülebilen, en sık rastlanan benign adrenal

tümörlerdir. İnsidental olarak saptanan adrenal kitlelerin büyük kısmını adrenokortikal adenomlar oluşturur. Büyük çoğunluğu unilateral bir kitle olarak prezente olurlar. En geniş çapları 5 cm'i ve ağırlıkları 50 gramı nadiren aşar. Kanama ve nekroz alanları izlenmez. Multinodüler yapıda olanlar patolojik olarak hiperplazi tanımıyla sınıflandırılırlar. Adrenokortikal karsinomlar ise 10 gramdan ağırdırlar; bazen 1000 grama ulaşabilirler. Kapsül taşıyabilirler ancak kapsülleri sıklıkla tümörle infiltridir. Kanama ve nekroz alanları sık izlenir. Mikroskopik olarak, adrenokortikal karsinomlar bizaar hiperkromatik nükleuslu, geniş asidofilik sitoplazmalı pleomorfik hücrelerden oluşur. Malignite kriterleri arasında atipik mitozlar, kanama, nekroz, kapsül invazyonu ve vasküler invazyon izlenir (1).

Adrenal metastaz, tüm kanser olgularının %27'sinde rapor edilmiştir. Adrenal bezler; akciğer, karaciğer ve kemikten sonra en sık metastaz saptanan 4. organdır. Adrenale metastaz yapan tümörlerin primer odakları sıklıkla akciğer, meme, böbrek, mide, pankreas, özofagus ve karaciğerdir.

Laparoskopik adrenalektomi ilk olarak 1992 yılında Gagner ve ark. tarafından uygulanmış olup günümüze kadar geliştirilerek adrenal kitlelerin çıkarılmasında en çok tercih edilen yöntem olmuştur (2). Ancak 10 cm üzeri adrenal kitlelerin varlığında, çevre dokuya invazyon bulguları gösteren, venöz trombus saptanan, lenfadenektomi gereksinimi olan malign karakterli kitlelerde açık adrenalektomi ameliyatı da yapılmaktadır (3,4). Biz bu çalışmamızda son 10 yılda patoloji kliniğimize gelen tüm adrenalektomi materyallerini olguların demografik özellikleri ve kitlelerin histopatolojik tanıları ile incelemeyi hedefliyoruz.

Yöntem

2010-2020 Yılları arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'ne gelen 96 adrenalektomi materyalinin incelendiği bu çalışmada olguların cinsiyet, yaş, ameliyat tipi, kitle boyutu, kitlenin yerleştiği taraf ve histopatolojik tanıları değerlendirilmiştir.

Bulgular

96 hastanın 58'i kadın(%60.4), 38'i erkektir (%39.6). Ortalama yaş 52.4 olup yaş aralığı 46-70 yaş arasındadır. Adrenal kitlelerin çıkarılmasında 90 hastada(%93) laparoskopik transperitoneal adrenalektomi yöntemi, 6 hastada (%7) açık adrenalektomi yöntemi uygulanmıştır. Benign kitlelerin çapı ortalama 39 mm ölçülürken; malign kitlelerin çapı ortalama 48 mm'ye kadar ulaşmaktadır. Adrenalektomi materyallerinde kitleler %57 oranında sol tarafta, %43 oranında sağ tarafta yerleşim göstermektedir. Bilateral yerleşimli adrenal kitleye rastlanılmamıştır.

Açık adrenalektomi tercih edilen 6 hastada da preoperatif tetkiklerinde tümör boyutu 6,5 cm üzerindedir. Bu hastalardan 3'ünde ameliyat öncesi yapılan radyolojik incelemelerde çevre dokuya invazyon bulguları görülmüştür.

Histopatolojik incelemeler sonucunda çalışmamızdaki 96 hastadan 76'sı (%79) benign, 20'si (%21) ise malign tanı almıştır. Benign tanı alan adrenal kitlelerin histopatolojik tanılarının dağılımı; 41 olguda adrenokortikal adenom, 20 olguda feokromasitoma, 5 olguda hemorajik kist, 3 olguda adrenokortikal hiperplazi, 4 olguda myelolipom, 1 olguda anjiyomyolipom, 1 olguda lipoadenom ve 1 olguda ganglionörom şeklindedir. Malign tanı alan 20 olgunun 4'ünde(%20) adrenokortikal karsinom izlenirken, diğer 16 olguda(%80) başka organlardan kaynaklanan malignitelerin adrenal beze metastaz yaptığı saptanmıştır. Metastaz yapan olguların 7'sinde renal hücreli karsinom metastazı, 3'ünde akciğer pleomorfik karsinom metastazı, 2'sinde akciğer adenokarsinomu metastazı, 1'inde kolon adenokarsinomu metastazı, 1'inde infiltratif ürotelyal karsinom metastazı, 1'inde kollektik dukt karsinom metastazı ve 1'inde skuamöz hücreli karsinom metastazı saptanmıştır. Böylece adrenale metastaz yapan tümörlerin en sık böbrek(%56) ve akciğer(%31) kaynaklı tümörler olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Metastatik tümörlerin %56'sı (9 olgu) sol adrenal yerleşimli iken %44'ü (7 olgu) sağ adrenal yerleşimlidir. Metastaz saptanan hastaların hepsi erkek olup yaş ortalamaları 58.5 yaştır. Adrenokortikal karsinom tanısı alan 4 olgunun ise ikisi kadın, ikisi erkek olup yaş ortalamaları 46 yaş(39-60 yaş) bulunmuştur. Bu olguların hepsinde tümör sol adrenal yerleşimlidir.

Sonuç

Bizim çalışmamızdaki hastaların 58'i kadın, 38'i erkek olmakla birlikte literatürdeki olgularda kadın-erkek dağılımında anlamlı bir fark mevcut değildir. En sık rastlanan benign adrenal tümörler sırasıyla adrenokortikal adenom, feokromasitoma, hemorajik kistler, myelolipom ve adrenokortikal hiperplazi olmuştur.

Adrenokortikal karsinomun 5-6. dekatlarda ve kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmekle birlikte bizim 4 olgumuzda kadın erkek sayısı eşittir ve ortalama 46 yaşta görüldüğü saptanmıştır. Bu da bizim bölgemizde rastlanan adrenokortikal karsinom olgularının daha erken yaşta ve kitle küçük boyutta iken saptandığı ve ameliyat süresinin kısa tutulduğu yönünde yorumlanmıştır. Nedeni anlaşılammış olmakla birlikte literatürde belirtildiği şekilde adrenokortikal karsinom olgularımızın hepsinde kitle sol adrenal bezde yerleşim göstermiştir.

Adrenal bez malign tümörlerin sık metastaz yaptığı organlardan biridir. Literatür ile uyumlu olarak bizim olgularımızda da en sık böbrek ve akciğer kökenli malignitelerin adrenale metastaz yaptığı saptanmıştır. Ancak alışılmışın dışında 1 hastada kolon adenokarsinomu metastazı, 1 hastada da skuamöz hücreli karsinom metastazı görülmüştür.

Kaynaklar

1. Giordano, T.J., Chrousos, G. P., de Krijger, R.R. et al. (2017). Who classification of tumours of endocrine organs. Lloyd, R.V., Osamura, R.Y., Klöppel, G., Rosai, J. (Ed.), Tumours of the adrenal cortex. (s.163-178). Lyon: IARC.
2. Yavaşcağlu, İ., Kordan, Y., Doğan, H.S., et al. (2009). Laparoskopik transperitoneal aderenalektomi: Uludağ Üniversitesi deneyimi. Türk Üroloji Dergisi. 35(4): 341-346.
3. Gülpınar, M.T., Yıldırım, A., Gürbüz, C., et al. (2015). Transperitoneal laparoskopik aderenalektomi: İlk 35 olgunun sonuçları ve öğrendiklerimiz. Yeni Üroloji Dergisi. 10(3): 10-14.
4. Peker, Y.S., Urkan, M. (2019). Genel cerrahi kliniğimizde aderenalektomi yapılan hastaların değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fak Derg. 26(3): 228-233.

Presentation ID/Sunum No= 409

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The efficacy of Tadalafil in Preventing Lipid Peroxidation, Cerebral Vasospasm Caused by Experimental Subarachnoid Bleeding and in Protection of Cognitive Functions After Vasospasm in Rats

Abstract

Background: Subarachnoid hemorrhage (SAH) seen between 40-60 years of age, is 1.6 times more frequent in women. Angiographic vasospasm occurs 3-4 hours after SAH and clinical vasospasm occurs between 4-14 days after SAH which causes neurological deficits seen in SAH. The formation of short and long term memory is possible with long term potentiation (LTP) impulses circulating through the CA1 and CA3 regions of the hippocampus. After SAH the hippocampus can still form LTP but because of some unknown molecular mechanisms, independent of neuronal cell death, maintenance of LTP becomes impossible. In this study the efficacy of Tadalafil in avoiding vasospasm, lipid peroxidation and cognitive dysfunctions in the hippocampus after SAH has been evaluated. Method: 26 male Spragua-Dawley rats swam in the Morris water maze from all directions in order to find the hidden platform beneath water level, during a period of 5 days; they were divided into 5 groups as control, tadalafil-control, sham, SAH, and SAH-tadalafil. The total distance, average velocity and elapsed time were measured. On the 18th day 3 cc of otologue blood was injected in the rats cisterna magna in SAH and SAH-tadalafil group. Starting just before the blood injection, 10 mg/kg/day iv Tadalafil was given twice a day for 2 days to SAH-tadalafil and control-tadalafil groups. On the 20th day the reference memory test was undertaken in the MWM and after sacrifice Basilar artery lumen average diameter, Hippocampal MDA for the evaluation of free radical dependent lipid peroxidation has been measured. Results: Basilar lumen mean diameter in SAH /SAH-tadalafil group was 77/120 μm respectively ($p<0.005$). For MDA levels no statistically significant distinction could be observed ($p=0,095$). The measured platform escape time in SAH and SAH-tadalafil group on the 20th day was not statistically significant ($p=0,985$). Conclusion: Tadalafil is effective against vasospasm but not memory maintainence.

Key words: Tadalafil, Subaraknoid hemmorrhage, Cognitive disfunction, Vasospasm

Ratlarda Deneyisel Subaraknoid Kanama İle Oluşturulan Serebral Vazospazm İle Lipid Peroksidasyonun Önlenmesinde ve Ratlarda Vazospazm Sonrası Kognitif Fonksiyonların Korunmasında Tadalafil'in Rolü

Özet

Giriş: 40-60 yaşları arasında görülen subaraknoid kanama (SAK) kadınlarda 1,6 kat daha sıktır. SAK'da görülen nörolojik defisitlere neden olan anjiyografik vazospazm SAK'tan 3-4 saat sonra, klinik vazospazm SAK'dan 4-14 gün sonra ortaya çıkar. Kısa ve uzun süreli belleğin oluşumu, hipokampusun CA1 ve CA3 bölgelerinde dolaşan uzun süreli potansiyasyon (LTP) uyarıları ile mümkündür. SAH'den sonra hipokampus hala LTP oluşturabilir, ancak bazı bilinmeyen moleküler mekanizmalar nedeniyle,

nöronal hücre ölümünden bağımsız olarak, LTP'nin sürdürülmesi imkansız hale gelir. Bu çalışmada Tadalafilin, SAH sonrası hipokampusta vazospazm, lipid peroksidasyonu ve bilişsel bozukluklardan kaçınmadaki etkinliği değerlendirilmiştir. Yöntem: 26 erkek Sprague-Dawley sıçanı, 5 günlük bir süre boyunca su seviyesinin altındaki gizli platformu bulmak için Morris su labirentinde (MSL) her yönden yüzdü; kontrol, tadalafil-kontrol, sham, SAH ve SAH-tadalafil olarak 5 gruba ayrıldılar. Toplam mesafe, ortalama hız ve geçen süre ölçüldü. 18. günde SAH ve SAH-tadalafil grubuna sıçanlara cisterna magna 3 cc otolog kanı enjekte edildi. Kan enjeksiyonundan hemen önce başlanarak, SAH-tadalafil ve kontrol-tadalafil gruplarına 10 mg / kg / gün iv Tadalafil 2 gün süreyle günde iki kez verildi. 20. günde MSL'de referans hafıza testi yapıldı ve ölümden sonra Baziler arter lümen ortalama çapı, serbest radikal bağımlı lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesi için Hipokampal MDA ölçüldü. Bulgular: Baziler lümen ortalama çapı SAH / SAH-tadalafil grubunda sırasıyla 77/120 μm idi ($p < 0.005$). MDA düzeyleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p = 0,095$). 20. günde SAH ve SAH-tadalafil grubunda ölçülen platform kaçış süresi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,985$). Sonuç: Tadalafil, vazospazma karşı etkilidir, ancak hafızayı korumada etkili değildir.

Introduction and Background

Subarachnoid hemorrhage (SAH) was well known in the ancient Greek and Egyptian civilizations and was clearly recorded as a clinical entity through out history. Besides trauma, intracranial aneurysms are the most common cause. (%75-85 of SAH cases). SAH is usually seen between the ages 40-60 and 1.6 times more in women. Angiographic vasospasm, seen in %30-70 patients with SAH, has an early phase occurring 3-4 hours after SAH and a late phase between 4-14 days after SAH responsible for mortality and neurological deficits in SAH. Clinical vasospasm is described as the late ischemic neurological deficits (LIND) manifesting after 72 hours. The hippocampus has the function to transform short term memory to long term memory. This is achieved with LTP (long term potentiation) impulses circulating through the CA1 and CA3 regions of the hippocampus. After SAH the hippocampus can still form LTP but because of some unknown molecular mechanisms, independent of neuronal cell death, maintenance of LTP becomes impossible.

Currently, surgical, endovascular, and medical treatment is sought to help recover patients from the clutches of this terrible disease. 40% of the patients with SAH die before any intervention. After surgery, there is a risk for vasospasm. Many of the patients with a good response to the intervention after SAH have to contend with various short-or long-term sequelae due to damage to the brain parenchyma. As a result, in spite of treatment, these sequels are noticeably affecting the quality of life throughout their lifetime affecting the production and the work force. In addition to strength and/or sense loss, cognitive disorders, occurring in variable proportions, are mainly seen. To remedy this tragic situation neuroprotective effects of different molecules are experimented on animals. (1,2,3,4,5,6)

In this study the efficacy of tadalafil in avoiding vasospasm, lipid peroxidation and cognitive dysfunctions in the hippocampus was studied after creating SAH on rats. Tadalafil binds to the PDE5 receptors powerful and long enough to reversibly inhibit the function of the enzyme. Thus tadalafil enhances the effectiveness of Nitric oxide (NO), a neuroprotective molecule, through amplification of cGMP expression. (7,8)

Vasospasm and Cognitive Disorders

SAH is still a clinical entity which has high rate of mortality and causes neurological conditions. The first referenced diagnostic tests in patients with suspected SAH is CT. Besides trauma, aneurysms are the reason of bleeding in 75- 85 % of SAH. DSA can show vasospasm and ischemia caused by SAH in the first 24-48 hours. DSA has a specificity of 80-85% for aneurysms. Angiographic vasospasm due to SAH is an important complication affecting mortality and morbidity. Angiographic vasospasm consists of two phases; the acute phase in the first 3-4 hours and the late phase which is 4-14 days after SAH. The late phase gradually diminishes within 2-4 weeks. (1,2,3,4)

The most common mechanisms held responsible for the formation of angiographic vasospasm are inflammation, free radical damage, lipid peroxidation and apoptosis causing endothelial damage.

Clinical vasospasm is the name given to late ischemic neurological deficits (LIND) caused by ischemia within 72 hours

after SAH. Especially spasm of the small arterioles which are mostly affected by cerebral blood flow velocity (CBF) seems to be the cause of ischemia. (5,6)

Early surgical intervention, close follow-up of vasospasm and proper medication are the critical issues affecting SAH prognosis. Short-term and long-term (at least 3 months after SAH) neurological damage created by vasospasm, is effective in the development of cognitive disorders and can play a key role in preventing this process. Cognitive disorders are developing due to neuronal dysfunction, with or without neuronal injury, that is caused by a number of mechanisms yet unsolved. (9,10)

NO and Cerebral Blood flow

Cerebral blood flow (CBF) autoregulation protects the brain against changes in the hemostatic mechanism. This autoregulation of neuronal structures is performed by the vascular endothelial cells, smooth muscle cells and adventitia layer. The regulation of vascular tone of cerebral arteries and cerebral artery flow velocity depends on the secretion of endothelial derived vasoconstrictor and relaxing factors. With a very short half-life, NO has a fast and powerful vasodilator effect. However, after ischemia, the secreted NO may react with free radicals and turn into the per-oxy-nitrite anion which damages the endothelium. (11,12,13)

NO, Oxidative Stress and Inflammation

During the first hours after SAH, blood cells migrate towards the vascular wall with endothelial damage and signs of inflammation become visible. Hb is released from erythrocytes subjected to lysis and oxyhemoglobin (oxy-Hb) molecules are formed. Oxy-Hb effects the voltage independent calcium channels like NOSC-1 (non-selective cationic channel) and SOCC (store operated calcium channels). The calcium released activates IP3-DAG- protein kinase C pathway and thus starts constriction in vascular smooth muscle cells. In addition, the L and T-type calcium channels in large vessels and the R-type calcium channels in small vessels are responsible for contraction. Especially expression of R-type calcium channels increases on small vessels with oxidative stress. Link et al. have demonstrated increased expression of the R-type calcium channels in vascular tissues with post-ischemic cerebral vasospasm due to oxyhemoglobin. (14,15,16)

NO inhibits the release of adhesion molecules and thus has an anti-inflammatory effect on the endothelium. Oxy-Hb increases the synthesis of TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 and IL-8. In addition, Oxy-Hb reduces the effect of NO. Oxy-Hb converts NO to per-oxy-nitrite. Akaike et al. demonstrated that endothelial NO was quickly consumed in the vascular endothelial cells after producing superoxide agents with pyrogallol, hydroquinone and Oxy-Hb. (17)

The synthesis of NADPH, which has an important role in the formation of oxidative stress, is regulated by cytoplasmic components of gp91phox and p47phox genes. NO regulates synthesis and membrane translocation of both genes. Radicals produced by NADPH oxidase function like mediators and increase the vascular tonus by creating dysfunction in endothelial cells. (18,19,20,21) Park et al. showed that the NADPH molecule enhances the production of free radicals in the endothelium using NADPH oxidase-dependent or independent pathways. Faraci et al. observed that increased dosage of NADPH infusion generated an increased amount of vasoconstriction, while NADH created vasodilation at low dosage and vasoconstriction at high dosage. (22)

NO and Apoptosis

While NO has an anti-apoptotic activity in physiological conditions, with free radicals released after SAH it demonstrates pro-apoptotic activity. In physiological conditions NO increases S-nitrosylation of proteins. Thus NO inactivates caspase 3 and the thioredoxin protein which is responsible for redox reactions in apoptosis. NO also regulates the synthesis of NADPH which has an important role in

apoptosis. (23)

NO after SAH

NO has mixed effects after SAH. Sehba and Bederson argued that the effect of NO had 3 phases. Accordingly, in the first phase (0-6 hours after SAH) NO assumes a role of regulation but after the breakdown of blood cells the concentration of NO diminishes rapidly due to oxidation. Superoxide radicals react with NO to enter the second phase, and a much more reactive and cytotoxic molecule, peroxy-nitrite (NOO-) is formed. In the third phase the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) increases in neurons and NO concentrations increase once more. But this time it reacts with the superoxide radicals and starts the cascades of apoptosis. Meanwhile, in their study with SAH model, Yang et al. observed a significant decrease in cerebral edema after L-arginine infusion, a NO precursor. Increased amount of NO was shown and therefore it was advocated that NO, a molecule which was considered to be a cytotoxic radical, had also neuroprotective activity. Estevez et al. measured a decrease in apoptosis by reducing the expression of rate of NO in motor neurons with the usage of Guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) analogues and BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). (24-29)

The Hippocampus

The first description of the hippocampus came from a Venetian anatomist called Julius Caesar Aranzi (1587). The name was derived from the Greek words *hippus* (horse) and *campus* (sea creatures) meaning "sea horse". The hippocampus was also associated with the horns of the Egyptian god Amon-Ra and thus named "cornu amonis" by some scholars in Europe.

Cortical structure of the hippocampus has 4 parts. The tail part is CA1 (cornu amonis1), the CA2 is the part close to the tail, CA3 is the chief part consisting of the body near the head, and the head is CA4. (30)

Functions of the hippocampus

Experience in all types leads to a transmission in the hippocampus and thus gets evaluated by the thalamus, hippocampus and the members of the limbic system. How to comply to those experiences and whether an experience would be transformed into a short-term memory is determined by this system. Later, if necessary, the short-term memory is converted to be a long-term memory.

This system is called the papez ring. Patients who underwent two-sided hippocampectomy can create short-term memory, but are never able to convert these experiences to become long-term memory (anterograde amnesia). (31,32,33)

The Concept of Neuroplasticity

The relation between environmental stimuli and changes in structure and function of neurons including

their synapses is called neuroplasticity. Studies show that during the transition of short-term memory into long

term memory, with the expression of different genes unstable proteins in the neurons become more stable, provided that the experience is constantly repeated. (34,35)

Long-term potentiation (LTP)

Strengthening of the post-synaptic potential, due to the tetanizing impulses received in the presynaptic neuron, may take up to 60 seconds. Tetanizing stimulation causes excessive calcium accumulation in the presynaptic neuron. In 1973, Bliss and Lomo have played a leading role in defining

the LTP impulses. According to their hypothesis learning and memory was possible by LTP which was defined as the aggravation of impulses that occur in the synapses of the hippocampus. Unlike the tetanizing pre-synaptic potentiation, LTP impulses increases the release of intracellular calcium in the post-synaptic neuron. Thus, LTP can last for several days. The formation of LTP is possible by the production of a certain amount of BDNF, a mediator protein in neuronal cells. BDNF, the dimeric protein produced in cortical neurons is essential in neural development and enhancing the synaptic signal transduction. Is especially effective in neurons operating with noradrenalin and serotonin. It increases the number of dendrites and synapses. Mechanism of these functions are yet to be explored. (36,37,38,39)

Especially the N- methyl -D-aspartate (NMDA) receptors in the hippocampus has a great importance in the formation of these impulses. Glutamate released after these impulses in the presynaptic neurons of CA1, in the Hippocampus, causes postsynaptic neuron depolarization in the AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) and kainite receptors. Meanwhile the stimulation of NMDA receptors in the postsynaptic neuron dissolves the Mg⁺ block and activates the voltage-dependent channels which increase intra-cellular sodium and calcium. This activates calmodulin kinase 2 and protein kinase C resulting with phosphorylation of a number of intracellular proteins. This changes in post-synaptic neurons strengthens the EPSP (excitatory postsynaptic potential) significantly. In addition, NO release in the postsynaptic neuron leads to increased afferent stimulation of glutamate secretion. (36,37,39,40)

There are different phases of LTP that are classified according to their duration. E (early) LTP/LTP1, lasts 30 minutes regardless of protein synthesis and protein kinase inhibitors. L (late) LTP/LTP2, lasting 3-6 hours, causes protein synthesis and are sensitive to "protein kinase inhibitors, but would not increase neuronal gene expression. LTP3 is the Phase which lasts for several days and is gene expression takes place in the neuronal cell. (36,39)

Neurocognitive changes after SAH

Memory loss and learning problems that arise during the early stages of SAH treatment may last for years. In the recent past, many studies have been conducted in order to determine a relationship between this neurocognitive disorders and SAH. Haug et al. found a correlation between the negative clinical course of SAH and the emergence of the neurocognitive deficits. Studies showed a decrease in LTP impulses generated in the hippocampus after ischemia in patients who experienced SAH, traumatic brain injury or cerebrovascular diseases (CVD). Mori et al. showed a significant decrease of LTP impulses in CA1-CA3 fibers after transient

global ischemia with no neuronal injury in rats. Tariq et al showed a significant decrease of LTP impulses in

CA1-CA3 fibers after SAH in rats. No neuronal injury was detected. These studies advocate that the decrease in hippocampal LTP impulse rate after SAH is not connected to cell damage but function loss of the hippocampal neurons caused by mechanisms yet unsolved. Although there is no change in the formation of E LTP impulses after SAH, the formation of L LTP is reduced for unknown reasons. In other words, although the hippocampal neurons are intact and the hippocampus is still able to produce LTP the long term potentiation of LTP is hindered after SAH.

Similar results have been obtained after traumatic brain injury; without loss of neurons, decrease in presynaptic release of glutamate, decreased expression of NMDA, reduction in calcium-calmodulin kinase α subunit expression, roughness of cellular structure in dendrites and postsynaptic neurons have been shown. In correlation, other studies showed inactivation of the NMDA receptors and increase of expression/ activation of the AMPA receptors in rats with CVD and transient ischemia. No studies evaluating the causes of reduced L LTP in the hippocampus are present. (41-51)

NO and Learning

NO activates the nNOS enzyme in the hippocampus, striatum and hypothalamus which triggers the NMDA receptors. NMDA receptors create LTP impulses in the areas mentioned, that can last for days.

Kirchner et al. showed that NO acted as a retrograde messenger in facilitating LTP impulses in the hippocampus. Glutamate stimulates NMDA receptors to increase the release of NO and cGMP. NO increases the release of glutamate at physiological concentrations.

After excessive glutamate release NO has a negative effect on glutamate release. Similarly, Szabaditz et al. Showed that GABA receptor activation caused increased stimulation of the presynaptic neuron NMDA receptors in the CA1 and CA3 regions of the hippocampus. In addition, GABA increased NO and cGMP expression of post-synaptic neurons. Excessive stimulation of GABA receptors showed an inhibitory effect on NO. (52,53)

Tadalafil

Tadalafil strongly binds to PDE 5 receptors and inhibits PDE 5 reversibly. In this way, by slowing down the breakdown of cGMP it enhances the efficiency of NO. The positive effects of tadalafil on angiographic vasospasm and ischemia-induced apoptosis has recently been shown. PDE5 inhibitors decreases the expression of gp47phox gene responsible for the expression of NADPH oxidase and increases Bcl-xL gene expression, thus inhibits the activation of caspase-3. Tadalafil is also a strong inhibitor of PDE 11. PDE 11 increases depression reducing cortical activity. By increasing the blood flow and glucose metabolism rate through PDE 11 tadalafil has both protective and enhancing effects on neural cognition. In a study done by Ko et al. juvenile rats were separated from their mother (depression model) and an ischemia group was created. It is observed that tadalafil given at the dose of 10 mg / kg l preserved short-term memory. In another study with juvenile rats, the control group that were separated from their mothers (depression model) had decreased cell proliferation in the hippocampal gyrus. In contrast, the rats which were treated with 10 mg / kg dose of tadalafil showed increase in cell proliferation rate in the hippocampal gyrus. (21,54-60)

Material and Methods

The experimental protocol of this study was examined and approved by the Baskent University Experimental Animal Ethics Committee in the session dating 04.22.2010 with the decision number 09/34. The experimental phase took place in Baskent University Animal labs; the preparation of organic compounds and histopathological examination was made in the Department of Pathology at Hacettepe University; the biochemical measurements were done in the Department of Biochemistry at Başkent University; the neurobehavioral evaluation was conducted in the Department of Pharmacology at Baskent University. In this study 26 male Sprague-Dawley rats, weighing 300-350 g, were used. During the experiment the rats were provided with standard environmental and nutritional conditions. The rats were divided into 5 groups; control, tadalafil-control, sham, SAH, SAH- tadalafil.

In order to implement a universal visual spatial learning test, using MWM, the rats were put in to the pool from 4 quadrants in successive periods, for 5 days; until a certain plateau was reached in the escape period, spent for locating the hidden platform in the pool. 2 meters above the pool, the camera connected to a computer recorded the platform escape times (latency) of each rat and using the program, the cumulative swimming distances and swimming speeds were calculated. To make a comparison of long-term memory between the groups, the formation of retention has been waited for each group. On the 18th day SAH was created by injecting 3 cc of autologous arterial blood to the cisterna magna in rats of SAH and SAH-tadalafil groups. Tadalafil was pulverized and was given by oral gavage at a dose of 10 mg / kg / day to the tadalafil-control and SAH- tadalafil group just prior to the creation of SAH in the rats. The following 2 days tadalafil was given 2 times a day with an interval of 12 hours. After waiting for the formation of retention in spatial visual learning on the 20th day, 48 hours after SAH formation, which vasospasm is considered to be most effective the reference memory test in the Morris water maze was applied to the rats. This test is used for the evaluation of long-term memory. Rats swam from four quadrants in the maze and their displays were recorded again, with the help of the computer software. The platform escape times (latency), the cumulative swimming distance and swimming speeds were calculated. On the day of retention, the rats belonging to SAH and SAH-tadalafil groups with a significant decrease in the swimming speed, compared to the learning period, were thought to have motor deficits.

For this reason, those rats were removed from the test because the high latency values of these rats were thought to be related to their motor deficits rather than their loss of long-term memory. Immediately after the tests, all animals were sacrificed in order to take tissue samples for the histopathological and biochemical examinations.

Test Groups

26 male Sprague-Dawley rats used in this study were divided into 5 groups.

1. Group (control) (n = 5): Using MWM, the rats were put in to the pool from 4 quadrants in successive periods, for 5 days; until a certain plateau was reached in the escape period spent for locating the hidden platform in the pool. On the 20th day the rats swam again from 4 quadrants in the Morris water maze.

2. Group (tadalafil-control) (n = 4): Using MWM, the rats were put in to the pool from 4 quadrants in successive periods, for 5 days; until a certain plateau was reached in the escape period spent for locating the hidden platform in the pool. Tadalafil was pulverized and was given by oral gavage at a dose of 10 mg / kg / day just prior to the creation of SAH in the rats. The following 2 days tadalafil was given 2 times a day with an interval of 12 hours. On the 20th day the rats swam again from 4 quadrants in the Morris water maze.

3. Group (sham) (n = 5): Using MWM, the rats were put in to the pool from 4 quadrants in successive periods, for 5 days; until a certain plateau was reached in the escape period spent for locating the hidden platform in

the pool. On the 18th day a skin incision was made on the atlanto-occipital membrane, 3 cc of saline was injected into the cisterna magna and the skin incision was closed. On the 20th day the rats swam again from 4 quadrants in the Morris water maze.

4. Group (SAH) (n = 5): Using MWM, the rats were put in to the pool from 4 quadrants in successive periods, for 5 days; until a certain plateau was reached in the escape period spent for locating the hidden platform in the pool. On the 18th day a skin incision was made on the atlanto-occipital membrane, 3 cc of autologous arterial blood was injected into the cisterna magna and the skin incision was closed. On the 20th day the rats swam again from 4 quadrants in the Morris water maze.

5. Group (SAH-tadalafil) (n = 8): Using MWM, the rats were put in to the pool from 4 quadrants in successive periods, for 5 days; until a certain plateau was reached in the escape period spent for locating the hidden platform in the pool. On the 18th day a skin incision was made on the atlanto-occipital membrane, 3 cc of autologous arterial blood was injected into the cisterna magna and the skin incision was closed. Tadalafil was pulverized and was given by oral gavage at a dose of 10 mg / kg / day just prior to the creation of SAH in the rats. On the 20th day the rats swam again from 4 quadrants in the Morris water maze.

Morris water maze test

The Morris water maze test (MWMT) has been developed in order to understand the development of visual-spatial learning and memory in rodents. In this study, rats with experimental subarachnoid hemorrhage were used to investigate the efficacy of tadalafil on long-term memory after SAH.

In our study, a circular, black polycarbonate painted tank 120 cm wide, 60 cm deep and half full of water was placed in the middle of a room 3.3.2,5 m in size. The tank water temperature was kept constant at 22 ° C. Tips with certain aspects and colors were placed on east, west and south walls to attract the attention of the rats, helping them, as they were localizing the hidden platform. The northern wall was left blank. The camera was placed in the ceiling at the center of the room. The camera was connected to a computer with a monitoring program installed to process data and record images from the pool. The platform was placed 2 cm below the water surface and was covered with cloth so that rats could catch it with their paws and feel safe staying on it.

Before starting the experiment, the animals were allowed to swim to the pool for a period of 120 seconds left. After this exercise the visual-spatial learning test was started. Faces against the wall, randomly selected animals were randomly put in the pool from east, west, north and south and the images

were recorded.

After swimming the rats which were unable to find the platform in 120 sec. were placed on the platform for 30 sec. and their time score was considered to be 120 sec. The experiment was repeated for consecutive 5 days and recorded. The sequences and quadrants of rats left to the pool every day were randomly selected. 2 days after the SAH (vasospasm is seen most frequently hours after the creation of experimental SAH) on the 20th day, for the purpose of long-term memory evaluation, the test was performed. After swimming the rats unable to find the platform in 120 sec. were removed from the pool. Their time score we're considered to be 120 sec.

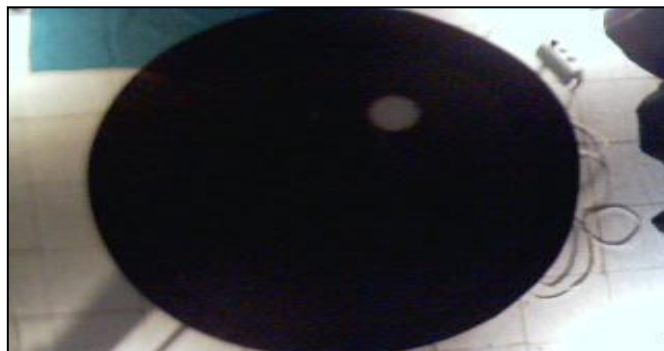


Figure 1: The pool used in MWMT



Figure 2: The marking of the platform and the rat which was put using the program



Figure 3: The trajectory of the rat while reaching the platform is shown using the program

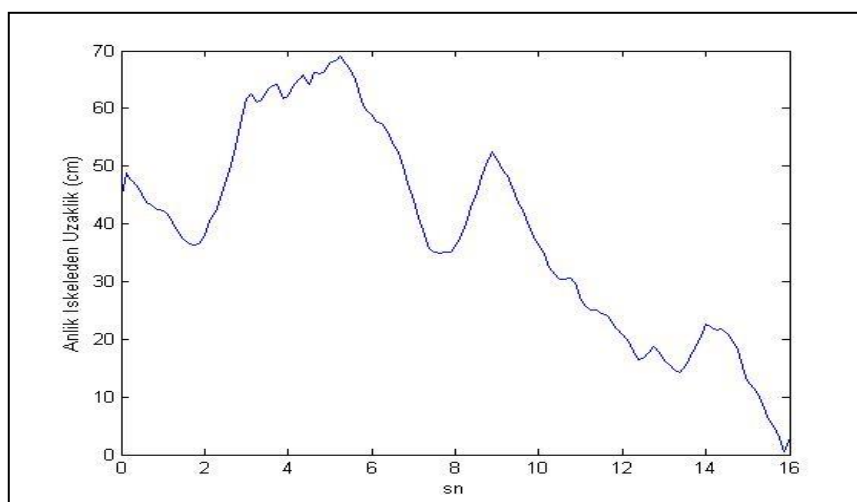


Figure 4: Graphical analysis showing the platform escape time of the rat and the distance between the rat and the platform each second

Surgical procedure

Anesthesia

The rats were fasted for 12 hours and a general anesthetic ketamine hydrochloride (Ketalar vial, with the Parke-Davis license, Eczacıbaşı Pharmaceutical Industry in Istanbul) 40 mg / kg with xylazine (Rhompun 2% injectable vial, Bayer Chemical Industry Istanbul, Turkey) 10 mg / kg were intramuscularly performed.

The Creation of Experimental SAH

After general anesthesia 4 extremities of the rats were attached and they were put in prone position with head in 20 degrees' flexion. Occipito-cervical region was shaved and cleaned with polyvinyl pyrolidone iodine (Polyod 10% solution®, DROGSAN Pharmaceutical Industry, Ankara).

A 1cm midline occipital skin incision was made and following the dissection of paravertebral muscles the atlanto-occipital membrane was exposed. A Cisterna Magna puncture with 30G spinal needle was done and 0.3 ml of CSF was drained. Before the procedure 0.3 ml of autologous blood from rat tail artery was slowly

injected into the cisterna magna. The incision was closed with 4.0 silk suture. Rats were put to a 45-degree Trendelenburg position for 20 minutes, so that the autologous blood would spread in the basal cisterns.



Figure 5: Position of the rat



Figure 6: Midline incision

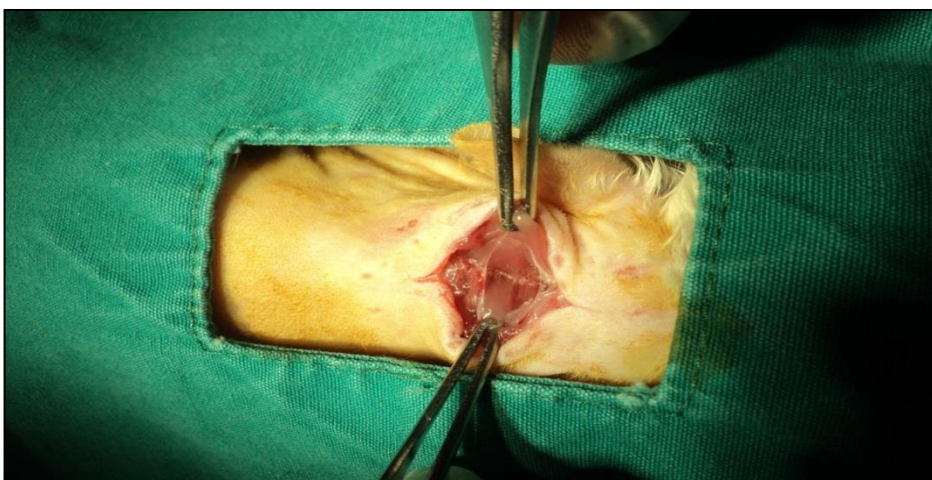


Figure 7: Paravertebral muscle dissection

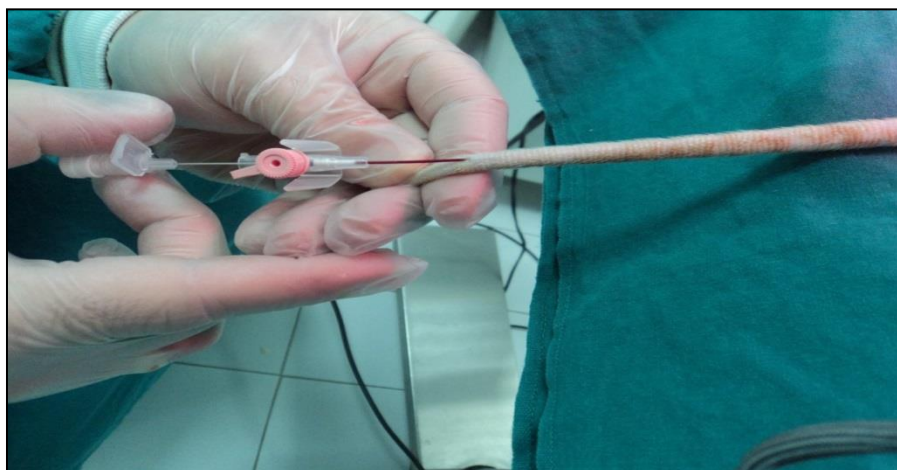


Figure 8: The preparation of the orthologue arterial blood

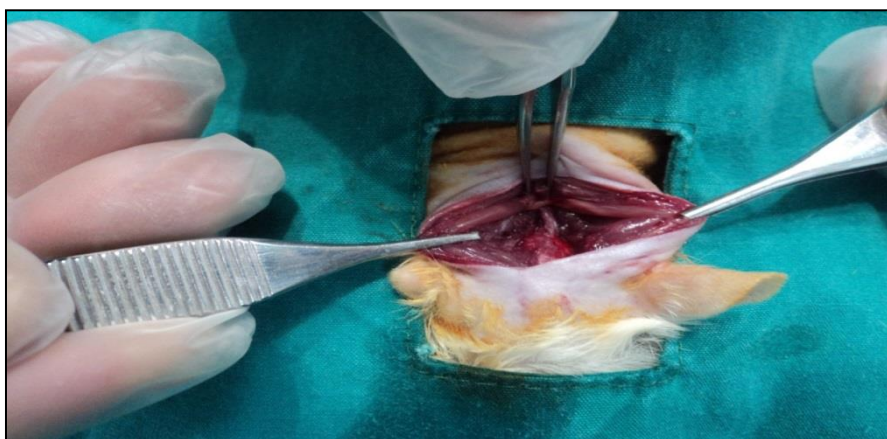


Figure 9: The dissection of the occipito-cervical region



Figure 10: The injection of the orthologue arterial blood into the cisterna magna

Perfusion - fixation and Tissue Sampling

Following general anesthesia, the animals underwent thoracotomy. The descending aorta was closed with clamp. Nelaton 14 F catheter was placed in the left ventricle and 1000 ml Ringer's lactate solution was given in order to maintain the perfusion of the brain. Then the venous blood returning to the heart has been drained by opening the right atrium. Subsequently, 100 ml of 2% glutaraldehyde was given for fixation. Following this operation, the animals were sacrificed by decapitation. The scalp was opened and the calvarium was revealed. Fronto-parieto-occipital craniotomy was performed and the cerebrum, brain stem and cerebellum were removed protecting the anatomical structure. The brain stem with the basilar

artery was carefully separated from the rest and was fixed in 10% formaldehyde solution for 24 hours.

The hippocampus and the cerebellum was carefully dissected and separated. Surrounded with aluminum foils these were put in a nitrogen cold chain tank and were delivered to the Laboratory of Biochemistry, Faculty of Medicine, Hacettepe University in an intact condition.

Treatment Protocol

The solution was created manually. Tadalafil was pulverized by using tadalafil tablets and this was mixed with 0.9% NaCl. This was given by oral gavage at a dose of 10 mg / kg / day to the Tadalafil-control and SAH- tadalafil group just prior to the creation of SAH in the rats. The following 2 days tadalafil was given 2 times a day with an interval of 12 hours.

Histopathological Evaluation

The tissue samples were fixated with alcohol, methyl benzoate and benzene-paraffin solutions in Başkent University, Department of Pathology. The brain stem and basilar artery were stained with hematoxylin-eosin and three, 0.5 micron thick, parts were prepared for examination from the top, middle and bottom. All samples were photographed with 20x magnification. Basilar artery diameters were measured by an optical micrometer. Three measurements were made for each subject and the values were obtained by taking the arithmetic average.

Biochemical evaluation

Wet weight of tissue samples was taken and noted. The samples were divided into small pieces using a scalpel and transferred to glass tubes in the cold storage of the Biochemistry laboratory. Esterbauer and Cheeseman's method, the most widely used method for measuring lipid peroxidation, was performed. 2.5 ml. 10% TCA was put in screw cap tubes. Standard tubes with different concentrations of 1, 3, 3-tetrametoksiopropan, a combination of 2 MDA molecules, were prepared. A 10 g per 100 ml solution was put in the blank vats. Placed in 0.5 ml of plasma the samples were mixed in the vortex for 1-2 sec then were incubated at 900 ° C for 15 min. Then the samples were cooled under cold water and were centrifuged at a rate of 3000 rev / min for 10 min. 2 ml of the supernatant was transferred to another tube with screw cap. 1 ml of 0.675% ² TBA (675mg/100ml) was added by the help of a pipette. Than the tube was incubated at 900 ° C for 15 min. The absorbance of these samples were read spectrofluorometric at 532 nm wave length in contrast to the standards in the blank vats. The spectrofluorometric readings were used to draw the standard charts. Results of MDA per gram of the wet tissue has been expressed in nmol / g.

Neurobehavioral evaluation

Using the raw data accumulated from the spatial learning test mean latencies were calculated. The average daily latencies were obtained from records taken for 5 days in 4 directions. For each of the 4 directions in each day, the cumulative swimming distances were calculated with the aid of a computer program. Swimming speeds (cm / sec) were calculated using cumulative swimming distances (cm) and the elapsed time. Average daily swimming speeds were calculated based on average swimming rates from 4 directions.

Statistical analysis

The average escape time of each rat on each day from 4 directions was used for the evaluation of spatial learning. A learning curve for the 5 consecutive days was obtained using the average daily latencies. To show the differences between the daily values, the two-way ANOVA test for repeated measures and multiple comparison tests were used. To show whether there was a difference between groups in levels of learning, the 5th day learning curves of each group was compared using the one-way ANOVA test. In order to examine and compare the progress in learning of the groups the 5th and the 20th day latency values of the control group were compared with the other groups using t-test.

Cumulative swimming distance (cm) and latency (sec) of rats were calculated separately for each of the

4-directions every day. These were used to calculate the swimming speeds (cm / sec) for each direction. Then the mean daily swimming speeds were obtained for each day. In order to understand the importance of each day in the progression of learning these values were evaluated using two-way ANOVA for repeated measurements.

The first 5-day mean and 20th day speed values of the of SAH and SAH-tadalafil groups were compared using paired t-test in order to find the rats with motor deficits after experimental SAH. Rats with motor deficits would eventually be hindered and would affect the evaluation process because of their low performance.

In order to investigate the effect of SAH/tadalafil on long-term memory separately and the protective effect of tadalafil on SAH induced long-term memory the average latency values of each group on retention day were compared with one-way ANOVA test assisted by Tukey's multiple comparison test (because the variance values were homogeneous).

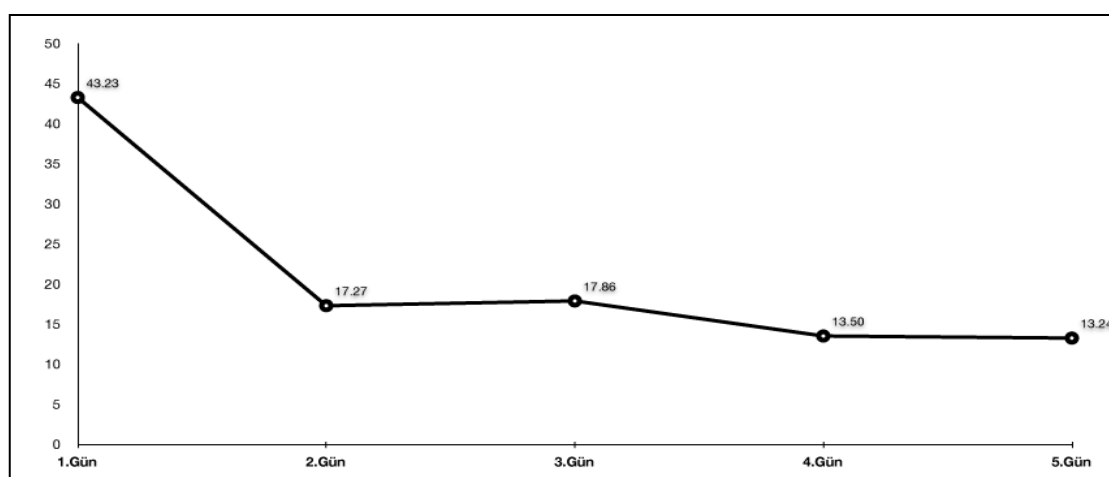
In order to show the vasospasm in the basilar artery, lumen diameters of each group (micrometers) were analyzed with one-way ANOVA test (assisted with Tukey's multiple comparison test).

To show the values of lipid peroxidation in the brain and the hippocampus, MDA values in the hippocampus were compared between groups using one-way ANOVA (assisted with Tukey's multiple comparison test). All values are expressed as mean \pm standard deviation and $p < 0.05$, $p < 0.005$ was considered statistically significant.

Results

The experiment was well tolerated by the animals. A total of 26 rats were included in the study. Randomly selected animals were put in the pool, facing against the wall, from east, west, north and south aspects of the pool and images were recorded. Rats unable to find the platform in 120 sec. were placed on the platform for 30 sec. and their latencies was considered to be 120 sec. The experiment was repeated for consecutive 5 days and recorded. Sequences of the animals and the quadrant they swam was randomly selected every day. 15 days after spatial learning, on the 20th day for the purpose of long-term memory evaluation the animals swam from four directions and were recorded again. The latency value of the animals who couldn't find the platform in 120 sec were considered to have 120 sec latency values.

Table 1: The first 5-day mean platform escape time (PET) values of the rats



Mean values of repeated measurements of the platform escape periods were analyzed using two-way ANOVA differences between mean values. In addition, multiple comparisons were made to understand which days showed significant difference.

Table 2: The comparison of PET values between the first day and the following days

(Tukey test)

Tukey T.	Days	mean difference	Standard error	P value
1.Day	2. Day	25,9572	4,89927	0,000
	3. Day	25,3689	4,89927	0,000
	4. Day	29,7363	4,89927	0,000
	5. Day	29,9964	4,89927	0,000

After ANOVA post hoc Tukey test was used. When examined the platform escape times showed significant difference between 1. Day and other days. ($p < 0.005$). Considering 2, 3, 4 and 5 days, no significant difference was found between the platform escape time values.

Table 3: The comparison between 5. Day PET values of Groups

Groups	PET 5. Day mean	Standard Deviation
1.Group	26,2022	27,91677
2.Group	19,4020	17,99306
3.Group	18,5024	17,21170
4.Group	16,3185	14,12121
5.Group	23,3983	22,43921

To understand whether there was a difference between groups in levels of learning the 5th day average daily latencies were analyzed with one-way ANOVA. There was no significant difference between the groups. ($P = 0.439$)

Table 4: The comparison of the 5. Day and Retention Day PET values of Group 1, 2 and 3

			The mean	Standard Deviation	P Values
Group1	PET	5.Day-	17,3500	19,62479	0,972
	Retention Day		12,4350	7,74344	
Group2	PET	5.Day-	10,2400	5,88121	0,521
	Retention Day		11,1975	2,54842	
Group3	PET	5.Day-	13,7500	10,11603	0,747
	Retention Day		7,2850	5,18955	

In order to examine the advance in learning of the control, sham and Cialis control groups, which were not exposed to any intervention during the experiment, the 5th day and the 20th day mean latency values were compared using the paired t-test. There was no statistically significant difference between the values of the groups. (P-values given in the table), this result showed that the animals had discovered the platform with the help of long-term memory.

Table 5: 5. Day and Retention Day comparison of the mean speed P values of all groups

	Group size	P value
All Groups DAY5-R	26	0,541
1.Group DAY5-R	5	0,232
2.Group DAY5-R	4	0,222
3.Group DAY5-R	5	0,245
4.Group DAY5-R	5	0,985
5.Group DAY5-R	7	0,343

Latencies could be affected by motor deficits due to vasospasm. So the mean latency value of the first five days of retention and the mean latency value of the 20th day of the SAH and SAH-tadalafil groups were compared using paired t-test. There was no significant difference. It was understood that the latency values were unaffected by the motor deficits in these groups.

Table 6: Comparison of Retention Day mean PET values of groups

Groups	R. Day The mean PET	Standard Deviation
Group 1 control	12,4350	7,74344
Group 2 control-tadalafil	26,1975	3,82898
Group 3 Shem	7,2850	5,18955
Group 4 SAH	54,1650	60,23287
Group 5 SAH-tadalafil	46,1471	1,96314

In order to investigate the impact of SAH on long-term memory, the effectiveness of tadalafil and the effects caused by using tadalafil on long-term memory, the average daily latencies were analyzed by one-way ANOVA ($P < 0.05$). Because the multiple comparison variances were homogeneous the Tukey test was used. Between the control and SAH groups, although significant difference was observed in the platform escape times, no statistically significant difference was found ($p = 0.142$). Between the Shem and SAH groups, significant difference was observed in the platform escape times, but likewise no statistically significant

difference was found ($p = 0.535$). SAH and SAH-tadalafil groups showed difference between the platform escape times ($P = 0.985$). However, there was no statistically significant difference.

Table 7: Comparison of Basilar Artery Diameter between Groups

Groups	Basilar Artery diameter (μm)	Standard Deviation
Group 1 control	167,000	66,10598
Group 2 control-tadalafil	175,000	36,28590
Group 3 Shem	133,000	31,14482
Group 4 SAH	77,000	27,52272
Group 5 SAH-tadalafil	120,000	27,38613

Table 8: Comparison of MDA values between Groups

Groups	MDA values (nmol/gr)	Standard Deviation
Group 1 control	125,0000	8,69599
Group 2 control-tadalafil	134,0000	9,41630
Group 3 Shem	150,6080	10,20139
Group 4 SAH	193,0620	7,15789
Group 5 SAH-tadalafil	163,8212	21,25805

For the detection of vasospasm basilar artery lumen diameters (micrometers) were analyzed by one-way ANOVA. In addition, Tukey's multiple comparison test was used. Between the control and SAH groups no statistically significant difference in the average lumen diameter was shown ($P < 0.005$). Compared the same way, no significant difference was found between the SAH and SAH-tadalafil groups mean lumen diameter. ($p < 0.005$)

To examine the values of lipid peroxidation in the brain and the hippocampus in the groups, the hippocampal MDA values were compared with one-way ANOVA. These values were considered to have homogeneous multiple comparisons variances so Tukey's test was used. Although there was a significant difference in the numerical comparison of SAH and SAH tadalafil groups it was not statistically significant. ($p = 0.095$)

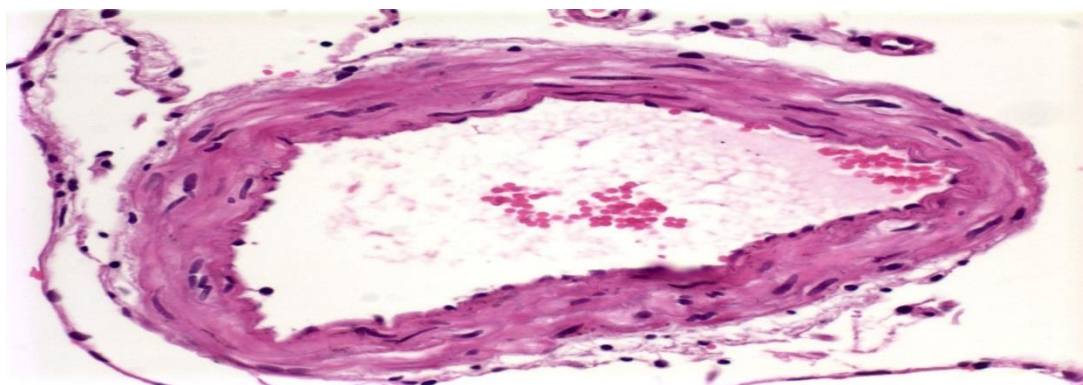


Figure 11: Tadalafil hindered the decrease in basilar artery diameter after SAH

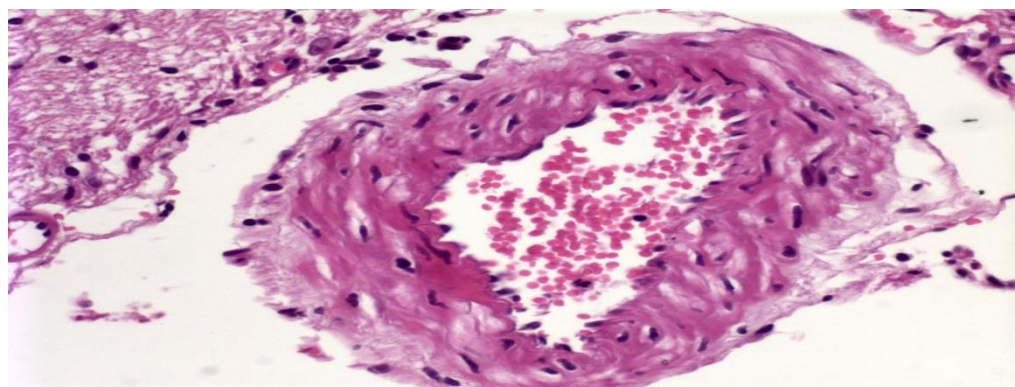


Figure 12: The decrease in basilar artery diameter after SAH

Discussion

Widely used in the literature MWM test has variants according to the size of the animal. Lerch et al.

have reported in their study that animals who were subject to MWM test showed a 3-4% increase in gray matter volume of the hippocampus in MRI scans. Güresir et al. found a significant loss of volume especially in the gray matter of the hippocampus 5 days following SAH. There is no study examining the correlation between reduction in the performance of MWM and hippocampal MRI findings after SAH. Neurocognitive changes after SAH are well described in literature. However, the mechanisms of this clinical entity are not yet elucidated. In some of the animal experiments an attempt was made to relate the neuronal damage in the hippocampus with the cortex and the cognitive changes after SAH. Takata et al. examined the cognitive functions of rats after SAH using MWM test and made MRI scans during the procedure. They found out that the endothelial dysfunction caused by SAH induced vasospasm continued even after 3 weeks. They advocated that this mechanism causing neuronal damage in the hippocampus and cortex was responsible for the cognitive dysfunction seen in the rats. (61,62,63)

In their experimental study Farkas et al. showed that even cerebral ischemia causing only neuronal dysfunction without any neuronal loss can cause hippocampal dysfunction. In a study conducted by Tariq et al. the rats with SAH showed a significant amount of decrease in LTP impulses in the readings of the CA3-CA1 fibers of the hippocampus. Interestingly, a significant neuronal loss could not be observed. Data obtained from the readings showed no loss in rate of neuronal transmission in CA3 region but neuronal dysfunction in the postsynaptic CA1 region. The pyramidal cells of the post-synaptic CA1 region have NMDA receptors responsible for LTP impulse formation and continuity. These NMDA receptors are regulated by NO and glutamate-GABA thus synaptic impulses are enhanced or inhibited respectively. In this study it was advocated that the CA1 region alone was responsible for the cognitive dysfunctions after SAH in rats. (41,63,64)

Jeon et al. studied motor-sensory deficits and cognitive dysfunctions in rats after SAH created by intra cisternal injection of autologous blood. They have seen a reduction of hippocampal functions even in rats with no significant neuronal damage and cerebral vasospasm. In accordance with previous publications, no significant decrease in prefrontal cortex function was detected in those rats. Hillis et al. emphasized that functional disorders in the prefrontal cortex seen in patients after SAH could be due to surgical and medical treatment rather than SAH itself. None of these studies measured the early cerebral blood pressure therefore

acute circulatory disorders caused by intra cisternal injection of blood or saline and the volume and pressure changes could not be assessed. Results from these studies indicate that a number of molecular mechanisms besides neuronal cell damage take place in the formation of cognitive deficits after SAH. (9,10)

There are a number of studies concerning the effectiveness of tadalafil in preventing vasospasm after SAH. Thanks to the pirazolopyrimidin ring similar to guanosine, tadalafil can specifically connect and reversibly inhibit receptors of PDE 5. In this way, by slowing down the breakdown of cGMP, it enhances the efficiency of NO. Koktekir et al. recently shown a decrease in the incidence of angiographic vasospasm after SAH using tadalafil. Narin et al. Detected a significant decrease in vasospasm after SAH in rats using tadalafil. In comparison, using 10 mg / kg of tadalafil, our study showed a significant difference between the average lumen diameters between SAH and SAH- tadalafil groups. ($P < 0.005$) (54,65)

The hippocampus which maintains and develops the learning and memory functions undergoes a continuous cascade of cortical cell proliferation and neurogenesis; during and after the development of impulses. This continuity can be hindered or slowed due to organic stress factors (ischemic trauma, hemorrhage), and psychological stress factors (depression, stress) thus stopping cell proliferation. Tadalafil has been shown to increase the proliferation of hippocampal cells. A study of Baek et al. showed that in rats separated from their mothers (the control group) the hippocampal gyrus cell proliferation rate decreased due to depression whereas 10 mg / kg dose of tadalafil cure in the tadalafil group increased the rate of cell proliferation of the hippocampal gyrus. (7)

Tadalafil increases Bcl-xL gene expression by inhibiting PDE 5 and increasing cGMP. In this way, the post-ischemic free radical damage induced DNA fragmentation and caspase-3 activation is inhibited by tadalafil and apoptosis is prevented. In our study, free radical damage -induced lipid peroxidation after SAH in rats were measured with hippocampal MDA levels. Comparing SAH and SAH tadalafil groups

there were presence of significant numerical differences. However, there was no statistically significant difference. ($P = 0.095$). There has not been an evaluation on the anti-apoptotic effect of tadalafil on the hippocampus in this study. Tadalafil also shows a strong inhibitory effect on PDE 11. PDE 11 reduces the cortical activity causing depression. Ko et al. demonstrated that short-term memory is protected with tadalafil in rats separated from their mothers with experimental post-depression ischemia. (7,8)

In our study, the MWM test was used to assess the impact of tadalafil on protecting the spatial learning and memory in rats with SAH. Tadalafil dosage is the same as in previous studies (10 mg / kg). In order to rule out motor deficits in animals in the SAH and SAH-tadalafil group the mean swimming speed of the first 5-day were used to obtain an average daily swimming speed value and this was compared with the retention day swimming speed. In our study, similar to previous studies no motor deficits in rats with SAH could be shown compared to the control group, but significant amounts cognitive impairment developed in groups with SAH. Between SAH group and tadalafil-SAH group there was a significant numerical difference in platform escape period. However, no statistically significant difference could be detected. ($P = 0.985$)

Conclusion

In this study, the role of tadalafil on prevention of vasospasm and lipid peroxidation along with preservation of cognitive functions after SAH were evaluated by means of the hippocampus. Similar to previous studies, except for the results concerning vasospasm, although numerically significant amount of the protective effect could be shown between SAH and SAH-tadalafil groups no statistically significant result could be obtained from this study. This situation has been estimated to be related to the insufficient number of subjects. Tadalafil is known to have an anti-apoptotic effect via cGMP. However, it is not included in our study. We believe that future studies on the effect of tadalafil on ischemia after SAH, free radical damage, apoptosis, and endothelial dysfunction, together with its protective effects on cognitive functions, will light the way for better understanding the cumulative effects of this molecule on this complex mechanism propagating after SAH.

References

1. Kocaeli H, Korfalı E. Anevrizmal Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonları, Temel Nöroşirürji CİLT 1: 803-814, Ankara, 2010.
2. Britz GW, Winn HR. The Natural History of Unruptured Saccular Cerebral Aneurysms. Youmans Neurological Surgery, Fifth Edition Vol. 2: 1781-1791, Philadelphia, 2004.
3. Schievink WI. Genetics of İntracranial Aneurysms Youmans Neurological Surgery, Fifth Edition Vol. 2: 1769-1779, Philadelphia, 2004.
4. Newell DW, Lam AM. Transcranial Doppler Ultrasonography. Youmans Neurological Surgery, Fifth Edition Vol. 2: 1540-1559, Philadelphia, 2004.
5. Al-Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, Homer-Vanniasinkam S, Ross SA. A Review of Delayed Ischemic Neurologic Deficit Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: historical Overview, Current Treatment, and Pathophysiology. World Neurosurg. 73(6):654-67 2010.
6. Dorsch NW. Cerebral Arterial Spasm--A Clinical Review. Br J Neurosurg. 995;9(3):403-12. 1995.
7. Baek SB, Bahn G, Moon SJ, Lee J, Kim KH, Ko IG, Kim SE, Sung YH, Kim BK, Kim TS, Kim CJ, Shin MS. The phosphodiesterase type-5 inhibitor, tadalafil, improves depressive symptoms, ameliorates memory impairment, as well as suppresses apoptosis and enhances cell proliferation in the hippocampus of maternal-separated rat pups. Neurosci Lett. 13;488(1):26-30. 2011.
8. Ko IG, Shin MS, Kim BK, Kim SE, Sung YH, Kim TS, Shin MC, Cho HJ, Kim SC, Kim SH, Kim KH, Shin DH, Kim CJ. Tadalafil improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of hippocampal neuronal cells in gerbils. Pharmacol Biochem Behav. 91(4):629-35. 2009.

9. Jeon H, Ai J, Sabri M, Tariq A, Macdonald RL. Learning deficits after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neuroscience*. 15;169(4):1805-14. 2010.
10. Hillis AE, Anderson N, Sampath P, Rigamonti D. Cognitive impairments after surgical repair of ruptured and unruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69(5):608-15. 2000.
11. Khurana V, Friedman J, et al. *Biology of Cerebral Blood Vessels and Blood Flow. Management of Cerebral Aneurysms*. PA: 139-168 Philadelphia, 2004.
12. Sato A, Trzebski A, Zhou W. Local cerebral blood flow responses in rats to hypercapnia and hypoxia in the rostral ventrolateral medulla and in the cortex. *J Auton Nerv Syst*. 41(1-2):79-86. 1992.
13. Atochin DN, Huang PL. Endothelial nitric oxide synthase transgenic models of endothelial dysfunction. *Pflugers Arch*. 460(6):965-74. 2010
14. Aihara Y, Jahromi BS, Yassari R, Nikitina E, Agbaje-Williams M, Macdonald RL. Molecular profile of vascular ion channels after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 24(1):75-83. 2004.
15. Ishiguro M, Wellman TL, Honda A, Russell SR, Tranmer BI, Wellman GC. Emergence of a R-type Ca²⁺ channel (Ca_v 2.3) contributes to cerebral artery constriction after subarachnoid hemorrhage. *Circ Res*. 96(4):419-26. 2005.
16. Link TE, Murakami K, Beem-Miller M, Tranmer BI, Wellman GC. Oxyhemoglobin-induced expression of R-type Ca²⁺ channels in cerebral arteries. *Stroke*. 39(7):2122-8. 2008.
17. Akaike T, Yoshida M, Miyamoto Y, Sato K, Kohno M, Sasamoto K, Miyazaki K, Ueda S, Maeda H. Antagonistic action of imidazolineoxyl N-oxides against endothelium-derived relaxing factor/.NO through a radical reaction. *Biochemistry*. 26;32(3):827-32.1993.
18. Shin HK, Lee JH, Kim KY, Kim CD, Lee WS, Rhim BY, Hong KW. Impairment of autoregulatory vasodilation by NAD(P)H oxidase-dependent superoxide generation during acute stage of subarachnoid hemorrhage in rat pial artery. *J Cereb Blood Flow Metab*. 22(7):869-77. 2002.
19. Shishido T, Suzuki R, Qian L, Hirakawa K. The role of superoxide anions in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 25(4):864-8. 1994.
20. Li L, Watts SW, Banas AK, Galligan JJ, Fink GD, Chen AF. NADPH oxidase-derived superoxide augments endothelin-1-induced vasoconstriction in mineralocorticoid hypertension. *Hypertension*. 42(3):316-21. 2003.
21. Koupparis AJ, Jeremy JY, Muzaffar S, Persad R, Shukla N. Sildenafil inhibits the formation of superoxide and the expression of gp47 NAD[P]H oxidase induced by the thromboxane A₂ mimetic, U46619, in corpus cavernosal smooth muscle cells. *BJU Int*. 96(3):423-7. 2005.
22. Park L, Anrather J, Zhou P, Frys K, Wang G, Iadecola C. Exogenous NADPH increases cerebral blood flow through NADPH oxidase-dependent and -independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24(10):1860-5. 2004.
23. Hoffmann J, Dimmeler S, Haendeler J. Shear stress increases the amount of S-nitrosylated molecules in endothelial cells: important role for signal transduction. *FEBS Lett*. 551(1-3):153-8. 2003.
24. Eliasson MJ, Huang Z, Ferrante RJ, Sasamata M, Molliver ME, Snyder SH, Moskowitz MA. Neuronal nitric oxide synthase activation and peroxynitrite formation in ischemic stroke linked to neural damage. *J Neurosci* 19:5910–5918. 1999.
25. Forman LJ, Liu P, Nagele RG, Yin K, Wong PY. Augmentation of nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite production during cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Neurochem Res* 23:141–148. 1998.

26. Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacol Rev* 54:271–284. 2002.
27. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 28:381–398. 2006.
28. Yang MF, Sun BL, Xia ZL, Zhu LZ, Qiu PM, Zhang SM. Alleviation of brain edema by L-arginine following experimental subarachnoid hemorrhage in a rat model. *Clin Hemorheol Microcirc* 29:437–443. 2003.
29. Estévez AG, Kamaid A, Thompson JA, Cornwell TL, Radi R, Barbeito L, Beckman JS. Cyclic guanosine 5' monophosphate (GMP) prevents expression of neuronal nitric oxide synthase and apoptosis in motor neurons deprived of trophic factors in rats. *Neurosci Lett.* 5;326(3):201-5. 2002.
30. Totterdell S. and Hayers L. Non-pyramidal hippocampal projection neurons: a light and electron microscopic study. *Journal of Neurocytology.* 16: 477-485. 1987.
31. Amaral DG and Insausti R. Hippocampal Formation. In: Paxinos D (Ed.) *The Human Nervous System* 2nd Edition. Academic Press, Inc. San Diego, California. 1990.
32. Kandel ER. Cellular Insights in to Behavior and Learning. In: “The Harvey Lectures” Vol. 73. Academic Press, Inc., New York, p.19-92. 1979.
33. Nolte J. “The Human Brain” An introduction to its functional anatomy. 2nd Edition. C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, 1988.
34. Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. *J. Physiol.* 566: 143-160. 2005
35. Costa e Silva JA. From restoration of neuroplasticity to the treatment of depression: clinical experience. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;14 Suppl 5:S511-21.
36. Ganong WF, *Tıbbi Fizyoloji Turckce* 17. Baskı. Çeviri: Turk Fizyolojik Bilimler Derneği. Barış Kitabevi. 1996
37. Gasparini L, Govoni S, Battaini F, A Review on the Neurobiological Basis of Memory. *Arch. Geriatr.* 6: 225-234. 1998
38. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, Santi S, Riccio M, Thoenen H, Canossa M. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101:15788-15792. 2004
39. Lauri SE, Palmer M, Segerstrale M, Vesikansa A, Taira T, Collingridge GL. Presynaptic mechanisms involved in the expression of STP and LTP at CA1 synapses in the hippocampus. *Neuropharmacology.* 52: 1-11. 2007
40. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, *Temel Histoloji.* Ed. Aytekin Y. 8. Baskı, Barış Kitapçılık, İstanbul. p. 152-165. 1998
41. Tariq A, Ai J, Chen G, Sabri M, Jeon H, Shang X, Macdonald RL. Loss of long-term potentiation in the hippocampus after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neuroscience* 20;165(2):418-26. 2010
42. Mori K, Yoshioka M, Suda N, Togashi H, Matsumoto M, Ueno K, Saito H. An incomplete cerebral ischemia produced a delayed dysfunction in the rat hippocampal system. *Brain Res.* 8;795(1-2):221-6. 1998
43. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 7;361(6407):31-9. 1993

44. Belichenko PV, Kleschevnikov AM, Salehi A, Epstein CJ, Mobley WC. Synaptic and cognitive abnormalities in mouse models of Down syndrome: exploring genotype-phenotype relationships. *J Comp Neurol.* 1;504(4):329-45. 2007
45. Schwarzbach E, Bonislawski DP, Xiong G, Cohen AS. Mechanisms underlying the inability to induce area CA1 LTP in the mouse after traumatic brain injury. *Hippocampus.* 16(6):541-50. 2006
46. Siarey RJ, Stoll J, Rapoport SI, Galdzicki Z. Altered long-term potentiation in the young and old Ts65Dn mouse, a model for Down Syndrome. *Neuropharmacology.* 36(11-12):1549-54. 1997
47. Gasparova Z, Jariabka P, Stolc S. Effect of transient ischemia on long-term potentiation of synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Neuro Endocrinol Lett.* 29(5):702-5. 2008
48. Miyazaki S, Katayama Y, Furuichi M, Kinoshita K, Kawamata T, Tsubokawa T. Impairment of hippocampal long-term potentiation following transient cerebral ischaemia in rat: effects of bifemelane, a potent inhibitor of ischaemia-induced acetylcholine release. *Neurol Res.* 15(4):249-52. 1993.
49. Miyamoto O, Nakamura T, Yamagami S, Negi T, Tokuda M, Matsui H, Itano T. Depression of long term potentiation in gerbil hippocampus following postischemic hypothermia. *Brain Res.* 4;873(1):168-72. 2000.
50. Takagi K, Tsuchiya Y, Okinaga K, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Natural hypothermia immediately after transient global cerebral ischemia induced by spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 98(1):50-6. 2003
51. Quintana P, Alberi S, Hakkoum D, Muller D. Glutamate receptor changes associated with transient anoxia/hypoglycaemia in hippocampal slice cultures. *Eur J Neurosci.* 23(4):975-83. 2006
52. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji. 10. baskı Bolum 63 2002.
53. Kirchner L, Weitzdoerfer R, Hoeger H, Url A, Schmidt P, Engelmann M, Villar SR, Fountoulakis M, Lubec G. Impaired cognitive performance in neuronal nitric oxide synthase knockout mice is associated with hippocampal protein derangements. *Nitric Oxide.* 11(4):316-30. 2004.
54. Koktekir E, Erdem Y, Akif Bayar M, Gokcek C, Karatay M, Kilic C. A new approach to the treatment of cerebral vasospasm: the angiographic effects of tadalafil on experimental vasospasm. *Acta Neurochir (Wien).* 152(3):463-9. 2010.
55. Baek SB, Bahn G, Moon SJ, Lee J, Kim KH, Ko IG, Kim SE, Sung YH, Kim BK, Kim TS, Kim CJ, Shin MS. The phosphodiesterase type-5 inhibitor, tadalafil, improves depressive symptoms, ameliorates memory impairment, as well as suppresses apoptosis and enhances cell proliferation in the hippocampus of maternal-separated rat pups. *Neurosci Lett.* 13;488(1):26-30. 2011.
56. Mostafa T, Rashed LA, Kotb K. Testosterone and chronic sildenafil/tadalafil anti-apoptotic role in aged diabetic rats. *Int J Impot Res.* 22(4):255-61. 2010.
57. Ko IG, Shin MS, Kim BK, Kim SE, Sung YH, Kim TS, Shin MC, Cho HJ, Kim SC, Kim SH, Kim KH, Shin DH, Kim CJ. Tadalafil improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of hippocampal neuronal cells in gerbils. *Pharmacol Biochem Behav.* 91(4):629-35. 2009.
58. Koupparis AJ, Jeremy JY, Muzaffar S, Persad R, Shukla N. Sildenafil inhibits the formation of superoxide and the expression of gp47 NAD[P]H oxidase induced by the thromboxane A2 mimetic, U46619, in corpus cavernosal smooth muscle cells. *BJU Int.* 96(3):423-7. 2005.
59. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. *Int J Impot Res.* 16 Suppl 1:S11-4. 2004.

60. Wong ML, Whelan F, Deloukas P, Whittaker P, Delgado M, Cantor RM, McCann SM, Licinio J. Phosphodiesterase genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant treatment response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10;103(41):15124-9. 2006.
61. Lerch JP, Yiu AP, Martinez-Canabal A, Pekar T, Bohbot VD, Frankland PW, Henkelman RM, Josselyn SA, Sled JG. Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *Neuroimage.* 1;54(3):2086-95. 2011.
62. Güresir E, Raabe A, Jaiimsin A, Dias S, Raab P, Seifert V, Vatter H. Histological evidence of delayed ischemic brain tissue damage in the rat double-hemorrhage model. *J Neurol Sci.* 15;293(1-2):18-22. 2010.
63. Takata K, Sheng H, Borel CO, Laskowitz DT, Warner DS, Lombard FW. Long-term cognitive dysfunction following experimental subarachnoid hemorrhage: new perspectives. *Exp Neurol.* 213(2):336-44. 2008.
64. Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 64(6):575-611. 2001.
65. Narin F, Bilginer B, Isikay AI, Onal MB, Soylemezoglu F, Akalan N. The effect of phosphodiesterase inhibitor tadalafil on vasospasm following subarachnoid hemorrhage in an experimental rabbit model. *Acta Neurochir Suppl.* 110(Pt2):13-6. 2011.

Presentation ID/Sunum No= 416

Oral Presentation / Sözlü Sunum

COVID-19 Pandemisi Sırasında Canlı Donör Böbrek Nakli: Tek Merkez Deneyimi

Asst. Prof. Dr. Necattin Fırat¹, Dr. Emrah Akın², Assoc. Prof. Dr. Hamad Dheir³, Prof. Dr. Fehmi Çelebi¹, Dr. Enes Sarıgedik⁴, Exp. Dr. Merve Yiğit², Prof. Dr. Fatih Altıntoprak⁵

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

²Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı

⁴Düzce Üniversitesi Çocuk ve Genç Ergen Psikiyatri Anabilim Dalı

⁵Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Böbrek nakil, cerrahisi ve postoperatif dönemde uygulanan immünoşüpresyon tedavisi ile birlikte değerlendirildiğinde karmaşık ve yakın takip gerektiren bir uygulamadır. COVID-19 pandemisi nedeniyle global düzeyde pek çok merkezde böbrek nakli ya durdurulmuş ya da seçilmiş hasta gruplarında yapılmak üzere kısıtlamaya gidilmiştir. Çalışmanın amacı pandemi sürecinde yapılan böbrek nakil operasyonlarını, hastaların operasyon öncesi hazırlık, operasyon sonrası takip süreçlerini ve uyguladığımız tedavi yaklaşımlarını sunmaktır. Yöntem: Pandemi süresince gerçekleştirilen böbrek transplantasyonu operasyonları retrospektif olarak değerlendirildi. Alıcı ve vericilerin demografik özellikleri, greft fonksiyon testleri, COVID-19 PCR sonuçları, HLA uyumları, sıcak-soğuk iskemi süreleri ve nakil sonrası görülen komplikasyonları kaydedildi. İndüksiyon tedavisi olarak hastalar antitimusit globülin (ATG) uygulanan Grup 1 ve Basiliximab uygulananlar Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar preoperatif ve postoperatif 1. Gün 7. Gün ve 1. Ay serum kreatinin düzeyleri, ATG kümülatif düzeyi, HLA uyumları açısından değerlendirildi. Bulgular: Merkezimizde Mart 2020 Kasım 2020 tarihleri arasında 22 böbrek nakli operasyonu gerçekleştirildi. 21 hastaya canlı vericili böbrek nakli uygulandı. Hastaların 7'si kadın 14'ü erkekti. Hastaların ortalama yaşı 41,95±15,11 yıl ve vücut kitle indeksi 26,37±5,04 kg/m² idi. İndüksiyon tedavisi olarak hastaların 7'sine ATG, 13'üne basiliximab uygulandı. Tam uyum olan bir hastaya indüksiyon tedavisi uygulanmadı. Erken dönemde akut rejeksiyon veya herhangi bir nedenle greft disfonksiyonu açısından istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ameliyat sonrası 6 aylık dönem içerisinde 3 hastada COVID-19 enfeksiyonu gelişti. Sonuç: Pandemi döneminde bulaş sıklığının azaldığı dönemlerde yakın takip ve sıkı izolasyon tedbirleri altında deneyimli merkezlerde böbrek nakli operasyonları düşük yoğunlukta yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, kronik böbrek yetmezliği, laparoskopik donör nefrektomi, COVID-19, indüksiyon tedavisi

Living Donor Kidney Transplantation During The COVID-19 Pandemic: A Single Center Experience

Abstract

Objective: When evaluated together with the kidney transplantation surgery and immunosuppression therapy applied in the postoperative period, it is a complex procedure, and requires close follow-up. Due to the COVID-19 pandemic, kidney transplantation operations were either stopped or restricted to be performed in selected patient groups in many centers globally. The study is aimed to present the renal transplantation operations that performed during the pandemic process, the pre-operative preparation of the patients, the post-operative follow-up processes, and applied treatment approaches. **Method :** Renal transplantation operations which are performed during the pandemic were evaluated retrospectively. The demographic characteristics of the recipients and donors, graft function tests, COVID-19 PCR results, HLA matches, hot-cold ischemia times and post-transplantation complications were recorded. As induction therapy, the patients were divided into two groups as Group 1 with antithymuside globulin (ATG), and Group 2 with Basiliximab. The groups were evaluated in terms of preoperative and postoperative day 1, day 7, and 1st month serum creatinine levels, ATG cumulative level and HLA compatibility. **Results:** Twenty-two kidney transplantations were performed in our center between March 2020 and November 2020. Living donor kidney transplantation was performed in 21 patients. There were 7 female and 14 were male patients. The mean age of the patients was 41.95 ± 15.11 years and the body mass index was 26.37 ± 5.04 kg / m². As induction therapy, ATG was applied to 7 patients and basiliximab to 13 patients. Induction therapy was not applied to one patient with full compliance. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of early acute rejection or graft dysfunction for any reason ($p > 0.05$). COVID-19 infection developed in 3 patients within a 6-month postoperative period. **Conclusion:** During the pandemic period when the frequency of transmission is decreasing kidney transplantation operations can be performed at low intensity in experienced centers under close follow-up and strict isolation measures during periods

Keywords: Kidney transplantation, chronic renal disease, laparoscopic donor nephrectomy, COVID-19, induction therapy

GİRİŞ

Böbrek nakli (BN), son dönem böbrek hastalığı durumunda seçilebilecek en iyi renal replasman tedavi yöntemidir ve başarılı bir BN, hastanın sağ kalımı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde arttırmaktadır¹. Ancak bu hastalar ömür boyu immunsupresif ilaç kullanmakta ve enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelmektedir. İmmünsüpresyon olarak, böbrek alıcılarına nakil sırasında indüksiyon tedavisi (antitimosit globülin (ATG), basiliximab veya alemtuzumab) ve ardından prednizon, kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin) veya mTOR inhibitörü (sirolimus veya everolimus) ve antimetabolitten (mikofenolat mofetil, azatioprin) oluşan bir idame immünosupresif tedavi uygulanır². Uzun süreli immünosupresyon, artmış enfeksiyon komplikasyonları riski ile ilişkilidir ve transplant alıcıları özellikle solunumsal RNA virüslerinden kaynaklanan enfeksiyonlara daha duyarlıdır.³

Solunumsal RNA virüsü olan koronavirüs, 2019 yılının sonunda Çin'in Wuhan kentinde ciddi akut solunum yetmezliği yapan salgına neden oldu⁴. Hızla ilerleyen salgın 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edildi⁴. Hastalığın yaygın semptomları arasında ateş yüksekliği, öksürük, nefes darlığı ve miyalji yer alırken halsizlik, baş ağrısı, koku ve tat duyu kaybı, ishal ve baş dönmesi gibi semptomlar da bildirildi⁵. Enfeksiyon, sıklıkla semptomatik hastalar tarafından öksürme ve hapşırma sırasında üretilen büyük damlacıklar yoluyla bulaşıyordu, ancak semptomsuz kişilerden veya semptomların başlamasından önce de bulaş görülebiliyordu⁶. Hastalığa bağlı ölüm oranlarının ileri yaş, erkek cinsiyeti, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalıkları, hipertansiyon ve kanser gibi komorbid durumlar varlığında çok daha yükseldiği bildirilmiştir⁷. Benzer şekilde böbrek alıcılarında da genel popülasyona göre daha yüksek ölüm oranı olduğu bildirildi⁸. Ülkemizde ilk pandemi vakaları Mart 2020'de görüldü. Nisan 2020 itibarı ile ülke genelinde sağlık sistemi ile ilgi olarak planlı operasyonlar durduruldu ve bazı hastaneler COVID hastalarına bakmak üzere yeniden tasarlandı.

Hastalığın kontrol altına alınmasıyla birlikte haziran ayı sonunda pandemiye karşı koruyucu önlemler alınarak elektif cerrahi operasyonlar ile birlikte böbrek nakil operasyonları da başladı. Hasta sayılarının artmaya başlamasıyla birlikte kasım ayında nakil operasyonları tekrar durduruldu.

Bu çalışmanın amacı, pandemi sürecinde yapılan böbrek nakil operasyonlarını, hastaların operasyon öncesi hazırlık, operasyon sonrası takip süreçlerini ve uygulanan tedavi protokollerini sunmaktır.

MATERYAL ve METOD

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Böbrek Nakil Merkezinde COVID-19 pandemisi döneminde Mart 2020- Eylül 2020 tarihleri arasında yapılan böbrek nakli operasyonları sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmanın etik onamı Sakarya Üniversitesi Etik kurulundan alınmıştır (Tarih: 15/12/2020, karar no:641). Merkezimizde, bu süre içerisinde özellikle preemtif hastaların nakil operasyonlarına öncelik verildi ve sıkı izolasyon tedbirleri alınarak biri kadavradan nakil olmak üzere 22 böbrek nakli operasyonu gerçekleştirildi. Tüm hastalar nakil öncesi böbrek nakil konseyinde değerlendirildi. Nakil planlanmadan önce alıcı ve verici şüpheli temas yönünden sorgulandı. Hastalara nakil süreci anlatıldı ve pandemi nedeniyle izolasyon kurallarına uymaları gerektiği söylendi. Hasta onamları, pandemi ile ilgili riskler de belirtilerek alındı. Planlanan nakilden bir hafta önce alıcı, verici ve refakatçiye PCR testi yapıldı. PCR testinin negatif gelmesi üzerine alıcı, verici hastanede, refakatçi ise evinde izolasyona tabi tutuldu. Ameliyattan bir gün önce kontrol PCR testinin negatif olmasıyla birlikte nakil operasyonu gerçekleştirildi. Hastaları tedavi eden hastane personeli de izolasyon kurallarına dikkat ederek tedavileri gerçekleştirdi.

Tüm verici ameliyatları laparoskopik olarak gerçekleştirildi. Böbrek iliak alana retroperitoneal olarak yerleştirildi. Renal arter ile eksternal iliak arter arasında ve renal ven ile eksternal iliak ven arasında uç-yan anastomozlar yapıldı. Üreter anastomozu mesaneye (linh-gregegear ureteroneosistostomi) yapıldı.

Böbrek alıcılarına nakil sırasında induksiyon tedavisi ve ardından prednizon, kalsinörin inhibitörü ve antimetabolitten oluşan bir idame immünosupresif tedavi uygulandı. Hasta bazlı olmakla beraber alıcı ve verici arasında 3 ve daha az HLA uyumsuzluğu olduğunda basiliksimab (aktive T lenfosit yüzeyindeki interlökin 2 reseptör blokörü) 0. ve 4. gün 20 mg intravenöz olarak uygulandı. 3 veya daha fazla HLA uyumsuzluğu olduğunda ATG intravenöz olarak uygulandı. Tüm hastalara antibiyotik profilaksisi için operasyondan bir saat önce 1 gr flk sefazolin sodyum intravenöz olarak uygulandı. Böbrek alıcı ve vericilerin tüm demografik özellikleri ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastaların diyaliz süreleri, primer hastalığı ve komorbid hastalık varlığı, akut dönem cerrahi ve klinik komplikasyonları, hastaneye yatış süreleri, greft fonksiyonları, kalsinörin inhibitörü ilaçların kandaki seviyeleri, anastomoz yapılan renal arter ve ven sayısı, sıcak iskemisi ve soğuk iskemisi süreleri kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 26 paket programı kullanılarak sosyo demografik ve klinik verilerin ve tanımlayıcı istatistiklerin sıklığı sayı, dağılım ve yüzdeler olarak hesaplandı. Vaka ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlılığın tespitinde normal dağılım gösteren sürekli değişkenler bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann Witney U testiyle ile karşılaştırılmıştır. %95 (p<0.05) anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Merkezimizde biri kadavra nakil olmak üzere 22 hastaya böbrek nakli yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 42,81±15,35 yıl idi. Hastaların %66,6'sı erkek, %33,3'ü kadın idi. Böbrek yetmezliğinin primer nedeni ve hastaların diyaliz durumu tablo-1 de verilmiştir. Hastalarımızın hiçbiri daha önce COVID-19 tanısı almamıştı ve nakil sonrası 1 aylık süre içerisinde hiçbir hastamızda COVID-19 enfeksiyonu gelişmedi. Komorbidite olarak 9 (%40,9) hastamızda hipertansiyon, 5 (%22,7) hastamızda diyabet vardı. 5 (%22,7) hastaya çift renal arter anastomozu yapıldı.

21 (%95,5) hastamıza canlı vericili böbrek nakli yapıldı. Hastaların demografik verileri, sıcak iskemi ve soğuk iskemi süreleri, diyaliz alan ve preemtif hasta sayıları tablo-2 de verilmiştir.

Bir hastamızda tam uyum olduğu için indüksiyon tedavisi uygulanmadı. İndüksiyon tedavisi olarak hastaların immünolojik risklerine göre basiliksimab veya ATG uygulandı. Canlı donör nakil yapılan 20 hastanın HLA uyumu, kümülatif ATG dozu, nakil öncesi ve sonrası serum kreatinin değerleri tablo-3 de verilmiştir.

Bir hastamızda tacrolimusa bağlı rabdomiyoliz gelişmesi üzerine idame tedavi olarak mTOR inhibitörüne geçildi. Bu hasta 38 yaşında erkek hasta idi ve postoperatif üçüncü ayda COVID-19 enfeksiyonuna yakalandı. Böbrek alıcısı olan 41 yaşında ve 56 yaşında iki hastamızda ve böbrek vericisi olan 67 yaşında bir hastamızda COVID-19 enfeksiyonu gelişti. COVID-19 enfeksiyonu gelişen böbrek alıcılarında uygulanan immünsüpresif tedavide ilaçların doz azaltılmasına gidildi. Hiçbir hastamızda immünsüpresif ilaçlarda uygulanan doz azaltımına bağlı klinik olarak gözlemlenen akut rejeksiyon oluşmadı.

Nakil ekibimizden bir nefrolog, iki cerrah, 3 ameliyathane hemşiresi ve 2 anestezi uzmanının ikinci pik yaptığı kasım ayından sonra korona virüs hastalığına yakalandı ve 14 günlük istirahatten sonra çalışmaya başladılar.

Tartışma

Çalışmamız, pandemi sırasında uygun hasta popülasyonunda canlıdan böbrek nakli operasyonlarının özel önlemler eşliğinde güvenle yapılabileceğini gösterdi. Hastaların hiçbirinde operasyon öncesi ve operasyon sonrası ilk otuz günlük süre içerisinde COVID-19 ile ilgili sorun yaşanmadı. Nakil güvenliğini sağlamak için COVID-19 yayılma alanlarında verici ve alıcı taraması gereklidir. Mart 2020'nin sonlarında, ABD'deki birçok nakil merkezi canlı donör böbrek naklini tamamen askıya aldığını ve kadavra böbrek nakli için kısıtlamalar uyguladığını bildirdi⁹. Benzer şekilde Pandemi sırasında böbrek nakli alıcıları için artan risk nedeniyle istisnai durumlar dışında nakil programlarının ertelenmesi tavsiye edilmiştir¹⁰. Biz de merkezimizdeki nakil ameliyatlarını, COVID-19 enfekte hasta sayısında belirgin azalmanın olduğu Haziran 2020 sonuna kadar durdurma kararı aldık. Nakil operasyonları başladığında hastalar titizlikle değerlendirildi ve hastalara yapılan PCR testi yanlış negatiflik ihtimali nedeniyle operasyondan bir gün önce tekrar edildi¹¹. Torax BT semptomatik hastalara önerildiği için çektilmedi¹².

Pandemi nedeniyle kadaverik ve canlı nakil programı aksayınca üremik hastalar diyaliz programına devam etmek zorunda kalmaktadır. COVID-19 salgını, etkili antiviral ilaçlar ve aşılar geliştirilinceye kadar küresel halk sağlığı ve transplantasyon programlarını tehdit etmeye devam edecektir. Bu durum üremik hastalarda morbidite ve mortalite oranların artmasına neden olacaktır.

Solid organ nakil merkezlerindeki nakil aktivitesi azaltma gerekçeleri risk toleransına, yerel COVID-19 aktivitesinin derecesine ve tıbbi kaynak kapasitesine dayanmalıdır¹³. Genel olarak, DSÖ tarafından tanımlanan algoritmalarına göre, önlem alınarak nakil işlemleri yapılabilir. Bununla birlikte, toplumda bulaşmanın (çok sayıda izlenemeyen vaka) arttığı bölgelerde, hastalar ve sağlık hizmetleri arasında artan enfeksiyon riski olması ve asemptomatik bireyleri belirlenememesi nedeniyle nakil için geçici kademeli bir askıya alma önerilmektedir¹⁴.

Koronavirüs enfeksiyonunun neden olduğu aşırı sitokin salınımı, ARDS veya ekstrapulmoner çoklu organ yetmezliğine yol açarak enfeksiyonun alevlenmesinden sorumludur ve bu mortalitede önemli bir faktör olarak görülür¹⁵. Ayrıca COVID-19 hastalarının yüksek bir lenfopeni prevalansına sahip olduğu gösterilmiştir¹⁶. Nakilli hastalarda verilen immünsüpresif tedavinin, aşırı sitokin salınımının etkilerini azaltabileceği böylece morbidite ve mortalitenin düşebileceği ileri sürülmüştür^{17,18}. Ancak böbrek alıcılarında mortalite oranlarının normal popülasyona göre çok daha yüksek olduğu görülmüş ve bunun temel sebebi olarak immünsüpresyona bağlı lenfopeni sorumlu tutulduğu gibi¹⁹ bu hastalarda sıklıkla birlikte görülen diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler de sorumlu tutulmuştur^{20,21}. Hastalarımızın hiçbirinde immünsüpresyona bağlı lenfopeni gelişmedi fakat bazı hastalarımızda tansiyon ve şeker hastalığı gibi ek hastalıklar vardı.

Böbrek alıcıların indüksiyon tedavisinde ATG ve basiliksimab yaygın olarak kullanılmaktadır²². Basiliksimab, IL-2'nin aracılık ettiği T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu etkili bir şekilde inhibe edebilen interlökin-2 reseptörü (IL2R) için monoklonal bir antikordur. ATG, T hücrelerinde çok sayıda yüzey antijenini hedefleyerek T hücrelerinin daha etkili tüketilmesine ve NK hücreleri ve B hücreleri üzerinde ek etkilere izin verir²³. Böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyon gelişmesi açısından düşük doz ATG ile indüksiyonun, basiliksimabdan daha iyi bir seçenek olabileceği belirtilmiştir²⁴, ancak farklı bir çalışmada iki grup arasında akut rejeksiyon atakların önleme açısından bir farklılık olmadığı bildirilmiştir²⁵. Merkezimizde pandemi süresince düşük immunolojik riskli hastalarda indüksiyon tedavisi olarak basiliksimab kullanılmıştır. Pandemi öncesinde bu hastalara düşük doz ATG tedavisi uygulamaktaydık. Kısa süreli sonuçlarımızda her iki grup arasında anlamlı fark yoktur.

Hem COVID-19 hakkında farkındalığı yaymak için çevrimiçi eğitim hem de çevrimiçi takip, solid organ transplant hastalarında enfeksiyon riskini en aza indirebilir. Çalışmamızda, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, böbrek nakilli hastalarda COVID-19 enfeksiyon riski daha yüksek bulunmadı. Bu hastalarda kullanılan farklı immünsüpresif yaklaşımlar fırsatçı enfeksiyon ve akut rejeksiyon atakları bakımından herhangi bir risk oluşturmamış.

Çalışmanın kısıtlayıcı yönleri hasta volümünün düşüklüğü ve takip süresinin kısa olmasıdır. Ayrıca çalışmamız sadece düşük immünolojik riske sahip hasta grubu içeriyordu.

Sonuç

Nakil olan hastalar, pandemi döneminde temizlik ve izolasyon kurallarına daha fazla dikkat ediyor olabilmemesine rağmen enfeksiyonun yayılma hızı ve mortalitesi göz önüne alındığında, iyi sonuçlarına rağmen nakil operasyonlarının belli zamanlarda durdurulması gerekli olabilir. Genel olarak, canlıdan böbrek nakli COVID-19'un olumsuz etkisinden korumak için çok daha fazla çalışmaya ve spesifik klinik kılavuzlara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 15/12/2020, karar no:641) tarafından onaylandı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve / veya yayınlanması ile ilgili olarak potansiyel çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – N.F., H.D.; Denetleme – F.Ç., F.A.; Malzemeler – N.F., H.D.,E.A, F.A.; Veri toplanması ve işleme – N.F., M.Y.; Analiz ve yorum – N.F.,E.S.; Yazıyı yazan – N.F.,E.A.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Teşekkür: Doç.Dr.Fikret Halis ve organ nakli nakli koordinatörü Gülercan Şenel'e, daha önce yayınlanmamış çalışmayla ilgili ek verileri sağladıkları için teşekkür ediyoruz.

Ethics Committee Approval: Our study was approved by the Sakarya University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Date: 15/12/2020, decision no: 641).

Conflict of Interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Author Contributions: Concept - N.F., H.D.; Supervision - F.Ç.,F.A.; Materials - – N.F.,H.D.,E.A,F.A.; Data Collection and Processing - N.F., M.Y.; Analysis and Interpretation - N.F.,E.S.; Writing - N.F.,E.A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Acknowledge: We thank Doç.Dr.Fikret Halis and transplant organ transplant coordinator Gülercan Şenel for providing us the additional data relating to his trial that were not previously published

Kaynakça

1. Firat N, Dheir H, Akin E, et al. Canlı Donörden Böbrek Nakli: İlk Deneyimlerimiz. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;5(2):356-363. doi:10.26453/otjhs.705092
2. Scherer MN, Banas B, Mantouvalou K, et al. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(5):511-523. doi:10.1007/s00423-007-0188-z
3. Manuel O, Estabrook M. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9). doi:10.1111/ctr.13511
4. Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians. *JAMA*. 2020;323(11):1039-1040. doi:10.1001/jama.2020.1490
5. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. *Infection*. Published online April 28, 2020:1-9. doi:10.1007/s15010-020-01432-5
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-971. doi:10.1056/NEJMc2001468
7. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97(6):1083-1088. doi:10.1016/j.kint.2020.04.002
8. Kataria A, Yakubu I, Winstead R, Gowda M, Gupta G. COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and the Impact on Kidney Transplant Practice. *Transplant Direct*. 2020;6(8). doi:10.1097/TXD.0000000000001031
9. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA, et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1809-1818. doi:10.1111/ajt.15915
10. Coates PT, Wong G, Druke T, Rovin B, Ronco P. Early experience with COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2020;97(6):1074-1075. doi:10.1016/j.kint.2020.04.001
11. West CP, Montori VM, Sampathkumar P. COVID-19 Testing. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1127-1129. doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.004
12. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. Published online February 26, 2020. doi:10.1148/radiol.2020200642
13. Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1773-1779. doi:10.1111/ajt.15876
14. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports. Accessed March 8, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
16. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Published online February 28, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
17. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 and Organ Transplantation. *Int J Organ Transplant Med*. 2020;11(2):93.
18. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2475-2477. doi:10.1056/NEJMc2011117
19. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020;97(6):1076-1082. doi:10.1016/j.kint.2020.03.018

20. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374. doi:10.1056/NEJMc2010419
21. Imam A, Abukhalaf SA, Imam R, Abu-Gazala S, Merhav H, Khalailah A. Kidney Transplantation in the Times of COVID-19 - A Literature Review. *Ann Transplant*. 2020;25:e925755. doi:10.12659/AOT.925755
22. Bouvy AP, Klepper M, Kho MML, et al. The impact of induction therapy on the homeostasis and function of regulatory T cells in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1587-1597. doi:10.1093/ndt/gfu079
23. Huang H-F, Zhou J-Y, Xie W-Q, Wu J-Y, Deng H, Chen J-H. Basiliximab versus rabbit antithymocyte globulin as induction therapy for living-related renal transplantation: a single-center experience. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(8):1363-1370. doi:10.1007/s11255-016-1307-y
24. Patel HV, Kute VB, Vanikar AV, et al. Low-dose rabbit anti-thymoglobulin versus basiliximab for induction therapy in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(4):819-822. doi:10.4103/1319-2442.135057
25. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(3):684-693. doi:10.1007/s10157-017-1480-z

Tablo-1: Nakil yapılan hastaların demografik özellikleri, diyaliz durumu ve primer hastalık oranları

	Özellik	Sonuç
	Yaş (yıl)*	42,81±15,35
Cinsiyet n, %	Erkek	15 (%68,2)
	Kadın	7 (%31,8)
Diyaliz durumu n, %	Preemtif	16 (%72,7)
	Hemodiyaliz	6 (%27,3)
	Diyaliz süresi (ay, ortanca)	6 (6-120) *
Primer Hastalık n, %	Diabetes mellitus	5 (%22,7)
	Hipertansiyon	8 (%36,4)
	Glomerulonefrit	2 (%9,1)
	VUR	2 (%9,1)
	Polikistik Böbrek Hastalığı	2 (%9,1)
	Taş	1 (%4,5)
	İdiyopatik	2 (%9,1)
Nakil şekli n, %	Kadavra	1 (%4,5)
	Canlı	21 (%95,5)

* Ortalama ±Standart sapma

Tablo-2: Canlı donör nakillerde alıcı ve vericilerin cinsiyete göre dağılım özellikleri

	Kadın(mean±SD)	Erkek(mean±SD)	Toplam	P	
Böbrek Verici	Sayı (n)	8	13	21	
	Yaş (yıl)*	44,0±13,12	44,85±12,75	44,52±12,57	0,885
	VKİ (kg/m ²) *	28,37±5,94	27,8±3,7	28,01±4,54	0,784
	Nakil sonrası ilk 6 ayda covid-19 yakalanan hasta sayısı	0	1	1	
Böbrek alıcı	Sayı (n)	7	14	21	
	Yaş (yıl)*	45,71±14,27	40,07±15,78	41,95±15,11	0,436
	Vki (kg/m ²) *	27,43±6,47	25,85±4,35	26,37±5,04	0,513
	Preemtif/diyaliz (n)	5/2	11/3	16/5	0,717
	Sıcak iskemi süresi (saniye)*	179,14±54,87	153,0±40,26	161,71±46,0	0,228
	Soğuk iskemi süresi (dakika)*	71,71±13,35	75,71±13,80	74,38±13,46	0,535
	Nakil sonrası ilk 6 ayda covid-19 yakalanan hasta sayısı	0	3	3	

*Ortalama ±Standart sapma, Mann Witney U

Tablo-3: Canlı donör nakillerde indüksiyon tedavisinin karşılaştırılması

	ATG	Basiliximab	P
CİNSİYET(E/K) (n)	6/1	7/6	0,136
ATG Kümülatif Doz (mg)*	400(400-700)	-	
HLA-uyumu * (missmatch)	3(3-6)	3(0-5)	0,028
HLA-uyumu* (Haplotip)	1(0-1)	1(0-2)	0,049
Nakil öncesi serum kreatinin (mg/dl) **	7,24±1,69	6,23±1,77	0,258
Nakil sonrası 7. gün serum kreatinin (mg/dl) **	1,30±0.72	1,25±0.38	0,833
Nakil sonrası 1. Ay serum kreatinin(mg/dl) **	1,33±0.40	1,20±0,31	0,428
Nakil sonrası 3. ay serum kreatinin (mg/dl) **	1,26±0,31	1,25±0,29	0,870
Nakil sonrası ilk 6 ayda covid-19 yakalanan hasta sayısı	2	1	

ATG (antitimosit globulin) * Median (min-max) ** Ortalama ±Standart sapma Mann Witney U

Presentation ID/Sunum No= 418

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Polikistik Over Sendromu Tanısında Anti-Mülleryan Hormon Değerlerinin Etkinliği

Türkan GÜRSU¹

¹SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

Özet

Amaç: Polikistik over sendromu (PCOS) tanısı için; oligoamenore, hiperandrojenemi ve polikistik over morfolojisi kriterlerinden ikisinin bulunması gerekmektedir. Bu kriterlere Anti-mülleryan hormon (AMH) henüz dahil edilmemiş olmakla beraber son zamanlarda çeşitli yayınlarda değişik kitlerde farklı cut-off değerleri PCOS tanısı için önerilmiştir. Biz bu çalışmamızda PCOS olan ve olmayanlar arasında AMH değeri açısından bir fark olup olmadığını araştırdık. Metod: Bir yıl içinde üniversite hastanesinin jinekoloji polikliniğe başvuran ve AMH bakılmış olan 18 ile 37 yaş arasındaki 214 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledik. Hasta yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), FSH, LH, E2, TSH, PRL, DHEAS, FAI, AKŞ, Açlık insülini, antral folikül sayısı ve/veya ultrasonda over volüm bilgileri kayıt edildi. Sonuçlar: 18-37 yaş arasında olan 214 hastadan tüm bilgilerine ulaşılabilen 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $29,33 \pm 2,14$ (18-36), VKİ $24,15 \pm 2,71$ (18-36) kg/m^2 , AMH değerleri ortalaması $3,77 \pm 1,98$ ng/ml (0,01-26) olarak hesaplandı. Hastaların Rotterdam kriterlerine göre 74'ünde PCOS mevcuttu. 52 hasta kontrol grubuydu, 37'sine (%71,1) infertilite sebebi ile, 13'üne (%23,2) hastanın kendi isteği üzerine ve 6'sına (%10,7) endometriozis sebebi ile AMH bakılmış olduğu görüldü. PCOS olan ve olmayanların verileri karşılaştırıldı. AMH, LH, FSH/LH, DHEA-S, HOMA-IR, AFC açısından anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). PCOS ile kontrol grubunu ayırt edebilecek en iyi AMH sınır değerinin ortaya çıkarılması için ROC analizi yapıldı. AMH $\geq 5,03$ alındığında PCOS tanısı koymada %82,6 sensitivite ve %80,4 spesifisite bulundu (AUC=0,799, $p=0,000$, %95 CI 0,727-0,87). Yorum: Biz bu çalışmamızda AMH bakılan hastaları Rotterdam kriterlerine göre PCOS olup olmadıklarının tek bir laboratuvar değeri ile tanı konabilmesi için yaptığımız incelemede AMH için 5,03'ün üzerinde olmasının değerli bir bulgu olduğu yorumuna vardık.

Anahtar kelimeler: PCOS, AMH, polikistik over morfolojisi, Rotterdam kriterleri

Effect of Anti-Mullerian Hormone levels in PCOS diagnosis

Abstract

Purpose: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) diagnosis requires at least two of these three criteria oligoamenorrhea, hyperandrogenemia and polycystic ovarian morphology. Anti-mullerian hormone (AMH) is not included in routine criteria but in recent articles different cut-off values are

recommended for PCOS diagnosis. In this current study we aimed to investigate AMH values among PCOS and control group for any significant difference. Method: During one year time patients between 18 and 37 years who attended to a university hospitals gynecology clinic and AMH test was applied were searched retrospectively whether they had PCOS or not. There were 214 patients with AMH results. Age, BMI, FSH, LH, E2, TSH, PRL, DHEAS, FAI, fasting glucose, fasting insulin, AFC and ovarian volumes were investigated from patient files. Results: There were 126 patients who met all inclusion criteria data. Mean age was $29,33 \pm 2,14$ (18-36), mean BMI was $24,15 \pm 2,71$ (18-36) kg/m², mean AMH was $3,77 \pm 1,98$ ng/ml (0,01-26). 74 patients were PCOS according to Rotterdam criteria, 52 patients were controls. Among controls the reason for AMH test were infertility in 71,1%, patients own wish in 23,2%, and endometriosis in 10,7%. The data of PCOS were compared with controls. There were significant difference in AMH, LH, FSH/LH, DHEA-S, HOMA-IR, and AFC ($p < 0,05$) ROC curve for AMH revealed a cut-off value of 5,03 ng/ml to determine PCOS with 82,6% sensitivity and 80,4% specificity (AUC: 0,799 ($p = 0,000$, %95 CI 0,727-0,87)). Conclusion: In this study we established one single AMH level above 5,03 ng/ml to be a relevant factor for PCOS diagnosis besides current consensuses.

Keywords: PCOS, AMH, polycystic ovarian morphology, Rotterdam criteria

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS) ilk olarak 1930lu yıllarda Stein ve Leventhal tarafından bilateral overlerde polikistik görünüm ile beraber amenore olması ile tanınmış, overlerdeki görünümü hipertekozis olarak adlandırmışlar hastalarda obezite, amenore, hirsutizm, akne ve infertilite saptamışlar, 13 hastalarına laparotomi ile ovarian kortekse drilling yapmışlar ve bazı hastalarda menstrüasyon elde ettiklerini raporlamışlardır(1).

1990 lara kadar ultrasonda inci kolye gibi görülen foliküller ile karakterize hipernandrojenemi ve oligoamenore beraber bulunmasının PCO hastalığında bulunduğu görüşünde olunmuştur. National Institute of Health (NIH) 1990da Amerikada PKOS tanısı için standardizasyon amacı ile kronik anovulasyonla hiperandrojeneminin beraber olması gerektiği görüşünde bulunmuştur. Avrupa ve Amerika endokrinoloji cemiyetlerinin (ESHRE ve ASRM) ortak görüşü ile 2003'de Rotterdamda PCOS Consensus Workshop ile diğer sebepler ekarte edildikten sonra şu üç kriterden ikisinin olmasının PCOS için gerekli olduğu görüşüne varılmıştır; i) OM (oligoamenorhe): 45 günden daha seyrek adet olmak veya yılda 8'den az adet olmak, veya amenore (primer- 17 yaşına kadar adet olmamak veya sekonder-daha önce adet olmuş kadının 3 ay adet olmaması), ii) HA (hiperandrojenemi): klinik veya biyokimyasal ve iii) PCOM (polikistik over morfolojisi): overlerde ≥ 12 antral follikül olması (transabdominal prob çözünürlüğü < 8 MHz olan ultrason ile sayılması) veya ≥ 10 ml over hacmi olmasıdır(2). 2006 da ise Androjen excess PCOS (AE-PCOS) cemiyetinin hiperandrojeneminin PCOS tanısında olmazsa olmaz olduğu görüşüne varıldı(3). 2015'te ise adölesan PKOS tanısı için Pediatrik endokrinoloji cemiyeti (PES) overlerde polikistik görünümün gerekli olmadığı görüşüne varmışlardır(4).

Biz 2003 ESHRE ve ASRM nin Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı koymaktayız; bunun için; oligoamenore, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi ve polikistik over morfolojisi kriterlerinden ikisinin bulunması gerekmektedir. Bu kriterlere Anti-mülleryan hormon (AMH) henüz dahil edilmemiş olmakla beraber son zamanlarda çeşitli yayınlarda değişik kitlerde farklı cut-off değerleri PCOS tanısı için önerilmiştir. Biz bu çalışmamızda PCOS olan ve olmayanlar arasında AMH değeri açısından bir fark olup olmadığını, tanı koydurabilecek AMH cut-off değerini bulmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Ocak- Kasım 2015 arasında üniversite hastanesinin jinekoloji polikliniğe başvuran ve AMH bakılmış olan 18 ila 37 yaş arasındaki 214 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledik. Hasta yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), AMH'nın neden bakıldığı, hastaların gravidası, paritesi, doğum kontrol hapı kullanıp kullanmadığı, sigara içimi, infertilite şikayeti, ailede erken menopoza öyküsü, herhangi bir jinekolojik kanser öyküsü kayıtlardan incelendi. Hastaların dosyalarından sikluslarının ikinci ile dördüncü günü

arasında FSH, LH, E2, TSH, PRL, DHEAS, FAI(sT ve SHBG), AKŞ, Açlık insülini, menstrüasyon paternleri, klinik hiperandrojenemi(hirsutizm-mF-G \geq 8, alopeşi, akne) bulgusunun olup olmadığı ve antral folikül sayısı ve/veya ultrasonda over volüm bilgileri kayıt edildi. AMH ultrasensitif ELISA AMH (BECKMAN COULTER, ABD) kiti ile bakıldı. Hastaların bu bilgilerinden eksiklik olanlar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS v. 22 (Statistical Program for Social Sciences,IBM,Chicago,IL) kullanılarak yapıldı. Veirler ortalama \pm SD ve yüzde olarak verildi. Kolmogorov-Smirnov testi normal dağılıma karar vermek için kullanıldı. Normal dağılan değişkenler için parametrik testler, dağılmayanlara nonparametric testler uygulandı. Two independent t-test parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Normal dağılan sürekli numerik data karşılaştırılmasında one-way analysis of variance(ANOVA) kullanıldı. Kategorik değişkenler χ^2 test ile karşılaştırıldı. İki sayısal veri Spearman's korelasyon katsayısı ile karşılaştırıldı. Receiver operating characteristic (ROC) analizi PCOS tanısı koyudracak en iyi AMH cut-off değeri saptamada kullanıldı. Area under curve (AUC) tahmin için kullanıldı. p değeri<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

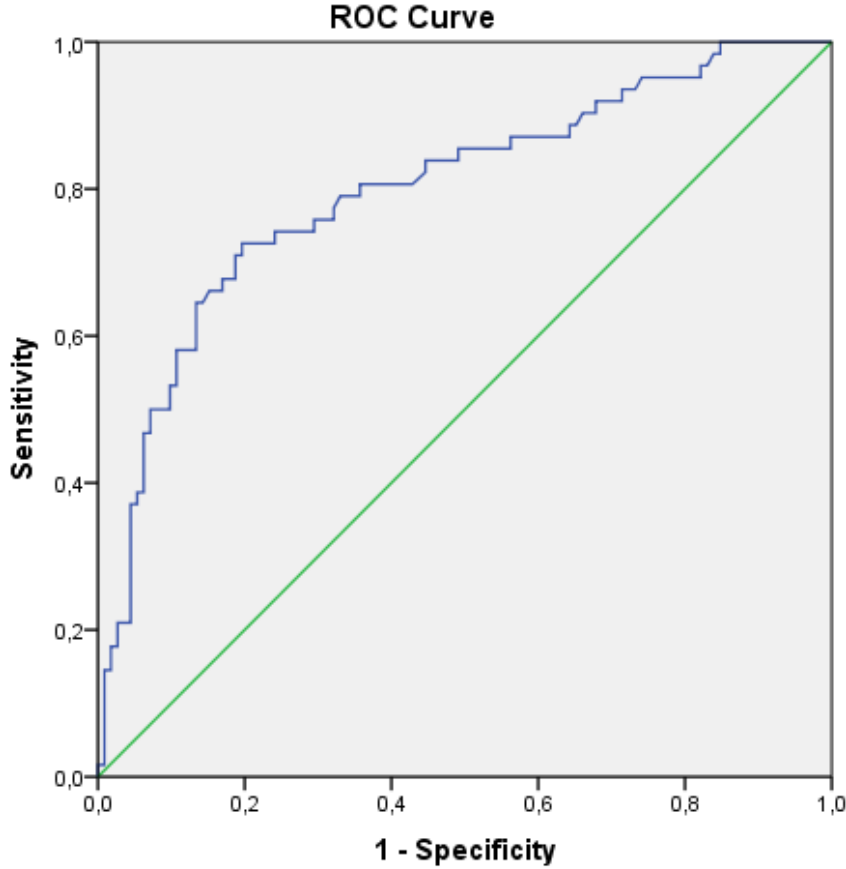
18-37 yaş arasında olan 214 hastadan tüm bilgilerine ulaşılabilen 126 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 29,33 \pm 2,14(18-36), VKİ 24,15 \pm 2,71(18-36) kg/m², AMH değerleri ortalaması 3,77 \pm 1,98 ng/ml (0,01-26) olarak hesaplandı. Hastaların Rotterdam kriterlerine göre 74'ünde PCOS tanısı mevcuttu. Diğer 52 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi, bu hastaların 37'sine (%71,1) infertilite sebebi ile, 13'üne (%23,2) hastanın kendi isteği üzerine ve 6'sına (%10,7) endometriozis sebebi ile AMH bakılmış olduğu görüldü. PCOS olan ve olmayanların demografik verileri ve karakteristik bulguları karşılaştırıldı. Hastalar ile kontrol grubu arasında AMH,LH,FSH/LH,DHEA-S,HOMA-IR(AKŞ x Açlık insülini/450) ve AFC açısından anlamlı fark saptandı(p<0,05) (Tablo-1).

Tablo-1 AMH bakılan PKOS ve kontrol grubu hastaların demografik laboratuvar özellikleri

126 HASTA	PKOS n=74	KONTROL n=52	p
YAŞ	28,63±4,68(18-36)	29,02±4,74(18-36)	0,815
VKİ	25,12±3,02(19-36)	24,67±2,67(18-34)	0,416
SİGARA	%18	%19	0,792
OKS	%23	%25	0,649
FSH	4,77±1,09(3-7,7)	4,76±1,61(2,1-8)	0,122
LH	9,86±3,04(3-21)	4,88±2,12(2-8)	0,021*
LH/FSH	2,08±0,51 (0,75-3)	1,21±0,32 (0,74-2)	0,000*
E2	38,7±13,19(22-87)	38,95±10,46(22-69)	0,238
TSH	2,17±1,03(0,5-5)	2,26±1,06(0,4-3,8)	0,376
PRL	22,81±13,37(8-76)	17,79±8,34(6-44)	0,118
DHEA-S	360,16±129,33 (173-678)	190±72,49 (158-302)	0,000*
HOMA-IR	2,98±1,41(0,27-6,96)	1,10±1,43(0,46-2,42)	0,000*
AMH	7,02±2,39(3,98-26)	2,12±4,18(0,001-2,06)	0,000*
AFC	15,2	8,5	0,000*

PCOS olanların %23ünde akne ve %68'inde hirsutizm vardı, kontrol grubunda %2,4 hastada akne ve %1 hastada normal overler ve düzenli menstrüasyona rağmen hirsutizm vardı. PCOS ile kontrol grubu arasında klinik hiperandrojenemi bulguları açısından anlamlı fark vardı(p=0,032).

PCOS ile kontrol grubunu ayırt edebilecek en iyi AMH sınır değerinin ortaya çıkarılması için ROC analizi yapıldı. AMH $\geq 5,03$ alındığında PCOS tanısı koymada %82,6 sensitivite ve %80,4 spesifisite bulundu (AUC=0,799, p=0,000, %95 CI 0,727-0,87)(Şekil-1)



TARTIŞMA

Yeni yayınlarda kriterlere AMH ve ≥ 8 MHz çözünürlüklü problemlerle sayılan AFC'nin 20'den fazla olması önerilmekte ancak rutinde bakılması henüz bir konsensusa bağlanmamıştır(5).

Bozdağ ve ark. 392 kadını tarayarak AMH'nin PCOS için tanı konabilecek eşik değerini bulmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada NIH'e göre PCOS tanısı konulanların ortalama AMH değeri 4,72ng/ml(1,14-13,4), Rotterdam 2003'e göre PCOS tanısı konulanların AMH ortalaması 3,37ng/ml(1,41-8,16) ve AE-PCOS 2006'ya göre AMH 3,46ng/ml(1,41-9,76) olarak bulunmuştur(6).

Jacobs ve ark.'ın çalışmasında çok merkezli AMH eşik değeri ile AFC ilişkisi incelenmiş ve 1,77 AMH değerinin altında olup antral folikül sayısının 15 in üzerinde olmasının olası olmadığı sonucuna varmışlardır(7).

Almanya'dan Salmassi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMH değerinin $\geq 3,36$ ng/ml olmadı OHSS için bir risk faktörü olarak bulunmuşken, PCOS tanısı için AMH $\geq 6,8$ olmasının %100 hassasiyetle tanı koydurucu olduğu yorumuna varmışlardır(8).

Biz bu çalışmamızda AMH bakılan hastaları Rotterdam kriterlerine göre PCOS olup olmadıklarının tek bir laboratuvar değeri ile tanı konabilmesi için yaptığımız incelemede AMH için 5,03ng/ml değerinin üzerinde olmanın değerli bir cut-off bulgu olduğu yorumuna vardık.

REFERANSLAR

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-191.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on

diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41–47, doi: 10.1093/humrep/deh098, indexed in Pubmed: 14688154.

3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-488.
4. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al: The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015; 83:376
5. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(2): 321–336, doi: 10.1097/AOG.0000000000002698, indexed in Pubmed: 29995717.
6. Bozdag G, Mumusoglu S, Coskun ZY, et al. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an un-selected population. *Reprod Biomed Online.* 2019; 39(3): 522–529, doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.002, indexed in Pubmed: 31182353.
7. Jacobs MH, Reuter LM, Baker VL, Craig B, Sakkas D, Surrey E, Doody KJ, Jungheim ES, Bayrak AB, Hund M, Verhagen-Kamerbeek DJ, Pardue D, Buck K, Timm B. A multicentre evaluation of the Elecsys anti-Müllerian hormone immunoassay for prediction of antral follicle count. *Reprod Biomed online* 2019;38(5):845-852.
8. Salmassi A, Miettler L, Hedderich J, Jonat W, Deenadayal A, von Otte S, Eckermann-Scholz C, Schmutzler AG. Cut-off levels of antimüllerian hormone for the prediction of ovarian response, in vitro fertilization outcome and ovarian hyperstimulation syndrome. *Royan Institute International Journal of Fertility and Sterility* 2015;9(2):157-167.

Presentation ID/Sunum No= 419

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Göz Yaşarması Olan Çocuklarda Dakriosintigrafinin Güvenilirliği

Dilek Uzlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Özet

Amaç: Göz yaşarma şikâyeti olan çocuklarda dakriosintigrafinin tanısal etkinliğini araştırmak, klinik semptom ve genel anestezi altında yapılan lakrimal lavaj bulguları ile dakriosintigrafî bulgularını karşılaştırmak. **Metod:** Çalışmaya 2017-2020 tarihleri arasında göz yaşarma şikâyetiyle göz hastalıkları polikliniğine başvuran ve dakriosintigrafisi çekilen 67 çocuk hasta dâhil edildi. Hastaların göz yaşarma şikâyetleri, daha önceden uygulanan probing işlemleri ailelerinden ve dosya verileri retrospektif olarak taranarak elde edildi. Kapak pozisyonu ve punktum muayenesi normal olan, okuler yüzey hastalığı olmayan olgular çalışmaya dâhil edildi. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen hastaların 32 (%47,8)'si erkek,35 (%52,2)'i kız idi. Ortalama yaş $2,76 \pm 1,79$ (1,5- 7) yıl idi. Klinik olarak 96 gözde yaşarma şikâyeti varken, 38 gözde ise yaşarma şikâyeti yoktu. Dakriosintigrafî incelemelerine bakıldığında 41 gözde nazolakrimal kanal tıkanıklığı,2 gözde nazolakrimal drenajda yavaşlama,31 gözde ortak kanalikül düzeyinde tıkanıklık izlendi.60 gözde dakriosintigrafide drenaj normal olarak değerlendirildi. 5 hastanın ameliyathanede yapılan lakrimal lavaj verileri yoktu. Genel anestezi altında yapılan muayenede 70 gözde lakrimal lavaj tıkalı,54 gözde lakrimal lavaj açık olarak değerlendirildi. Hastaların göz yaşarma şikâyeti ile karşılaştırıldığında dakriosintigrafinin sensitivitesi %77, spesifitesi %100, Pozitif prediktif değeri %100, Negatif prediktif değeri %63 olarak değerlendirildi. Kappa değeri 0,65 idi. Lakrimal lavaj ile karşılaştırıldığında dakriosintigrafinin sensitivitesi %85,7, spesifitesi %85,1, Pozitif prediktif değeri %88,2, negatif prediktif değeri %82 olarak değerlendirildi. Kappa değeri 0,7 idi. **Sonuç:** Göz yaşarması şikâyeti olan çocuklarda dakriosintigrafî nazolakrimal kanal tıkanıklığı ve kanalikuler sistemin değerlendirilmesinde etkin, güvenilir ve invaziv olmayan bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Göz yaşarması, Dakriosintigrafî, Nazolakrimal kanal, Kanalikuler, Tıkanıklık

Abstract

Purpose: To investigate the diagnostic efficacy of dacryoscintigraphy in children with epiphora, to compare clinical symptoms and lacrimal lavage findings under general anesthesia and dacryoscintigraphy findings. **Method:** Sixty-seven pediatric patients who were admitted to the ophthalmology outpatient clinic with the complaint of tearing between 2017-2020 and had dacryoscintigraphy were included in the study. The tear complaints of the patients, previous probing procedures were obtained from their families and by retrospectively scanning the file data. Patients with normal valve position and punctal examination and without ocular surface disease were included in the study. **Results:** Thirty-two (47.8%) of the patients included in the study were male and 35 (52.2%) were female. The mean age was 2.76 ± 1.79 (1.5- 7) years. Clinically, 96 eyes complained of epiphora, 38 eyes

had no complaints. Dacryoscintigraphy revealed nasolacrimal duct obstruction in 41 eyes, slowed nasolacrimal drainage in 2 eyes, and occlusion at the level of the common canaliculus in 31 eyes. In the examination performed under general anesthesia, lacrimal lavage was obstructed in 70 eyes and lacrimal lavage was open in 54 eyes. When compared with the complaints of tearing of the patients, the sensitivity of dacryoscintigraphy was 77%, specificity 100%, positive predictive value 100%, and negative predictive value 63%. The Kappa value was 0.65. When compared with lacrimal lavage, the sensitivity of dacryoscintigraphy was 85.7%, specificity 85.1%, positive predictive value 88.2%, negative predictive value 82%. The Kappa value was 0.7. Conclusion: Dacryoscintigraphy is an effective, reliable and non-invasive method in the evaluation of nasolacrimal duct obstruction and canalicular system in children with epiphora.

Keywords: Tearing, Dacryoscintigraphy, Nasolacrimal canal, Canalicular, Obstruction

GİRİŞ

Göz sulanması ya fazla gözyaşı salınımına yada lakrimal drenaj sisteminden azalmış eliminasyon sonucu gelişir. Salgılanan gözyaşının %75'i nazolakrimal boşaltım sistemi ile burun boşluğuna iletilir. Epifora gözyaşının nazolakrimal sistemden burun boşluğuna ulaşamaması nedeniyle ortaya çıkar. Boşaltım problemleri anatomik veya fonksiyonel olabilmektedir (1,2). Lakrimal drenaj sistemini değerlendirmek için lakrimal lavaj, sondalama, dakriyosistografi ve dakriyosintigrafi gibi farklı yöntemler kullanılabilir. Çocuk yaş grubu ve bebeklerde lakrimal lavaj ve sondalama işlemi için genel anestezi altında muayene gerekirken, özellikle anatomik tıkanıklıkları gösteren dakriyosistografi yapılamamaktadır.

Dakriyosintigrafi çok küçük miktarda radyoaktif maddenin göze damlatılmasını takiben hastanın oturur pozisyonda kamera ile elde edilen ardışık görüntülerin değerlendirilmesiyle gözyaşı kanalında tıkanıklık olup olmadığının araştırıldığı bir sintigrafik yöntemdir (3). Dakriyosintigrafi, noninvaziv ve kolay bir yöntem olup işlem sırasında alınan radyasyon miktarı da (0,014-0,021 rad) oldukça önemsizdir. Dakriyosistografinin aksine çocuklarda kolay ve güvenli şekilde kullanılabilir (1,4).

Biz bu çalışmamızda epifora şikâyeti olan çocuk hastaların teşhisinde lakrimal sintigrafinin tanısıl etkinliğini araştırmak, klinik semptom ve genel anestezi altında yapılan lakrimal lavaj bulguları ile dakriyosintigrafi bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

METOD

KTÜ Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine 2017-2020 yılları arasında epifora şikâyeti ile müracaat eden ve yaşları 1-7 arasında değişen 67 çocuğun 134 gözü çalışmaya dâhil edildi. Hastaların göz yaşarma şikâyetleri, daha önceden uygulanan probing işlemleri ailelerinden ve dosya verileri retrospektif olarak taranarak elde edildi. Kapak pozisyonu ve punktum muayenesi normal olan, okuler yüzey hastalığı olmayan olgular çalışmaya dâhil edildi. Göz yaşarma şikâyeti olan çocuklara tıkanıklığı belirlemek amacı ile 100mikroCu aktivite içeren 20 mikrolitre Tc99m perteknetat solüsyonu damlatılarak nazolakrimal pasajın durumu değerlendirildiği dakriyosintigrafi işlemi uygulandı.

Hastalara genel anestezi altında probing işlemi uygulanmadan önce bir gözden sulandırılmış floresein veya rifampisin ile lakrimal lavaj yapıldı. Lavaj sırasında sıvının gelip gelmediğini kontrol etmek amacı ile burundan veya ağız boşluğundan aspire edilen sıvıyı görmek için saydam aspiratör ucu kullanıldı. Lavajı tıkalı olan hastalara probing ve gerekirse silikon tüp entübasyonu yapıldı.

Hastaların göz yaşarma şikâyetleri ve lakrimal lavaj muayeneleri altın standart olarak kabul edildiğinde dakriyosintigrafinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri belirlendi. Değerlendirmeler arasındaki karşılaştırmalı uyuşmanın güvenilirliğini değerlendirmek için kappa değeri ayrıca hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 32 (%47,8)'si erkek, 35 (%52,2)'i kız idi. Ortalama yaş $2,76 \pm 1,79$ (1,5-7) yıl idi. Klinik olarak 96 gözde yaşarma şikâyeti varken, 38 gözde ise yaşarma şikâyeti yoktu.

Dakriyosintigrafi incelemelerine bakıldığında 41 gözde nazolakrimal kanal tıkanıklığı,2 gözde nazolakrimal drenajda yavaşlama,31 gözde ortak kanalikül düzeyinde tıkanıklık izlendi.60 gözde dakriyosintigrafide drenaj normal olarak değerlendirildi. 5 hastanın ameliyathanede yapılan lakrimal lavaj verileri yoktu. Genel anestezi altında yapılan muayenede 70 gözde lakrimal lavaj tıkalı,54 gözde lakrimal lavaj açık olarak değerlendirildi. Hastaların göz yaşarma şikâyeti ile karşılaştırıldığında dakriyosintigrafinin sensitivitesi %77, spesifitesi %100, Pozitif prediktif değeri %100, Negatif prediktif değeri %63 olarak değerlendirildi (Tablo 1). Kappa değeri 0,65 idi.Lakrimal lavaj ile karşılaştırıldığında dakriyosintigrafinin sensitivitesi %85,7, spesifitesi %85,1, Pozitif prediktif değeri %88,2, negatif prediktif değeri %82 olarak değerlendirildi(Tablo 2). Kappa değeri 0,7 idi. (Tablo 2)

Tablo 1.Göz yaşarma şikâyeti ve dakriyosintigrafi bulgularının karşılaştırılması

	Yaşarma var	Yaşarma yok
Sintigrafi tıkalı	74	0
Sintigrafi açık	22	38

Tablo 2.Lakrimal lavaj ile dakriyosintigrafi bulgularının karşılaştırılması

	Lavaj tıkalı	Lavaj açık
Sintigrafi tıkalı	60	8
Sintigrafi açık	10	46

TARTIŞMA

Çocuklarda göz sulanması nedeni araştırılırken mekanik obstruksiyon, fonksiyonel bozukluk ve alta yatan hipersekresyon olup olmadığı belirlenmelidir. Çünkü her birinin tedavisi farklı yaklaşım gerektirir. Tıkanıklık durumunda veya fonksiyon bozukluğunda göz yaşı dışarıya doğru akarak epifora şikâyeti

oluşturur. Dakriyosintigrafi gözyaşı boşaltım fizyolojisi hakkında bilgi veren önemli bir değerlendirme yöntemidir. Yapılan çalışmalar dakriyosintigrafinin lakrimal sistemdeki darlık ve tıkanıklıkları göstermede iyi bir tanı yöntemi olduğunu göstermiştir (6-9). Aynı zamanda dakriyosintigrafi diğer muayene yöntemlerin aksine lakrimal sistem üzerine daha az travmatik olup çocukluk yaş grubunda rahatlıkla kullanılabilir (7).

Yapılan çalışmalarda dakriyosintigrafi ile klinik semptomlar arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ikisi arasında belirgin uyum saptanmıştır (8-10). Bizim çalışmamızda hastaların göz yaşarma şikâyeti ile karşılaştırıldığında dakriyosintigrafinin sensitivitesi %77, spesifitesi %100 olarak belirlenmiştir. Fard-Esfahani ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında klinik semptom ve dakriyosintigrafi karşılaştırmasında sensitiviteyi %82,1, spesifiteyi ise %75 olarak bildirmişlerdir (6). Wearne ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada dakriyosintigrafinin sensitivitesi %95 olarak bildirmişlerdir (10).

Çalışmamızda lakrimal lavaj ve dakriyosintigrafi bulguları karşılaştırıldığında dakriyosintigrafinin sensitivitesi 85,7, spesifitesi %85,1 olarak belirlenmiştir. Hanna ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada dakriyosintigrafinin, nazolakrimal kanal tıkanıklığının değerlendirilmesinde, özellikle lavajı açık olan hastalarda faydalı bir teknik olduğunu bildirmişlerdir (11). Bu sayede tıkanma yeri belirlenebildiği için lakrimal sintigrafinin, uygun cerrahinin planlanmasını kolaylaştırabileceğini belirtmişlerdir (11).

Sonuç olarak; Göz yaşarması şikâyeti olan çocuklarda dakriyosintigrafi nazolakrimal kanal tıkanıklığı ve kanaliküler sistemin değerlendirilmesinde etkin, güvenilir ve invaziv olmayan bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Foster JA, Katowitz JA, Heyman S. Results of Dacryoscintigraphy in Massage of The Congenitally Blocked Nasolacrimal Duct. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1996 ;12(1):32-37.
2. Zilelioglu G, Küçük O, Tekeli O, Günan F, Aras G. Quantitative lacrimal scintigraphy after dacryocystorhinostomy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2004;35(1):37-40.
3. Gholamrezanezhad A, Fard-Esfahani A, Sadeghi-Tari A, Mirpour S, Saghari M, Eftekhari M, Fallahi B, Beiki D, Poormoslemi A, Tarbiat A. Quantitative assessment of dacryoscintigraphic images in the evaluation of epiphora. *Orbit*. 2007;26(4):229-35.
4. Heyman S, Katowitz JA, Smoger B. Dacryoscintigraphy in Children. *Ophthalmic Surg* 1985;16(11):703-709.
5. Nuhoğlu F, Özdemir FE, Buyrukcu AT, Eltutar K. Epiforası Olan Olgularda Lakrimal Sintigrafi ve Dakriyosistogarifinin Yeri. *JAREM* 2012; 2: 68-70
6. Fard-Esfahani A, Gholamrezanezhad A, Mirpour S, Tari AS, Saghari M, Beiki D, Sichani BF, Eftekhari M. Assessment of the accuracy of lacrimal scintigraphy based on a prospective analysis of patients' symptomatology. *Orbit*. 2008;27(4):237-41.
7. Pegushin VA. Scintigraphy of the lacrimal ducts. *Med Radiol (Mosk)*. 1988 ;33(1):8-11.
8. Jager PL, Mansour K, Vrakink-de Zoete H, Poot L, Hooijmans JM, Bruin KJ, Blanksma LJ. Clinical value of dacryoscintigraphy using a simplified analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Nov;243(11):1134-40.
9. Imani F, Imani F. Diagnostic value of dacryoscintigraphy in patients with epiphora. *J Nucl Med*. 2007;48:120.
10. Wearne MJ, Pitts J, Frank J, Rose GE. Comparison of dacryocystography and lacrimal scintigraphy in the diagnosis of functional nasolacrimal duct obstruction. *Br J Ophthalmol*. 1999 Sep;83(9):1032-5.
11. Hanna IT, MacEwen CJ, Kennedy N. Lacrimal scintigraphy in the diagnosis of epiphora. *Nucl Med Commun*. 1992 Jun;13(6):416-20.

Presentation ID/Sunum No= 427

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Böbrek Nakli Sonrası Postoperatif 1.Gün İdrar Miktarının Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Dr. Emrah Akın¹ , Asst. Prof. Dr. Necattin Fırat²

¹*Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği*

²*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

Özet

Amaç: Canlı donör nefrektomiler sonrası alıcıda greft böbreğin perfüzyonu ile idrar çıkışı başlayabilir. İdrar çıkışı ile greft fonksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı literatürde az sayıdadır. Bu çalışmanın amacı postoperatif 1.gün idrar çıkış miktarının greft fonksiyonu üzerinde etkisi olup olmadığının saptanmasıdır. **Materyal-metod:** Böbrek nakil merkezimizde Şubat 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında canlı vericili böbrek nakli yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Böbrek alıcı ve vericilerin demografik özellikleri, laboratuvar verileri, diyaliz süreleri, renal replasman yöntemi, hastane yatış süreleri, greft fonksiyonları, primer hastalığı ve komorbid hastalık varlığı bilgileri kaydedildi. Değerler istatistiki olarak ortalama \pm standart sapma ve medyan değer (min,max) kullanılarak sunuldu. **Bulgular:** Canlı donör nefrektomi ile nakil yapılan 46 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastalar postoperatif 1. Gün çıkardıkları idrar miktarına göre Grup 1 10000 cc ve üzeri idrarı olan hastalar Grup 2 10000 cc altında idrarı olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İdrar miktarı ile verici ve alıcının demografik özellikleri, HLA uyumu ve sıcak iskemi ve soğuk iskemi süreleri ilişkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.001$). İdrar miktarı ile postoperatif greft fonksiyonu ve kan gazı sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi ($p < 0.001$). **Sonuç:** Canlı verici böbrek nakilleri sonrası postoperatif 1. Gün çıkarılan idrar miktarının böbreğin greft fonksiyonu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, Donör nefrektomi, Greft fonksiyonu, İdrar miktarı

Effect of Urine Output on Graft Function in Postoperative Day 1 after Kidney Transplantation

Abstract

Aim: In the recipient urine output may begin with perfusion of the graft kidney after live donor nephrectomies. The number of studies that showing the relationship between urine output and graft function is few in the literature. The aim of this paper is to determine whether it has an effect on the amount of urine output and graft function on the postoperative day 1. **Material-Methods:** The results of patients who had performed a living donor kidney transplant in our kidney transplant center between February 2019 and February 2020 were retrospectively evaluated. **Method of replacement, hospitalization day, graft functions, blood levels of calcineurin inhibitor drugs, primary disease and the presence of**

comorbid diseases were recorded. Values are presented statistically using mean \pm standard deviation and median value (min, max). Results: The results of 46 patients transplanted with live donor nephrectomy were evaluated. The patients were divided into two groups according to the urine volume they expelled on postoperative day 1, Group 1 patients with urine of 10000 cc and above and Group 2 patients with urine less than 10000 cc. There was no statistically significant difference between the urine volume and the demographic characteristics of the donor and recipient, HLA compliance, and warm ischemia and cold ischemia times ($p < 0.001$). Also, there was no statistically significant difference between the urine volume and postoperative graft function and blood gas results ($p < 0.001$). Conclusion: It is thought that the urine output removed on the postoperative day 1 does not have a significant effect on the graft function of the kidney.

Keywords: Kidney transplant, Donor nephrectomy, Graft function, Urine output

Giriş

Böbrek naklinin son dönem böbrek yetmezliği hastalarında en iyi replasman tedavisi olduğu kabul edilmektedir¹. Başarılı bir böbrek nakli için, nakil sonrası erken greft fonksiyonu iyi bir göstergedir². Erken greft fonksiyonu ile canlı donör nefrektomi yapılan nakillerde, alıcıda greft böbreğin perfüzyonu sonrası ilk dakikalarda idrar gelmeye başlayabilir³. İlk idrar sonrası birinci gün saatlik 500 cc ile 1000 cc arasında ve bazen daha fazla miktarda idrar çıkışı olabilir⁴. Literatürde idrar çıkışının miktarı ile greft fonksiyonu ilişkisini gösteren çalışma sayısı azdır. Çalışmanın amacı böbrek nakil operasyonu sonrası ilk gün 10 litre ve üzeri idrar gelen hastalar ile 10 litre altında idrar gelen hastaların sonuçlarını karşılaştırmak ve bunun üç aylık greft fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Materyal Method

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Böbrek Nakli Merkezi'nde Şubat 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilen canlı vericili böbrek nakli ameliyatı yapılan hastaların idrar çıkışları retrospektif olarak değerlendirildi. Nakil öncesi tüm hastalar nakil konseyinde değerlendirildi ve tüm hastalara kan grubu uyumu doğrultusunda böbrek nakli yapıldı. Hastalara desensitizasyon protokolü olarak indüksiyon (antitimosit globülin veya basiliksımab) + idame tedavi (steroid+kalsinorin inhibitörü+antiproliferatif ajan) uygulandı. Böbrek alıcı hastalar ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastaların çıkardığı sıvı miktarı birebir izotonik ile karşılandı ve sıvı açığı oluşmaması için hastalar yakın takibe alındı. Böbrek alıcı ve vericilerin demografik özellikleri, laboratuvar verileri, diyaliz süreleri, renal replasman yöntemi, hastaneye yatış süreleri, greft fonksiyonları, primer hastalığı ve komorbid hastalık varlığı bilgileri kaydedildi. Değerler istatistiki olarak ortalama \pm standart sapma ve medyan (min,max) kullanılarak sunuldu.

Bulgular

Canlı donör nefrektomi ile trasplantasyon yapılan toplam 46 böbrek alıcının 28 (%60,9) i erkek, 18 (%39,1) i kadın hastalardan oluşmaktaydı ve hastaların yaş ortalamaları $45,1 \pm 13,3$ idi. Böbrek vericilerin 23 (%50) ü erkek 23 (%50) ü kadın idi ve yaş ortalamaları $45,4 \pm 10,8$ idi. Primer hastalıkları ve diyaliz durumları tablo-1 de verilmiştir.

Hastalar post op 1. Gün çıkardıkları idrar miktarına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 10000 cc ve üzeri idrarı olan hastalar Grup 2 10000 cc altında idrarı olan hastalardan oluşmaktaydı. 10000 cc idrar miktarı, çıkarılan idrar için ortanca değer olarak belirlendi. İdrar miktarı ile verici ve alıcının demografik özellikleri, HLA uyumu ve sıcak iskemi ve soğuk iskemi süreleri ilişkisi Tablo 2'de değerlendirildi.

Çıkarılan idrar miktarı ile post op greft fonksiyonu ve elektrolit değerleri ve kan gazları Tablo-3'te gösterildi. Sonuçlar değerlendirildiğinde idrar miktarı ile postoperatif greft fonksiyonu ve kan gazları arasında istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi ($p < 0.001$).

Tartışma

Canlıdan böbrek naklinde idrar, böbreğin reperfüzyonu ile birlikte oluşmaya başlar. Çıkarılan idrar miktarı ile böbreğin greft fonksiyonu arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir⁵. Kim ve ark.nın 2019'da yayınladığı ve 291 hastanın sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmaya göre ilk üç

günlük idrar çıkış miktarının donör bağımlı tahmini GFR düzeyleri hakkında prediktör olduğu bildirildi⁶. Ayrıca bu çalışmaya göre postoperatif idrar çıkış miktarı alıcının BMI'sı, yaşı, HLA uyumu ve gecikmiş greft fonksiyonunu ile ilişkili olarak değerlendirildi. Çalışmamızda gruplar arasında demografik özellikler, HLA uyumları, mismeç oranları, sıcak ve soğuk iskemi süreleri açısından istatistiksel farklar bulunmadığı ve grupların homojen özellikte olduğu görülmektedir.

Redfield ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları çalışmada, 2000-2014 yılları arasında yapılan yaklaşık 65000 canlı donör nefrektominin sonuçlarına gecikmiş greft fonksiyonunun bağımsız prediktörlerini bildirdi⁷. Bu çalışmanın sonuçlarına göre soğuk iskemi zamanı, HLA mismeç, donör yaşı, panel reaktif antikor, alıcıda DM, alıcı ve verici BMI, alıcı yaş ve cinsiyeti, sağ nefrektomi, açık nefrektomi, diyaliz durumu, ABO uyumu ve geçirilmiş transplant öyküsü gecikmiş greft fonksiyonu için risk faktörleri olarak değerlendirildi. Çalışmamızda grup-1 ve grup-2 arasında postoperatif 1. Gün çıkarılan idrar miktarı arasında anlamlı fark mevcuttu. Bu farkın sıcak iskemi ve soğuk iskemi ile ilişkili olmadığı görüldü. Ayrıca çıkarılan idrar miktarının alıcı ve vericinin demografik özelliklerinden de bağımsız olduğu tespit edildi

Salamzadeh ve ark.'nın 2012'de yayınladığı bir çalışmanın ilk tek değişkenli analiz sonuçlarına göre gecikmiş greft fonksiyonu için risk faktörlerinin düşük idrar çıkışı, daha yaşlı donörler, re-transplantasyon ve önceki kan transfüzyonu öyküsü olduğu bildirilmişti⁸. Çalışmada gecikmiş greft fonksiyonunu belirlemek için nötrofil gelatinaz-bağlantılı lipokalin (NGAL) ve IL-18 postoperatif 1. ve 3. gün ölçülmüştü. Her iki grup postoperatif greft fonksiyonu açısından değerlendirildiğinde grup 2'nin kreatinin değerlerinin her zaman daha yüksek seyrettiği fakat bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmekte idi. Hastaların elektrolit düzeyleri değerlendirildiğinde bunlarda da fazla sıvı kaybıyla bir değişiklik olmadığı gözlenmektedir.

Çalışmanın sınırlamaları arasında düşük hasta volümü, kısa takip süresi ve çalışmanın retrospektif karakteri sayılabilir.

Sonuç

Canlı verici böbrek nakilleri sonrası postoperatif 1. Gün çıkarılan idrar miktarının böbreğin greft fonksiyonu üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bu konuda yüksek volümlü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve / veya yayınlanması ile ilgili olarak potansiyel çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir – N.F., E.A.; Denetleme – E.A., N.F.; Malzemeler – N.F., E.A., .; Veri toplanması ve işlemesi – N.F., E.A.; Analiz ve yorum – E.A, N.F.; Yazıyı yazan – N.F., E.A.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Firat N, Dheir H, Akin E, et al. Canlı Donörden Böbrek Nakli: İlk Deneyimlerimiz. *Online Türk Sağlık Bilim Derg.* 2020;5(2):356-363. doi:10.26453/otjhs.705092
2. Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, et al. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation.* 1995;59(7):962-968. doi:10.1097/00007890-199504150-00007
3. Claisse G, Gaillard F, Mariat C. Living Kidney Donor Evaluation. *Transplantation.* 2020;104(12):2487-2496. doi:10.1097/TP.0000000000003242
4. van Londen M, Kasper N, Hessels NR, et al. Renal functional reserve capacity before and after living kidney donation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(6):F1550-F1554. doi:10.1152/ajprenal.00064.2018
5. Niewiński G, Smyk W, Graczyńska A, et al. Kidney Function After Liver Transplantation in a Single Center. *Ann Transplant.* 2021;26:e926928. doi:10.12659/AOT.926928
6. Kim J, Pyeon T, Choi JI, et al. A retrospective study of the relationship between postoperative urine output and one year transplanted kidney function. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):231.

doi:10.1186/s12871-019-0904-6

7. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2016;29(1):81-87. doi:10.1111/tri.12696

8. Salamzadeh J, Sahraee Z, Nafar M, Parvin M. Delayed graft function (DGF) after living donor kidney transplantation: a study of possible explanatory factors. *Ann Transplant*. 2012;17(3):69-76. doi:10.12659/aot.883460

Tablo-1: Nakil yapılan hastaların demografik özellikleri, diyaliz ve morbidite oranları

	Özellik	Sonuç
	Yaş (yıl)*	45,1±13,3
Cinsiyet	Erkek (n,%)	28 (%60,9)
	Kadın (n,%)	18 (%39,1)
Diyaliz durumu	Preemtif (n,%)	30 (%65,2)
	Hemodiyaliz (n,%)	16 (%34,8)
	Diyaliz süresi (ay, ortanca)	9 (6-36)*
Primer Hastalık	Diabetes mellitus (n,%)	7 (%15,2)
	Hipertansiyon (n,%)	22 (%47,8)
	Glomerulonefrit (n,%)	8 (%17,4)
	Vesikoureteral reflü (n,%)	1 (%2,2)
	Polikistik Böb. Hastalığı (n,%)	4 (%8,7)
	Taş (n,%)	1 (%2,2)
	İdiyopatik (n,%)	2 (%4,3)
	Hereditör nefrit	1 (%2,2)

* Ortalama ±Standart sapma

Tablo-2: Alıcı ve verici özellikleri ile idrar miktarı arasındaki ilişki

	Grup 1	Grup 2	p
Hasta sayısı	24	22	
Post op 1. gün idrar miktarı	12960±2660	7650±1690	0,000**
Verici yaş	43,8±10,8	43,8±10,8	0,314*
Verici BMI (kg/m ²)	25,9±5,0	27,6±5,5	0,431*
Verici GFR	111,8±10,9	108,6±10,4	0,309*
Alıcı yaş (yıl)	46,1±13,4	44,1±13,4	0,741**
Alıcı BMI (kg/m ²)	43,8±10,8	43,8±10,8	0,293*
Haplotip uyum (median-IQR)	1(1)	1(1)	0,490**
Mismech (median-IQR)	3(2)	3(2)	0,194**
Sıcak iskemi süresi (saniye)	163,9±46,6	153,7±59,5	0,256**
Soğuk iskemi süresi (dakika)	71,6±12,5	73,2±17,6	0,921**

*bağımsız örneklem t test, **Mann Witney U

Tablo-3: İdrar miktarına göre postoperatif greft fonksiyonu ve kan gazı değerleri karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p
Preop kreatinin (mg/dl)	6,7±2,3	6,6±1,9	0,835**
Postop 1. Gün kreatinin (mg/dl)	2,7±0,9	3,1±1,6	0,794**
Postop 1. ay kreatinin (mg/dl)	1,2±0,3	1,3±0,4	0,256*
Postop 3. ay kreatinin (mg/dl)	1,1±0,2	1,2±0,3	0,410*
Hastanede yatırılan gün sayısı (n)	6,9±2	7,8±2,6	0,343**
Postop 1. Gün ph	7,28±0,57	7,29±0,46	0,697*
Postop 1. Gün laktat (mmol/L)	2,6±1,5	2,8±2,1	0,852**
Postop 1. Gün bikarbonat (mmol/L)	17,4±3,1	18,3±2,4	0,266*
Postop 1. Gün kalsiyum (mg/dL)	8,6±0,9	9,0±0,7	0,158**
Postop 1. Gün potasyum (mg/dL)	4,6±0,5	4,7±0,7	0,664**
Postop 1. Gün fosfor (mg/dL)	3,9±0,9	4,4±1,2	0,162**
Postop 1. Gün sodyum (mg/dL)	139,9±2,7	138,5±2,6	0,022**

*bağımsız örneklem t test, **Mann Witney U

Presentation ID/Sunum No= 431

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Covid-19 Koroid Kalınlığını Etkiler Mi?

Asst. Prof. Dr. Alper Güneş¹, Asst. Prof. Dr. Şerife Gülhan Konuk¹

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

*Corresponding author: Alper Güneş

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) virüs süşunun oluşturduğu COVID-19 hastalığının, koroid kalınlığı üzerine etkilerini EDI-OKT(Arttırılmış Derinlik Görüntüleme -Optik Koherens Tomografi) kullanarak araştırmak.**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 3 ay önce COVID-19 tanısı almış 29 hasta (grup 1) ile 29 sağlıklı bireyin (grup 2) sağ gözü dahil edildi. Koroidin görüntülenmesi spektral domain OKT ile artırılmış derinlikli görüntüleme (EDI) modu kullanılarak yapıldı. Ölçüm iki deneyimli oftalmolog tarafından gerçekleştirildi. Koroid kalınlığı ölçümü subfoveal alan ile foveadan 500 µm aralıklarla 1000 µm' ye kadar temporal ve nazal kadranslardan, toplam 5 farklı noktadan gerçekleştirildi. Ayrıca OKT ile santral maküla kalınlığı ve gangliyon hücre tabakası kalınlığı ölçülerek karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Subfoveal koroid kalınlıklarına baktığımızda grup 1 ile 2 de sırası ile $366,5\pm 84,2\mu\text{m}$ $326,2\pm 53,1\mu\text{m}$ idi ($p=0.037$). Ayrıca nazal ve temporal kadranslar değerlendirildiğinde de grup 1'in, grup 2'ye oranla daha kalın olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.037$, $p=0.033$, $p=0.017$). **Sonuç:** Bu koroidal kalınlık artışı, COVID-19 patogenezinin bir parçası olan inflamasyon ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koronavirüs, EDI-OCT, optik koherens tomografi, koroid kalınlığı.

Giriş:

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2(SARS-CoV-2) kişiden kişiye hızla yayılarak bir pandemiye neden olmaktadır.¹ Dünya Sağlık Örgütü tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmaktadır.

COVID-19 başta solunum yolu olmak üzere birçok doku ve organı etkilediği artık günümüzde bilinmektedir.

Araştırmalar sonucunda, SARS-CoV gibi SARS-CoV-2 de akciğer epiteli ve alt solunum yolu epitelinde hücre içine girebilmek için insan anjiyotensin dönüştürücü enzim -2 (ACE-2) reseptörünü kullanır.² ACE-2 reseptörü insan gözünde retinada, koroidde ve konjonktiva epitelinde saptanmıştır.²⁻⁵

Başka bir çalışmada COVID-19 pnömonisi ile takip edilen 30 hastadan alınan konjonktival örneklerden yalnızca birinde konjonktivite rastlanmış ve sadece bu örnekte oküler sekresyonlarda RT-PCR(Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur.⁶

Koroid tabakası vücudumuzda bulunan en yoğun damar tabakalarından birisidir ve çalışmalar, sistemik inflamasyona neden olan hastalıkların koroid kalınlığını artırdığını göstermiştir.^{3,7}

COVID 19' un önemli patofizyolojik mekanizmalarından birinin hipersitokinemi olduğu savunulmuştur.⁸ Özellikle interlökin-6 (IL-6) artışı, diğer sitokinler ile birlikte endotel hasarının artmasında önemli bir rol oynar.⁹ COVID 19 ile ilişkili vasküler inflamasyon, endotelite ve koagülopatiyeye neden olduğu gösterilmiştir.¹⁰

Bu nedenle bu çalışmanın amacı, SARS-CoV 2 enfeksiyonunun 3 aylık dönemde koroid üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2021- Nisan 2021 tarihleri arasında, prospektif, vaka-kontrol çalışması yapıldı. Çalışmaya COVID-19'lu toplam 29 hasta (grup 1) ve 29 yaş eşleştirilmiş sağlıklı denek (grup 2) dahil edildi. Koroidin görüntülenmesi spektral domain OKT ile artırılmış derinlikli görüntüleme (EDI) modu kullanılarak yapıldı. Ölçüm iki deneyimli oftalmolog tarafından gerçekleştirildi. Koroid kalınlığı ölçümü subfoveal alan ile foveadan 500 µm aralıklarla 1000 µm' ye kadar temporal ve nazal kadrantlardan, toplam 5 farklı noktadan gerçekleştirildi. Ayrıca OKT ile santral maküla kalınlığı ve gangliyon hücre tabakası kalınlığı ölçülerek karşılaştırılmıştır.

COVID 19 teşhisi konan hastalarda hastaneye yatmayı gerektirecek ciddi semptomlar yoktu. Pozitif bireyler karantina altına alındı ve tedavileri evde düzenlendi. Ölçüm, tanı konulduktan 3 ay sonra yapıldı. Hastaların ölçüm esnasında semptomları mevcut değildi. COVID 19 süreci sırasında, hastalarda koroid kalınlığını etkileyebilecek steroid ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Tüm deneklere tam oftalmik muayene, yarı lamba biyomikroskopisi ile ön segment muayenesi, dilatasyonsuz fundus muayenesi yapıldı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi ek sistemik hastalık varlığı, ek sistemik veya topikal ilaç kullanımı, göz travma öyküsü, geçirilmiş göz cerrahisi ve herhangi bir göz hastalığı olması olarak belirlendi.

Çalışmamız Helsinki Kriterlerine uygun olup, kişisel veriler kullanılmadan dosya üzerinden bilgi alınmıştır. Bu çalışma protokolü etik kurul tarafından onaylandı. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformundan da onay alındı.

Tüm hastalara Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 ile OKT ve EDI-OKT ölçümleri yapıldı. Koroid kalınlığı, santral maküla kalınlığı, ganglion hücre kalınlığı, Cirrus Zeiss 5000 SD EDI-OKT(spektral domain artırılmış Derinlik Görüntüleme -Optik Koherens Tomografi) kullanılarak her iki grup arasında karşılaştırıldı. Koroid kalınlığı ölçümü foveada hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile koroid-sklera sınırı arasında yapıldı. Koroid kalınlığı, beş noktada, iki deneyimli oftalmolog tarafından ölçüldü. Koroid foveadan 500µm aralıklarla 1000µm kadar temporal ve nazal kadrantlardan ölçüldü.

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenler, normal dağılıp dağılmadıklarını belirlemek için görsel ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk's testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalamalar ve standart sapmalar kullanılarak sunulmuştur. Student's t testi, grup1 ve grup 2 arasındaki verilerin yanı sıra cinsiyet ve yaşı karşılaştırmak için kullanıldı. Cinsiyetin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

Bulgular:

Grup 1'de, 15 erkek (% 51,7), 14 kadın (% 48,3) ve grup 2'de 14 erkek (% 48,3), 15 (% 51,7) kadın vardı. Grup 1'in ortalama yaşı $32,6 \pm 8,1$ (dağılım 19-50) ve grup 2'nin ortalama yaşı $31,3 \pm 8,4$ (dağılım 20-48) idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ve cinsiyet (sırasıyla $p = 0,542$, $p = 0,797$).

3.ay ölçülen subfoveal koroid kalınlığı ölçümlerde grup 1'de grup 2'ye göre daha kalın bulundu. Grup 1'de ortalama subfoveal koroid kalınlığı $366,5 \pm 84,2$ µm, grup 2'de $326,3 \pm 53,1$ µm idi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p = 0,014$). Foveadan 500 – 1000 µm uzaklıkta nazal ve temporal ölçümler de grup 1 de grup 2 ye oranla daha kalın olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.037$, $p=0.033$, $p=0.017$) (Tablo 1).

Tablo 1: Koroidal kalınlık ölçümleri

	Subfovel	Nazal 500µm	Nazal 1000µm	Temporal 500µm	Temporal 1000µm
Grup 1	366,5±84,3	354,8±78,0	332,5±72,5	356,6±82,8	343,8±79,8
Grup 2	326,3±53,1	309,2±57,9	292,9±66,1	315,6±54,6	298,7±54,8
p	0,037	0,016	0,037	0,033	0,017

Santral maküla kalınlığı grup 1'de $249,2 \pm 20,3$ µm, grup 2'de $247,7 \pm 18,6$ µm ($p = 0,71$) idi. Ganglion hücre tabakası kalınlığı grup 1'de $84,7 \pm 4$ µm, grup 2'de $83,4 \pm 5$ µm idi ($p = 0,26$).

Tartışma:

Yapısal ve işlevsel olarak normal olan koroid kanlanması retina işlevi için gereklidir ve koroid kan akımındaki değişiklikler fotoreseptörlerin çalışmasını etkileyebilir¹¹

Enflamasyon, COVID 19'un önemli patofizyolojik mekanizmalarından biridir. COVID 19'a karşı bir savunma mekanizması olarak IL-1, IL-6, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) interferon gamma, indüklenebilir protein (IP-10), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP1) gibi bazı sitokin ve kemokinleri artırır.¹²⁻¹³

Enfeksiyona karşı immün yanıtta inflamatuvar mediyatörlerin seviyesi artar ve kan akışı artar. Bu durum vasküler dilatasyonu sağlar. Hastalık ve inflamasyon kontrol altına alındığında vasküler dilatasyonda azalma meydana gelmeye başlar.¹⁴

Invernizzi ve ark.¹⁵'nin yaptığı çalışmada COVID 19 pozitif olan ve maruz kalmayan bireylerin retina bulguları karşılaştırılmış. COVID-19 hastalarında hem ortalama retinal arter çapı hem de ortalama retinal ven çapı daha yüksek bulunmuş.

Koroid vücutta en yüksek kan akımına sahip dokudur ve göze ulaşan kan hacmi en çok koriyokapillerlerde bulunur.¹⁶ Artmış inflamasyon vakalarında koroid kalınlığını değerlendirmek için OKT kullanan birkaç çalışma vardır.¹⁷⁻¹⁸ Vakalarda Vogt-Koyanagi-Harada ve Behçet hastalığı gibi sistemik inflamasyonun arttığı durumunda koroid kalınlığında arttığı, takipte sistemik antiinflamatuvar tedavi ile koroid kalınlığında azaldığı bildirilmiştir.¹⁹⁻²⁰

Başka çalışmalarda ise yine vasküler tutulumlu inflamatuvar hastalıkların aktif fazlarında hastaların koroidinin kalınlaştığını göstermektedir. Bu patern lupus, sistemik skleroz, spondilit ve ailesel akdeniz ateşinde görülür. Biyolojik antiinflamatuvar ajanlarla ise azalabileceği düşünülmüştür.²¹

Bizde inflamatuvar hastalıklarda diğer çalışmalara benzer şekilde COVID-19 olan hastalarda 3 aylık dönemde koroid kalınlığının istatistiksel olarak daha kalın olduğunu saptadık.

Sonuç:

COVID-19 olan hastalarda 3 aylık dönemdeki koroid kalınlığının istatistiksel olarak daha kalın olduğu ve COVID-19'un oluşturduğu inflamatuvar etkilerinin ilerleyen zamanlarda da görülebileceğini düşündürmektedir.

OCT ile ölçülen koroidal kalınlık ölçümleri, sistemik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda ilerleyen zamanlarda inflamasyonu gösteren non invaziv bir belirteç kullanılabilir ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Referanslar:

1. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418-423.
2. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
3. Senanayake PDS, Drazba J, Shadrach K, Milsted A, Rungger-Brandle E, Nishiyama K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;
4. Wagner J, Danser AHJ, Derckx FHM, De Jong PTVM, Paul M, Mullins JJ, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: Evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol.* 1996;
5. Sun Y, Liu L, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS-CoV S240 protein and the ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol.* 2006;
6. Zhou Y, Duan C, Zeng Y, Tong Y, Nie Y, Yang Y, et al. Ocular Findings and Proportion with Conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 Patients. *Ophthalmology.* 2020;127(7):982-983.
3. Witzensichler B, Maisonpierre PC, Jones P, Yancopoulos GD, Isner JM. Chemotactic properties of angiopoietin-1 and -2, ligands for the endothelial-specific receptor tyrosine kinase Tie2. *J Biol Chem.* 1998;273:18514-18521.
4. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105954.
5. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(3):315-319.
6. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):589-594. doi: 10.1002/jmv.25725. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32100876; PMCID: PMC7228294.
7. Zhou Y, Duan C, Zeng Y, Tong Y, Nie Y, Yang Y, et al. Ocular Findings and Proportion with Conjunctival SARS-COV-2 in COVID-19 Patients. *Ophthalmology.* 2020;127(7):982-983.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou C, He X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708-1720.
9. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome(SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203:622-630.
10. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191:193-197.
11. Cao J, McLeod S, Merges CA, Luty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol* 1998;116:589-97.
12. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105954.
13. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(3):315-319.

14. Hirooka K, Saito W, Namba K, Takemoto Y, Mizuuchi K, Uno T, et al. Relationship between choroidal blood flow velocity and choroidal thickness during systemic corticosteroid therapy for Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:609–617.
15. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100550.
16. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29:144–68.
17. Kılıç R, Kurt A, Acer E, Öktem Ç, Kocamış Ö. Choroidal thickness in psoriasis. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):173–177.
18. Kurt A, Kurt EE, Kilic R, Oktem C, Tuncay F, Erdem HR. Is choroidal thickness related with disease activity and joint damage in patient with rheumatoid arthritis. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(1):23–27.
19. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Go S, Sekiryu T. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Retina*. 2011;31:510–517.
20. Ishikawa S, Taguchi M, Muraoka T, Sakurai Y, Kanda T, Takeuchi M. Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(11):1508–13.
21. Steiner M, Esteban-Ortega MDM, Muñoz-Fernández S. Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review. *Surv Ophthalmol*. 2019 Nov-Dec;64(6):757–769. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.04.007. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31034855.

Presentation ID/Sunum No= 436

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Meningiomalarda Ki 67 Proliferasyon İndeksi ile Who ve Perry Gradelendirme Sistemi Arasındaki İlişki

Exp. Dr. Nurver Özbay¹

¹Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hatanesi Patoloji Bölümü
Adres: Eğitim mahallesi Kadıköy/İstanbul 34722

Özet

Meningiolar meningoepitel hücrelerden oluşan neoplastik tümörlerdir. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu benign (tipik) olmasına rağmen atipik ve malign formları da vardır. Meningioların gradelendirmesinde 1990' lı yıllarda klinik gidiş ve nüksü belirlemek için kolay uygulanabilen, tekrarlanabilirliği yüksek bir sistem henüz mevcut değildi. Bu amaçla Perry ve arkadaşları, 1993 deki WHO sınıflandırmasına 1997 ve 1999 yılında yeni önerilerde bulunmuşlardır. Bu tez çalışmasında 30 adet tipik, 27 adet atipik ve 7 adet de malign meningiom olgusu incelenmiştir. Bu olgulardaki beyin invazyonu, patensiz görünüm, makronükleol, nekroz, artmış sellülarite, küçük hücre yapısı, pleomorfizm ve nükleer atipi parametreleri mikroskopik olarak değerlendirildi. Ki 67 proliferasyon indeksi immünohistokimyasal yöntemle saptandı. İmmünohistokimyasal yöntemde streptavidin-biotin, hidrojen peroksidaz, AEC kromojen kullanıldı. Olgularda hem 1993 WHO hem de Perry ve arkadaşlarının önerdiği 1997 gradelendirme sistemine göre grade/Ki 67 proliferasyon indeksi ile parametreler/Ki 67 proliferasyon indeksi istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meningiom, meningiomlarda gradelendirme sistemi ve Ki 67 , WHO meningiom gradelendirme sistemi, Perry ve arkadaşları meningiom gradelendirme sistem önerileri, Ki 67 proliferasyon indeksi, tipik meningiom, atipik meningiom, malign meningiom.

The Relation Of Ki 67 Proliferation Index Between Who And Perry Grading Systems In Meningiomas

Summary

Meningiomas are neoplastic tumors that consist of meningoepithelial cells. Although a vast majority of these tumors are benign (typical), there are also atypical and malign forms. In the 1990s, there was no easily applicable and repeatable system that could be utilized to detect clinical proceedings and relapse in the grading of meningiomas yet. For this purpose, Perry and his colleague made new suggestions to the 1993 WHO classification in 1997 and 1999. In this thesis study, 30 typical, 27 atypical, and 7 malign meningioma cases were examined. The parameters of the cases ; brain invasion, patternless appearance, macronuclei, necrosis, increased cellularization, small cell structure, pleomorphism and nuclear atypia are examined by microscope. Ki 67 proliferation index was evaluated with immunohistochemical method . While immunohistochemical method , Streptavidin-biotin, hydrogen peroxidase, AEC chromogen were used.

We checked statically the correlations between grading systems both grade/Ki67 and parameters/Ki67 proliferation indexes again for according to both 1993 WHO and 1997 Perry and his colleagues.

Keywords: Meningioma grading, Ki 67 proliferating index, atypical meningioma, malign meningioma, Perry grading system , WHO grading system in meningiomas

Genel bilgiler:

Meningiomalar intrakranial tümörlerin % 30 unu, spinal tümörlerin ise % 25 ini oluşturmaktadır. Bu tümörlerin atipik ve malign formları da bulunmakla birlikte çoğunluğu benign gruptadır. Tümörler sıklıkla orta ve ileri yaşlarda pik yapar ve belirgin kadın baskınlığı gösterir. Malign formların ise erkeklerde görülme olasılığı daha yüksektir.

Meningiomların oluşumunda tedavi amaçlı radyasyonun hafif, orta ve yüksek dozda indüksiyon yaptığı bilinmektedir. Bu grup tümörler daha erken yaşlarda , multifokal ya da atipik histopatoloji içerirler. Kadınlık hormonlarının bu tümördeki rolü, kadınlarda sık olması, gebelikte hızlı büyümeleri ve meme kanseriyle birlikte görülmeleri nedeniyle kabul görmektedir. Olguların % 75 inde 22 numaralı kromozomda monozomi, yahut kromozomun uzun kolunda delesyon gibi klonal anomaliler görülebilmektedir.

Meningiomaların % 90 ı kraniumda, % 80 i supratentorial bölgede tipik olarak araknoid granülasyonlarda, intradural venöz sinüsler boyunca, multipl kranial sütürlerin birleşim yerlerinde yerleşir. İntrakranial olanların % 60-75 i parasagittal (falks serebri) bölgede, sfenoid kanatlarda görülür. Spinal olanlar sıklıkla torakal yerleşimlidir. Bunların medulla spinalisten ayrılan sinir kökleri etrafındaki villuslardan köken aldığı düşünülmektedir.

Kafatasını çevreleyen dura mater dış periostal tabaka ve dural sinir hücrelerinin oluşturduğu iç tabaka olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir. Dura'nın altında yer alan araknoid ise, dış araknoid tabaka ile araknoid ve piayı birleştiren gevşek ağsı tabakadan oluşmaktadır. Primer meningeal tümörler, dura ve leptomeninklerden (araknoid ve pia) gelişen tümörlerdir. Meningiomların araknoid membranın dış tabakasını oluşturan ve meningoblast denilen araknoidal fibroblastlarla ilişkili araknoid kep hücrelerinden köken aldıklarına inanılmaktadır. Mezotel benzeri gruplar halinde bulunan bu hücreler pluripotansiyel hücreler olduklarından çok değişik histolojik formlarda ortaya çıkarlar.

Meningiomlar ilk kez 1614 yılında Felix Plater tarafından tanımlanmış, ilk seri 1774 yılında Antoine Louis tarafından yayınlanmıştır. H. Cushing ' in dural endotelyoma tanımından meningioma ismine terfi etmiştir.

İlk olarak 4 histolojik tip tanımlanan meningiomlarda pek çok sınıflama yapılmış olup, 1993 WHO sınıflandırması yayınlanana kadar Russel ve Rubenstein 'ın yaptığı sınıflandırma kabul edilmiş olup, bu gruptaki tümörler konvansiyonel ve nonkonvansiyonel olarak iki ana gruba ayrılır.

- 1- Konvansiyonel meningiomlar (meningotelyomatöz, transizyonel, fibroblastik, psommomatöz, anjiomatöz, mikrokistik,
- 2- Konvansiyonel olmayan meningiomlar
 - Atipik meningiom
 - Anjioblastik meningiom
 - Malign (anaplastik ve papiller alt tip dahil)

1993 yılında yayınlanan WHO Nöropatoloji sınıflaması bu gruptaki tümörleri köken aldığı hücrelere göre sınıflandırmıştır. Buna göre meningotelyomatöz tümörler

A- Meningiomlar

- 1- Meningotelyal meningiom
- 2- Fibröz(fibroblastik)
- 3- Transizyonel (mikst) m.
- 4- Psammomatöz m.
- 5- Anjiomatöz m.
- 6- Mikrokistik m.
- 7- Sekretuar m.

- 8- Berrak hücreli (clear cell) me.
- 9- Kordoid meningiom
- 10- Lenfoplazmosit hücrelerden zengin m.
- 11- Metaplastik m.

B- Atipik meningiom

C- Papiller meningiom

D- Anaplastik (malign) meningiom

Aynı sınıflandırmada meningiomların davranışlarını belirlemek için gradelendirme sistemi tasarlanmış olup, daha önce de kullanılan bazı parametreler gözden geçirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre meningiomlar üç grade 'e ayrılmıştır(**Tablo 1**): Tipik, atipik ve malign . Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği gradelendirme sisteminde bir çok antitenin ayrıntılı olarak açıklanmamış olması, parametrelerin uygulanabilirlik ve tekrarlanabilirliği açısından patoloğlar arasında tartışma yaratmıştır. Beyin invazyonu olduğu halde iyi seyreden klasik görünümlü meningiomlar yanısıra, benign gibi görünüp nüks ya da metastaz yapan tümörler de vardır. 1992'de H Maier ve arkadaşları, 1993 'de A.Mahmood ve arkadaşları gradelendirme tablosuna nümerik değerler vererek katkıda bulunma önerileri sunmuştur.

Son olarak A. Perry ve arkadaşları 1997 de yeni ekledikleriyle birlikte 10 histolojik parametre ile yeni bir atipik meningiom tanımı yapmıştır. Bu parametreler **tablo 2** ve **tablo 3** te görülmektedir.

1 - Bening (grade 1)
2 - Atipik (grade 2)
<ul style="list-style-type: none">- Sık mitoz- Artmış sellülarite- Nucleus / sitoplazma oranının arttığı küçük hücreler ve / veya belirgin nükleol- Paternsiz görünüm (sheeting)- Spontan veya jeografik nekroz odakları <p>(Bunlardan birkaçının bulunması atipik meningiom tanısı koydurur)</p>
3 - Anaplastik (malign) meningiom (grade 3)
<ul style="list-style-type: none">- Atipik melingiomdan daha yaygın ve belirgin anaplastik görünüm- Malign sitolojik özellikler- Yüksek mitoz- Yaygın nekroz

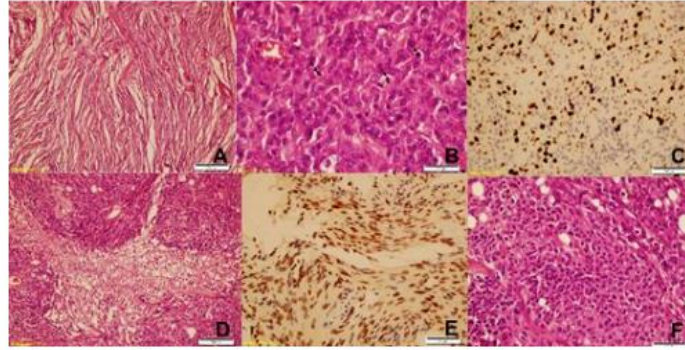
Tablo .1 WHO 1993 Meningiom gradelendirmesi

Bu tabloda verilen kriterden en az biri varsa atipik gruba alınması önerilmiştir. Bu yayında malign meningiom için net kriterler konulmamış olmasına karşın, beyin invazyonu, atipik için, çok yüksek mitoz, belirgin anaplazi ve metastaz malignite için kullanılmıştır.

Perry ve arkadaşları 1999 daki yeni çalışmalarında atipik ve malign tanımını daha da netleştirmiştir .

- Beyin invazyonu	- Nekroz
- Mitoz sayısı	- Küçük hücre yapısı
- Paternsiz görünüm	- Pleomorfizm
- Makronükleol	- Nükleer atipi
- Artmış sellülarite 53nük/HBF (≥ 118/mm)	- Atipik mitoz

Tablo . 2 Perry ve arkadaşlarının Meningiom gradelendirmesinde önerdikleri parametreler



RESİM 1 A: Fibröz menenjiom B: Sık mitoz varlığı C: Malign menenjiomda Ki 67 immünboyama D: Malign menenjiomda nekroz E: Tipik menenjiomda progesteron immünboyası F: Küçük hücre varlığı

1. Mitoz sayısı $4 \geq 10$ HBF ($2,5/ \text{mm}^2$)

2. Histolojik özelliklerden patensiz görünüm, artmış sellülarite makronükleol ve küçük hücre yapısından en az 3 ' nün varlığı

Tablo .3 Perry ve arkadaşlarının Atipik Menenjiom tanımı (1997)

Klinik ve tedavi

Menenjiomlar çoğunlukla yuvarlak, mantarsı karakterde yuvarlak, lobule, pembe-gri renkli helezonik tümörlerdir. Yüzeyle geniş açılı oluşturmaları ve tümör-beyin dokusu sınırının belirgin olması ekstraksiyel tümörler olduklarının göstergesidir. Genellikle sert kıvamlı tümörlerdir.

Radyolojik olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans(MR) ile tanı alırlar. Anjiografide vasküler yapılardan zengin tümör olarak izlenirler.

BT de kontrastsız çekimlerde % 85 doğru olarak tanınırlar. Kontrastsız çekimlerde komşu beyin dokusuna göre izodens (% 25) veya hafif hiperdens (% 75) keskin sınırlı oval kitle olarak saptanırlar. Kalsifikasyon özellikle spinal menenjiomları destekleyen bulgulardanadır Komşu kemikte hiperosteoz de özellikle kafa tabanındakilerde siktir.

MR bulguları BT'ye oranla daha üstün olup, olgularda konvansiyonei spin-eko (T1A ve T2A) görüntüleri ile birlikte intravenöz Gadolinium sonrası kontrastlı görüntüleri değerlendirilir. MR incelemede dikkate alınan kriterler menenjiomun sinyal intensitesi, T1 de gri cevhere kıyasla , T2 de kortekse göre intensitesi (çoğunluğu bu grupta) değerlendirilir. Tümör komşuluğunda komşuluğundaki dural kalınlaşmanın (dural tail) varlığı ve peritümöral ödemin derecesi de tanıya yardımcıdır.. Ayrıca ek bulgu olarak komşu kemikteki değişiklikler, kalsifikasyon varlığı, tümör içi nekrotik alanlar ve tümör içi kanamanın varlığı da değerlendirilir.

Tümörler yavaş büyüdükleri için yıllarca semptomsuz kalabilirler. Boyutları arttıkça alttaki beyin dokusunu komprese ederler. Ancak dura ve kemik invazyonu bu tümörlerin malign olduklarını göstermez. Ancak bu durum, eksizyonun total yapılmasına engel oluşturup, nüksün artmasına yol açabilir.

Menenjiomların % 1 den azı metatstaz yapar. Metastaz en çok akciğer olur. Karaciğer, dalak ve lenf nodları da sırasıyla risk altındadır. Menenjiomların tedavisi total eksizyondur. Total çıkarılmayanlar-da radyoterapi, kemoterapi önerilir. Nüks riski, total çıkarılmayan, yüksek gradeli, tümörler ve erkek hastalarda daha yüksektir. WHO kriterlerine göre benign menenjiomlarda 5 yıllık nüks riski % 3-7, malignlerde ise % 75 olarak bildirilmiştir.

Proliferasyon antijeni ki 67 :

Proliferasyon antijenleri hücre bölünmesinde yardımcı olup, özellikle son yıllarda pek çok neoplastik sürecin prognozunda tayin ve tedavide etkili moleküllerdir. Pek çok tümörde hücrenin proliferasyon indeksi klinik davranışla uyumludur.

Tümörlerdeki mitoz sayısını saptamak oldukça zor ve sübjektiftir. Bu yüzden hücre çoğalması sırasında ortaya çıkan nükleer proteinler değerlendirilerek proliferasyon hızı saptanır. Ki 67 nükleer bir antijen olup, hücrenin bölünme fazında(G1, S, G2 ve bölünme fazında saptanan non-histon proteindir. Ki 67 immünreaktivitesi meme, prostat, over, kolon, akciğer, karaciğer, özofagus, glial tümörler, lenfomalar ve sarkomlarda yaşam süresinde kısalma ile ilgilidir.

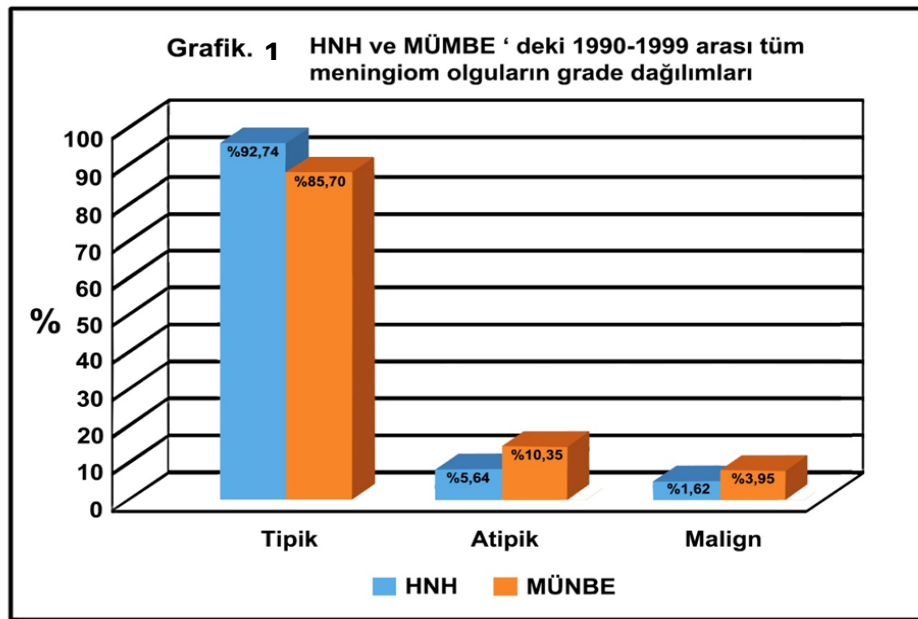
Glial tümörlerde de düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörlerin tanı ve tedavi ve takibinde oldukça önemli bir yer tutar. Meningiomlarda da düşük dereceli ya da benign tümörlerde uyumsuz Ki 67 proliferasyonu agresiv gidişle ilişkilendirilmiştir.

Materyal ve metot

Olgu grubu:

Bu çalışmaya iki ayrı Patoloji merkezinde 1990 ve 1999 yılları arasında meningiom tanısı almış vakalar alındı. Haydarpaşa Numune Hastanesi (HNN) ve Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü (MÜNBE) Patoloji kliniğinde tanı almış, lam ve bloklarına ulaşılabilen 64 vaka dahil oldu. Bu olgulara ait 64 rezeksiyon, aslında 62 vakaya aitti. 30 olgu, tipik, 27 olgu atipik ve 7 olgu da malign grupta yer alıyordu (Grafik 1). Bu olgular arasında rabdoid meningiom mevcut değildi. Papiller meningiom vakası da prognostik agresivlik nedeniyle kapsam dışında bırakıldı.

HNN tanı almış, 37, MÜNBE tanı alan 27 vakanın patoloji raporları, rezeksiyona ait kesitleri, parafin blokları incelendi. Bu hastaların en tipik parafin bloğu saptanarak prospektif histopatolojik inceleme ve tüm lamlar ve immünhistokimyasal boyalar incelenerek retrospektif inceleme materyali oluşturuldu.



İmmünhistokimyasal İncelemenin Basamakları

- 1- Poly L lysinli camlara alınan parafin kesitler bir gece boyunca 37 °C derecede tutulup deparafinize edildi.
- 2- Ksilen, alkol, su ve PBS buffer ile muamele edilerek deparafinizasyon tamamlandı.
- 3- H₂O₂ ile endojen peroksidaz bloke edildi
- 4- Antijen retrieval ile ...işlemi yapıldı(Sodium citrate buffer LAB vision Corp.).
- 5- Bloking reagent ile muamele edilip.. gerçekleştirildi
- 6- Primer antikor eklendi (Mouse, monoclonal Anti Ki 67 Ab-2 (MB67) , Neomarkers).
- 7- Linking reagent

- 8- Labelling reagent
- 9- AEC kromojen ile muamele edildi.
- 10- Harris Hematoksilen ile zıt boyama yapıldı.
- 11- Aqueus medium ile kapatma yapıldı.

Olguların Histopatolojik Değerlendirilmesi :

Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3 kullanılarak WHO 1993 ve Perry ve arkadaşlarının önerdiği gradelendirme sistemindeki parametreler tek tek incelenerek Hematoksilen-Eosin preparatlar değerlendirildi. Histolojik tip tayini ve dural invazyon açısından da karar verildi. Mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında (HPF) sayılarak mm² de hesaplandı. Hiper sellülarite için verilmiş olan >53 nukleus/HPF (>118/mm) ölçüsü, kullanılan mikroskopun r değerinden oranlanarak literatürle uyumlu hale getirildi. İmmünohistokimyasal incelemede her boyamada pozitif ve negatif kontrol çalışıldı. İmmünboyamalar tezin yazarı tarafından ve makine otomatik makine kullanılmaksızın elle gerçekleştirildi.

	Grade I	Grade II	Grade III
WHO	5,41	12,50	16,20
Perry	5,70	12,63	23,37

Tablo.4 WHO ve Perry gradelendirme sistemine göre grupların Ki-67 Pİ ortalamaları

İmmünohistokimyasal Olarak Boyanmış Preparatların Işık Mikroskopunda İncelenmesi

İmmünboyama ile boyanmış preparatlardan uygun boyanmaların varlığı araştırıldı. Kontrollerde tekrarlanan boyamalara rağmen hiç pozitiflik saptanmayan 3 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Preparatlar Olympus marka BH2 model ışık mikroskopunda incelendi.x40 lık büyütmede en az 1000, en çok 1470 hücre sayıldı. Ki 67 100 hücrede nükleer olarak boyanmış hücre sayısı olarak tespit edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bulgular Windows 2000 SPSS(Statistical Package For Social Sciences) istatistik programına kaydedildi. Bu program yardımıyla değişkenler gruplandırıldı. Çalışmamızda korelasyon analizi (Sperman Korelasyon Analiz) yöntemi grupların parametrelere göre farklılıkları Ki-kare Analizi, iki ortalama arasındaki farkın önem testi uygulanmıştır.

Bulgular

Olguların WHO ve Perry Gradelendirme Sistemine Göre Dağılımı

Olguların tamamını 10 histolojik parametreye göre Ki 67 değerleriyle birlikte gösterildiği Exell tablosu hazırlandı. Bu tabloda beyin invazyonu, mitoz sayısı, paternsiz görünüm, makronükleol, nekroz varlığı, artmış sellülarite, küçük hücre varlığı, nükleer pleomorfizm, nükleer atipi, atipik mitoz ve Ki 67 proliferasyon indeksi belirtildi.

Toplam 61 olgunun 37' si kadın 24 ü erkekti (K/E: 1.3/1). Yaş dağılımı 19-82 idi. Ortalama yaş kadınlarda 50.66, erkeklerde 58.21 olarak saptandı. En sık lokalizasyon konveksite (55.73) , onu takiben 14.74 ile infratentoriyal bölge olarak saptandı.

1990-1999 yılları arasında iki ayrı merkezdeki meningiomların toplamı 404 vaka olup, tipik vakaların 355, atipik vakalar 36, malign olanlar 13 adettir. Çalışmaya dahil edilen 30 olgu arasında 10 adet meningotelyomatöz, 5 adet transizyonel, 3 adet metaplastik, 2 adet anjiomatöz, 2 adet mikrokistik, 2 adet psammomatöz, 2 adet sekretuar, 1 adet kordoid ve 1 adet şeffah hücreli varyant olarak değerlendirildi.

Çalışmada 3 adet olguda beyin invazyonunun minimal oluşu, radyolojik ve klinik verilerin birlikte değerlendirilmesi sonucu orijinal tanılarda Grade II (WHO) olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen , invazyon varlığı nedeniyle bu çalışmada Grade III (WHO) olarak kabul edildi.

Sonuç olarak, WHO sınıflandırmasında Grade I olarak saptadığımız 5 olgu Perry Sınıflandırmasına göre Grade II'ye yükselmiş, WHO grade II olan 4 olgu Grade I 'e düşmüş, bir olgu Grade III'e yükselmiştir. WHO grade III olan 8 olgu ise Grade II'ye inmiştir. Toplam 18 olguda bir dereceden fazla olmamak üzere grade değişikliği göstermesine rağmen her iki sistem arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki vardır ($r=0.697$), $p<0.05$).

Ki 67 proliferasyon indeksi :

Ki 67 immünreaktivitesi nükleer ve nükleoler boyanma şeklinde gözlemlendi. Anaplastik meningiomlarda çok yoğun sıcak odaklar , yer yer de diffüze yakın boyanmalar vardı. Tipik meningiomlarda ise çok seyrek boyanmalar saptandı. Nekroz çevresindeki boyanmaların fokal sıcak odaklar halinde olduğu dikkat çekti.Tablo 4 de Ki 67 Pİ ile grade ilişkisi gösterilmektedir.

Ki 67 Pİ ile grade sistemleri arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.05$). Her iki sistemde grade ve ki 67 eşik değeri ile olan ilişki Tablo 5 de görülmektedir.

Grade \ Ki67	WHO		Perry	
	4,2 ↓	4,2 ↑	4,2 ↓	4,2 ↑
Tipik	21 (% 32,8)	9 (% 14,1)	23 (% 36)	8 (% 12,4)
Atipik	2 (% 3,1)	21 (% 32,8)	4 (% 6,3)	25 (% 39)
Anaplastik	4 (% 6,3)	7 (% 10,9)	0 (% 0)	4 (% 6,3)

Tablo .5 WHO / Perry sınıflama sistemine göre grade / Ki-67 ilişkisi

WHO sınıflandırmasında Grade - ki 67 Pİ karşılaştırıldığında kendi içinde anlamlı bir farklılık vardır($p<0.05$). Aynı şekilde Grade I ve Grade III arasında da anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$), fakat Grade II ve Grade III değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Perry sınıflandırmasında ise Grade ile ki 67 Pİ değerlerini kendi içerisinde kıyasladığımızda Grade I ve Grade II arasında anlamlı bir farklılık vardır($p<0.05$). Grade II vakalarda ise yeterli sayı olmadığından karşılaştırma analizi yapılamamıştır.

Çalışmada Ki 67 Pİ değerleri ile parametreler arasındaki korelasyonda en anlamlı kriter mitoz olarak saptanmıştır. Tablo 14 de ki 67 Pİ ile mitoz arasındaki ilişki görülmektedir. Mitozdan sonra anlamlılık sırasına göre parametreler; pleomorfizm, hipersellülarite, nükleer atipi, nekroz, makronükleol varlığı, paternsiz görünüm, küçük hücre varlığı, atipik mitoz ve beyin invazyonu sıralanmaktadır.

Tartışma

WHO nöropatoloji gradelendirme sistemindeki 1993 yılında yapmış olup, bu sisteme eleştiri ve öneriler uzun zamandan beri yapılmaktadır. Örneğin mitoz gibi kantitatif bir değere bile eşik değer önerilmemiştir. Parametreler ayrıntılı olarak açıklanmamıştır (sellülarite gibi) . Bu durum grade sisteminin tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır. İşte A. Perry ve arkadaşlarının 1997 de önerdikleri çalışmalar, sistemde kullanılan küçük hücre varlığı, artmış sellülarite, paternsiz görünüm, fokal nekroz, nükleol belirginliği ve sık mitozun asıl önemli parametreler olduğuna dikkati çekmiştir. Mitoz ve artmış sellülariteyi ölçülebilir sayısal bir değere getirmeye çalışmışlardır. Ayrıca beyin invazyonunun tek başına atipi kriteri olmasına da çalışmaları ile katkıda bulunmuşlardır.

Ki 67 ile proliferen hücrelerin değerlendirilmesi SSS tümörlerinde klinik gidiş ve tedavi planı açısından önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Bazı tümörlerde çalışmalar sürmekte olup, durumu tartışmalıdır. Bu çalışmada Ki 67 Pİ nin histopatolojik parametreler ve her iki grade sistemi ile ilişkisi araştırılarak, sınır olgularda yardımcı yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağı saptanmaya çalışılmıştır. Ki 67 Pİ ile her iki grade sistemi arasındaki ilişki anlamlı bulundu. WHO ile kıyaslanınca Perry sistemi ile Ki 67 Pİ daha uyumlu bulundu.

Ki 67 Pİ grade I ve II ve grade II ve III arasındaki ilişki anlamlı iken, II ve III arasında anlamlı değildir. Atipik meningiomlarda kullanılan % 4.2 değeri, atipik ve malign için bir eşik değeri tanımlanmamıştır. Perry ve arkadaşlarının önerdiği grade II için % 20 eşik değeri tartışmalı olup, bizim çalışmamızda % 13.8 olarak saptanmıştır.

Beyin invazyonu bu çalışmadaki olguların % 31 inde mevcuttur. WHO da grade III dedirtirken, Perry sisteminde bu parametre atipi kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Çalışmada beyin invazyonu, Ki 67 ile en az körele parametre olarak saptandı.

Mitoz/atipik mitoz değerlendirmesi oldukça sübjektif olduğundan ve gözlemciler arası farklılıkların belirgin olduğu vurgulanmaktadır. Oysa bu çalışmada mitoz sayısı Ki 67 ile en iyi körele olan parametre olarak saptandı. Atipik mitoz ise uyumluluk sırasında 9. Sırada.

Nekrozun varlığı, fokal ya da yaygın olsa da Perry sınıflandırması için tek başına atipi kriteri değildir. Nekroz bu çalışmada Ki 67 Pİ ile korelasyon sıralamasında 5. sırada yer almaktadır. Nekroz çevresinde mitoz ve Ki 67 oranı da yüksek saptanmıştır.

Makronükleol ve küçük hücre varlığı uzun zamandır anaplazi kriteri olup, Perry sınıflandırmasında en önemli 4 parametre içindedir. Farklı kesitlerde ve fokal alanlarda aranması gereken bir kriter olup, Ki 67 anlamlılık açısından sırasıyla 6. ve 8. sıradadır.

Patensiz görünüm, meningotelyal yapının ya da fibröz bantların kaybı anlamına gelir. Neoplastik hücreler sinsityal bir formda görünürler. Bu parametre çalışmamızda anlamlı olarak saptanmış, Ki 67 korelasyonunda 7. Sırada yer almaktadır.

Artmış sellülarite, Perry sınıflandırmasında nümerik değer olarak tanımlanmış olup, Ki 67 ile korelasyonu mitoz ve pleomorfizmin ardından 3. sırada yer almaktadır. Bu durum belki de sübjektifliğinin ortadan kalkması sonucu gerçekleşmiş görünmektedir.

Nükleer pleomorfizm ve nükleer atipi varlığı öteden beri bilinmekte olup, atipik meningiomlarda dejenerasyon bulgusu olarak saptanabilir. Bu çalışmada Ki 67 ile korelasyonda pleomorfizm ikinci, nükleer atipi ise dördüncü anlamlı parametredir.

Çalışmada histopatolojik değerlendirme sonucu çok sayıda örnek alınmış materyallerde bile bazen tek bir bölgenin grade değiştirici ya da belirleyici olduğu saptanmıştır. Bu da çok sayıda örneklemin önemini ortaya koymaktadır.

Sonuçlar

WHO meningiom gradelendirme sistemiyle ilgili eleştiriler ve öneriler uzun zamandan beri yapılmaktadır. WHO meningiom gradelendirme sisteminde örneğin mitoz sayısı için net bir değer verilmemiştir. Kullanılan parametreler yeterince ve kesin sınırlarla tarif edilmemiştir.

- Perry ve arkadaşlarının önerdiği ile WHO meningiom grade sistemi birbiriyle uyumludur.
- Perry gradelendirme sistemi Ki 67 ile daha uyumludur.
- Gradelendirmede kullanılan 10 parametreden Ki 67 ile en çok körele olan mitozdur. Sonra sırasıyla nükleer pleomorfizm, artmış sellülarite, nükleer atipi, nekroz, makronükleol varlığı, patensiz görünüm, küçük hücre varlığı ve beyin invazyonudur.
- Perry' nin önerdiği 4 parametrenin (artmış sellülarite, patensiz görünüm, makronükleol varlığı ve küçük hücre varlığı) dışında pleomorfizm, nükleer atipi de Ki 67 ile uyumludur.

- Perry nin önerdiği 4 parametreden yüksek korele olan artmış sellülaritedir. Bu da nümerik parametrelerin daha koordine olduğunu düşündürmektedir.
- Beyin invazyonu Ki 67 ile en uyumsuz parametredir

Kaynaklar

- 1-Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.*1997 Dec;21(12):1455-65.
- 2-Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. Cancer. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. 1999 May 1;85(9):2046-56
- 3- Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Cancer. The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. 1998 Jun 1;82(11):2262-9.
- 4- Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y, Handa J. Meningioma: proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery.* 1995 Dec;37(6):1049-55.
- 5- Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, Takeshita I, Tateishi J, Fukui M. MIB1 staining index and scoring of histologic features in meningioma. Indicators for the prediction of biologic potential and postoperative management. *Cancer.* 1994 Dec 15;74(12):3176-89
- 6- Prayson RA. Malignant meningioma: a clinicopathologic study of 23 patients including MIB1 and p53 immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol.* 1996 Jun;105(6):719-26.
- 7- Ide M, Jimbo M, Yamamoto M, Umebara Y, Hagiwara S, Kubo O. MIB-1 staining index and peritumoral brain edema of meningiomas. *Cancer.* 1996 Jul 1;78(1):133-43.
- 8- Abramovich CM, Prayson RA. MIB-1 labeling indices in benign, aggressive, and malignant meningiomas: a study of 90 tumors. *Hum Pathol.* 1998 Dec;29(12):1420-7.
- 9- Abramovich CM, Prayson RA. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and nonrecurrent meningiomas. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 Sep;123(9):793-800.
- 10- I Salmon I, R Kiss, M Levivier, M Remmelink, J L Pasteels, J Brotchi, J Flament-Durand. Characterization of nuclear DNA content, proliferation index, and nuclear size in a series of 181 meningiomas, including benign primary, recurrent, and malignant tumors. *Am J Surg Pathol.* 1993 Mar;17(3):239-47.
- 11- Matsuno A, Nagashima T, Matsuura R, Tanaka H, Hirakawa M, Murakami M, Tamura A, Kirino T. Correlation between MIB-1 staining index and the immunoreactivity of p53 protein in recurrent and non-recurrent meningiomas. *Am J Clin Pathol.* 1996 Dec;106(6):776-81.
- 12- Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg.* 1992 Oct;77(4):616-23.
- 13- Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, Matsuura R, Asai A, Suzuki I, Sasaki T, Kirino T. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. *Cancer.* 1999 May 15;85(10):2249-54.
- 14- Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features of meningioma. *J Neurosurg.* 1989 Nov;71(5 Pt 1):665-72.
- 17- Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg.* 1985 Jan;62(1):18-24.
- 18- Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol.* 1986 Mar;25(3):233-42.

- 19- Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlström T, Valtonen S. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. *Surg Neurol.* 1985 Aug;24(2):165-72.
- 20- Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery.* 1992 Jul;31(1):2-12.
- 21- Sankila R, Kallio M, Jääskeläinen J, Hakulinen T. Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer.* 1992 Sep 15;70(6):1568-76
- 22- E Karamitopoulou I, E Perentes, M Tolnay, A Probst. Prognostic significance of MIB-1, p53, and bcl-2 immunoreactivity in meningiomas. *Hum Pathol.* 1998 Feb;29(2):140-5.
- 23- L A Langford I, C S Cooksley, F DeMonte. Comparison of MIB-1 (Ki-67) antigen and bromodeoxyuridine proliferation indices in meningiomas. *Hum Pathol.* 1996 Apr;27(4):350-4
- 24- A Perry I, R B Jenkins, R J Dahl, C A Moertel, B W Scheithauer. Cytogenetic analysis of aggressive meningiomas: possible diagnostic and prognostic implications. *Cancer.* 1996 Jun 15;77(12):2567-73.
- 25- Vagner-Capodano AM, Grisoli F, Gambarelli D, Sedan R, Pellet W, De Victor B. Correlation between cytogenetic and histopathological findings in 75 human meningiomas. *Neurosurgery.* 1993 Jun;32(6):892-900
- 26- Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, Shaw EG. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc.* 1998 Oct;73(10):936-42
- 27- J Gerdes I, L Li, C Schlueter, M Duchrow, C Wohlenberg, C Gerlach, I Stahmer, S Kloth, E Brandt, H D Flad. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67 Affiliations expand. *Am J Pathol.* 1991 Apr;138(4):867-73.
- 28- Gerdes J. Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin Cancer Biol.* 1990 Jun;1(3):199-206.
- 29- Møller ML, Braendstrup O. *J Neurooncol.* No prediction of recurrence of meningiomas by PCNA and Ki-67 immunohistochemistry. 1997 Sep;34(3):241-6.
- 30- Sasaki A, Naganuma H, Kimura R, Isoe S, Nakano S, Nukui H, Suzuki K, Kawaoi A. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining as an alternative to bromodeoxyuridine (BrdU) immunostaining for brain tumours in paraffin embedded sections. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;117(3-4):178-81.
- 31- Niedermayer I, Kolles H, Zang KD, Feiden W. Characterization of intermediate type (WHO "atypical") meningiomas. *Clin Neuropathol.* 1996 Nov-Dec;15(6):330-6.
- 32- Burger SchEithauer –Kleinschmith- Demasters – Rodriguez-Tihan Ersen. *Rashing Diagnostic Pathology NEUROPATHOLOGY Second Edition Amirsys Elsevier*
- 33- Scheithauer BW: Tumors of meninges; proposed modification of the World Health Organization classification. *ACTA Neuropathol* 1990; 80:343-354.

Presentation ID/Sunum No= 440

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Arteriovenöz Fistül Komplikasyonlarının Yönetimi ve Sekonder Fistül Seçenekleri

Doç. Dr. Yüksel DERELİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Özet

Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında görülen arteriovenöz fistül komplikasyonlarının yönetimi ve sekonder arteriovenöz fistül seçenekleri analiz edildi. Son dönem böbrek yetmezliği hastaları için en önemli renal replasman tedavisi yöntemi hemodiyalizdir. Hemodiyalizin idame ettirilebilmesi için ise bir damar yoluna ihtiyaç vardır ve kalıcı vasküler erişim büyük oranda arteriovenöz fistüller ile sağlanmaktadır. Oluşturulan fistüllerde sürekli kullanım, intimal hiperplazi ve enfeksiyon gibi sebeplerle çeşitli komplikasyonlar gelişmekte ve sonuçta fistül işlevsiz hale gelmektedir. Arteriovenöz fistüllerde kanama, tromboz, düşük veya yüksek debi, arteriyel steal sendromu, venöz hipertansiyon, anevrizma gelişimi, enfeksiyon ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyon gelişmesini önlemek veya en aza indirmek için peroperatif dönemde ve fistülün kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar ve alınması gereken bazı önlemler vardır. Arteriovenöz fistül komplikasyonlarının yönetiminde primer hedef fistülün korunması olmalıdır. Eğer bu mümkün değilse sekonder fistül seçenekleri için planlanma yapılmalıdır. Arteriovenöz fistülde komplikasyon gelişmesini ve işlev kaybını önlemek için hasta, nefrolog, vasküler cerrah ve diyaliz hemşiresi arasında iyi bir koordinasyon ve takım çalışması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Arterio venöz fistül, hemodiyaliz, komplikasyon.

Management of Arteriovenous Fistule Complications And Secondary Fistule Options

Abstract

In this study, management of arteriovenous fistula complications seen in hemodialysis patients and secondary arteriovenous fistula options were analyzed. Hemodialysis is the most important method of renal replacement therapy for patients with end stage renal disease. In order to maintain hemodialysis, a vascular access is required and permanent vascular access is mostly provided by arteriovenous fistulas. In fistulas created, various complications develop due to reasons such as continuous use, intimal hyperplasia and infection, and as a result, the fistula becomes dysfunctional. Complications such as bleeding, thrombosis, low or high flow rate, arterial steal syndrome, venous hypertension, aneurysm, infection and heart failure may develop in arteriovenous fistulas. In order to prevent or minimize the development of complications, there are some points to be considered and some precautions to be taken during the peroperative period and during the use of the fistula. The primary goal in the management of arteriovenous fistula complications should be to preserve the fistula. If this is not possible, planning

should be made for secondary fistula options. To prevent complications and loss of function in arteriovenous fistula a good coordination and teamwork is required between the patient, nephrologist, vascular surgeon and dialysis nurse.

Keywords: Arterio venous fistula, hemodialysis, complication.

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği hastaları için en önemli renal replasman tedavisi yöntemi hemodiyalizdir. Hemodiyalizin idame ettirebilmesi için ise bir damar yoluna ihtiyaç vardır ve kalıcı vasküler erişim büyük oranda arteriovenöz fistüller ile sağlanmaktadır. Oluşturulan fistüllerde sürekli kullanım, intimal hiperplazi ve enfeksiyon gibi sebeplerle çeşitli komplikasyonlar gelişmekte ve sonuçta fistül işlevsiz hale gelmektedir. Arteriovenöz fistüllerde kanama, tromboz, düşük veya yüksek debi, arteriyel steal sendromu, venöz hipertansiyon, anevrizma gelişimi, enfeksiyon ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyon gelişmesini önlemek veya en aza indirmek için peroperatif dönemde ve fistülün kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar ve alınması gereken bazı önlemler vardır.

Yöntem

Hemodiyaliz için primer fistül seçeneği genelde önkolda oluşturulan radiosefalik fistüllerdir. Hastaların çoğunda eşlik eden diyabet, hipertansiyon veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalık bulunduğu için vasküler yapılar uygun olmayabilir. Uygun olmayan vasküler yapılar ile oluşturulan fistül, kullanım hataları ve komplikasyonlar sonucu fistül disfonksiyonu ve sekonder fistül girişimi gerekebilir. İdeal vasküler yapının ve seviyenin belirlenmesi için iyi bir preoperatif değerlendirme gerekir. Fistül açılması planlanan hastalarda ilgili kolun korunması; kan örneği alınması ve damar yolu açılmasından kaçınılması önemli noktalardan birisidir. Anamnez, fizik muayene ve gerekli olgularda dopler ultrasonografi ile vasküler yapılar değerlendirilerek fistül için en uygun arter ve ven belirlenmelidir. Operasyon esnasında vasküler yapılara müdahalede oldukça hassas davranılması ve mümkün olduğunca az temas edilmesi gerekir. İşlem esnasında hipotansiyondan kaçınılması ve heparin ile antikoagülasyon uygulaması trombotik komplikasyonları önler. Akım çalması ve düşük fistül debisinin önlenmesi için venöz yan dalların ligasyonu önemlidir. Perioperatif kanama ve tromboz açısından yakın takip gerekir. İşlem sonrasında hastaya fistülünü korumaya yönelik bilgi verilmesi (fistül oluşturulan koldan kan aldirmaması, tansiyon ölçtürmemesi ve fistüle bası yapacak kıyafetlerden kaçınması vb) gerekir. Benzer şekilde, fistülün uzun süreli kullanılabilmesi için diyaliz ekibine de eğitim verilmelidir. Fistülün sürekli kullanımı ve intimal hiperplazi gelişimine bağlı olarak fistülde komplikasyon ve disfonksiyon gelişebilir. En sık görülen komplikasyon olan fistül trombozunda erken dönemde yapılacak trombektomi işlemi ile fistül yeniden fonksiyonel hale getirilebilir ve bu nedenle tanıda geç kalınmamalıdır. Benzer şekilde diğer komplikasyonların önlenmesi ve komplikasyon gelişmesi durumunda ise sekonder fistül planlaması yapılmalıdır.

Bulgular

Fistül oluşturulduktan sonra thril muayenesi kontrol edilmeli ve çalışır fistül elde edilmeden işleme son verilmemelidir. Fizik muayene ve dopler ultrasonografi kontrolü ile fistül maturasyonu takip edilmeli ve yeterli maturasyon sağlanmadan fistül diyaliz için kullanılmamalıdır. Düşük debi varsa akım çalan yan dalların tespiti ve işaretlenmesi için ultasonografi yapılabilir. En sık görülen komplikasyon olan fistül trombozunun en sık sebebi kanülasyon hataları, hipotansiyon, diyaliz sonrasında kanama kontrolü için fistüle aşırı kompresyon uygulanması ve tromboza yatkınlıktır. Diyaliz personeline eğitim verilerek kanülasyon ve dekanülasyon problemleri önlenabilir. Diyaliz esnasında ve sonrasında hipotansiyona dikkat edilmeli ve varsa antihipertansif ilaç tedavisi düzenlenmelidir. Diyaliz esnasında heparinizasyona özen gösterilmelidir. Fistülde tromboz gelişmesi halinde erken trombektomi ile yeniden akım sağlanabilir ve bu nedenle tanı ve girişimde geç kalınmamalıdır. Yüksek debi durumunda steal sendromu ile elde iskemi ve düşük kardiyak debi gelişebilir. Bu durumda fistül akımını azaltacak müdahale ve hatta fistülün iptali gerekebilir. Anevrizma gelişimi ve ilişkili komplikasyonlar fistül ve hastanın hayatını tehdit edecek

sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi önemlidir. Primer fistül disfonksiyonu geliştiğinde diyaliz seanslarının devamı ve yaşam kalitesinin korunması için sekonder fistül girişimlerinin planlanması önemlidir. Bir koldaki fistül seçenekleri bitmeden diğer kola geçilmemelidir. Sekonder fistül tercihi olarak öncelikle bir üst seviyedeki fistül alternatifi ve bazilik ven transpozisyonu gibi otojen fistül seçenekleri değerlendirilmeli, greft ile fistül seçeneği son tercih olarak değerlendirilmelidir. Alt ekstremitede fistül oluşturulması ve son aşamada kalıcı diyaliz kateterlerini kullanmak veya periton diyalizi gerekebilir.

Tartışma

Son dönem böbrek yetmezliğinde ideal replasman tedavisi böbrek naklidir. Ancak gelişen tıbbi teknoloji ve artan uygulamalara rağmen istenilen sayıya ulaşılamamaktadır. Hemodiyaliz dünyada ve ülkemizde en sık uygulanan renal replasman tedavisi seçeneğidir ve sürekli ve kaliteli hemodiyaliz uygulaması için iyi bir damar yoluna, yani vasküler erişime ihtiyaç duyulur. Hemodiyaliz için vasküler erişim seçenekleri arasınada geçici veya kalıcı diyaliz kateterleri ve otojen venöz yapılar veya sentetik greftler ile oluşturulan arteriovenöz fistüller yer alır.

İlk tercih olarak önerilen vasküler erişim yöntemi otojen fistüllerdir. Bu amaçla tüm vasküler erişim kılavuzlarında son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz seansları başlamadan önce fistül oluşturulması ve diyalize hazırlık yapılması önerilmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin en önemli sebepleri diyabet ve hipertansiyondur. Bu da primer fistül için vasküler uygunluğu ve oluşturulan fistüllerde komplikasyon ve disfonksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Sonuçta primer vasküler yapı yetersizliği veya komplikasyonlar sonucu sekonder fistül girişimlerine gereksinim duyulmaktadır. Sekonder fistül gereksinimi ve lüzumsuz girişimleri önlemek için peroperatif değerlendirme önemlidir. Oluşturulan fistüllerde maturasyon takibi ve fistülün diyaliz için kullanılmaya başlama zamanının belirlenmesi kritik önem arz eder. Primer fistül oluşturulan hastalarda fistülü korumak, komplikasyon gelişmesini önlemek ve sekonder girişimleri en aza indirmek için hastanın ve diyaliz hemşiresinin eğitilmesi önemlidir. Kanama, tromboz, steal sendromu, kalp yetmezliği ve anvrizma gibi bir komplikasyon gelişmesi durumunda hastanın hayatını tehdit edecek sonuçlardan kaçınmak ve fistülü kurtarmak için sürekli yakın takip ve işbirliği gerekir.

Sonuç olarak, arteriovenöz fistül komplikasyonlarının yönetiminde primer hedef hayatı tehdit edecek komplikasyonlardan kaçınılması ve fistülün korunması olmalıdır. Eğer bu mümkün değilse sekonder fistül seçenekleri için planlanma yapılmalıdır. Sekonder fistül girişiminde yine öncelikle otojen fistül oluşturulması hedeflenmeli ve greft seçeneği son alternatif olarak düşünülmelidir. Arteriovenöz fistülde komplikasyon gelişmesi ve işlev kaybını önlemek için hasta, nefrolog, vasküler cerrah ve diyaliz ekipleri arasında iyi bir koordinasyon ve takım çalışması esastır.

Presentation ID/Sunum No= 446

Oral Presentation / Sözlü Sunum

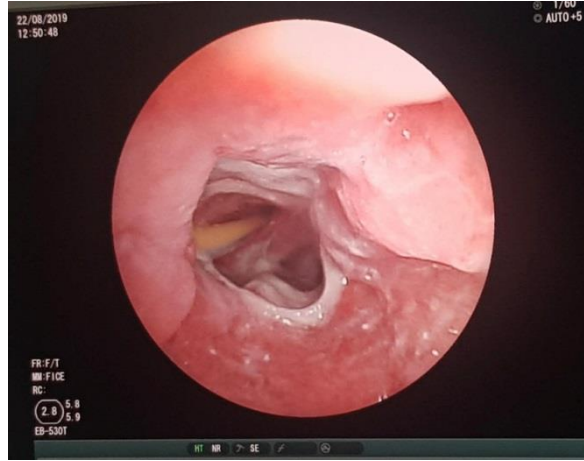
Palyatif Bakım Hastasında Gelişen Trakeözofageal Fistül Olgusu

Dr Semih Aydemir ¹, Dr Metin Kılınc ²

¹ SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, ² Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği ABD.

Giriş: Trakeoözofageal fistül (TÖF); trakea ile özefagus arasında oluşan normal dışı bağlantıdır. Nadir görülen bir patolojidir. Tedavisi ve takibi zor bir süreçtir. Hayati ehit oluşturan bir patolojidir. Çoğunlukla TÖF travma veya cerrahiye bağlı olarak gelişir, yoğun bakımlarda uzun süreli entübasyon veya trakeostomi uygulamaları ve tekrarlayan entübasyonlara bağlı olarak trakeal mukozada gelişen erozyon, iskemi ve nekroz sonucu da gelişebilmektedir. Erken müdahale edilmediği takdirde aspirasyon pnömonisi ile birlikte malnütrisyona görülür. Bu komplikasyonlar ölüme yol açabilir. Uzun süreli entübasyon sonrası açılan trakeostomi sonrası gelişen TÖF olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu: 50 yaşında kadın hasta intoksikasyona bağlı kardiopulmoner arrest neticesinde yoğun bakıma alınmış. Yoğun bakım sürecinde bilinci açılmayan ve genel durumu toparlamayan hasta yatışının 25. gününde trakeostomi işlemi yapılarak dış merkez bir palyatif bakım ünitesine ev tipi mekanik ventilatör ile eve taburculuk sürecinin planlanması için sevk edilmiş. Bu merkezde takipleri sırasında trakeostomi kanülü değiştirilirken yaşanan problemler (kanülün yerleştirilmesinde zorlanma, yüksek basınca bağlı hasta mekanik ventilatör uyumsuzluğu ve yeterli tidal volüm oluşturamama) sonrasında hasta ileri tetkik ve tedavi için hastanemize acil çağrı merkezi aracılığı ile kabul edilmiştir. GKS:5 olan hastanın ilk değerlendirilmesinde nazogastrik tüpüne bağlanmış serbest drenaj torbasının hava ile dolu olduğu gözlemlendi. Hastaya bronkoskopi planlandı. İşlem öncesinde hastaya akciğer filmi çekildi ve mide havasının arttığı görüldü. Hastaya yapılan fiberoptik bronkoskopi işlemi; trakeostomi kanülünün trakea arka duvarda sabit olduğu ve trakea lümen çapının dar olduğu görülmesi üzerine, bronkoskopi eşliğinde kanül geri çekildi. Vokal kordan yaklaşık 2-3 cm uzakta trakeanın posterior duvarında özefagusa açılan fistül gözlemlendi (Resim-1). Kanül yerleştirilmesi esnasında kanül ucunun bu alana denk geldiği ve hastanın havalandırılmadığı görüldü. Hastanın genel durumu değerlendirildiğinde operasyon veya girişimsel bir işlem planlanmayıp fistülü bypass edecek daha uzun bir spiralli trakeostomi kanülü takılarak hastanın ventilasyonu sağlandı. Takibinde; perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) açılan ve genel durumunda bir bozulma olmayan hasta palyatif bakım merkezine tekrar nakledildi.



Resim-1: Arka duvarda fistül ve nazogastrik tüp görünümü

Tartışma: TÖF mekanik ventilatöre bağlı hastalarda uzun dönemde görülen bir komplikasyonudur. Genel olarak uzun süreli ve yüksek basınçlı endotrakeal tüpün veya trakeostomi kanülünün kaf basıncının yüksekliğine bağlı olarak görülebilir. TÖF'ten korunmak için kullanılan endotrakeal tüp ve trakeostomi kanülünün kaf basınçlarını monitörize etmek gereklidir .Otopsiler ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki çoğu postentübasyon veya trakeotomi sonrası trakea stenozu ve trakeaözofageal fistüller yüksek basınçlı kafların direkt bası nekrozuna bağlıdır .

Günümüzde yüksek volüm-düşük basınçlı kafların gelişimiyle kafa bağlı TÖF insidansı %0.5'e gerilemiştir. Önerilen kaf basıncı 20-30 cmH₂O basınçları arasındadır.30 cmH₂O 'yu geçememesi gelişecek komplikasyonları önleyecektir. Kaf basıncı 30 cmH₂O basıncını geçtiğinde kapiller dolaşım bozulmaya başlar. 50 cmH₂O 'yu geçtiği zaman 15 dakika gibi kısa bir sürede trakeal mukozada iskemik hasar oluştuğu çalışmalarda gösterilmiştir.

Tedavide medikal ve cerrahi yöntemler mevcuttur. Medikal tedavide hastanın fistülünün spontan kapanması beklensede bu ancak çok küçük bir hasta grubunda mümkün olmuştur. Endoskopik yapıştırıcı kullanarak yapılan işlemler ise hastaların çoğunda başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu nedenle hastalara medikal tedavide endoskopik stent yerleştirilmesi cerrahi yapılamayacak hastalarda palyatif tedavi sağlamaktadır. Genel durumu iyi fistül çevresi kanlanmam ve doku iyileşmesinin iyi olduğu hastalarda, cerrahi olarak hava yolu bütünlüğü tekrar sağlanıp etkin ventilasyon sağlanabilir

TÖF genel olarak sık solunumsal komplikasyonlar ve gastrik distansiyona neden olur. Tanıda yüksek çözünürlüklü CT, direk grafi, kontrastlı grafi ve endoskopi kullanılabilir. Tanıda direk grafinin kullanım sınırlıdır. Tanıda en uygun yöntem özefagoskopi veya bronkoskopi ile fistülün direkt görülmesidir .

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde kullanılan endotrakeal tüp ve trakeostomi kanüllerinin kaf basınçlarının sıkı takibi TÖF gibi meydana gelebilecek önemli komplikasyonların önüne geçilebileceği unutulmamalıdır.Yoğun bakım ünitelerinde TÖF farkındalığını artırması ile manometre ve basınç ölçümlerinin kliniklerde kullanımı sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Trakeoözefageal fistül, Trakeotomi kanülü kaf basıncı , Uzamış entübasyon, Fiberoptikbronkoskopi

Presentation ID/Sunum No= 448

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Granüloamatöz Lobüler Mastit: Nüks ve Malignite Açısından Tek Merkez Uzun Süreli Takip Sonuçları

¹Exp. Dr. Ayşe ARDUÇOĞLU MERTER, ²Assoc. Prof. Dr. Tangül BULUT PINARCI,

¹SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

²SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

Özet

Giriş: Spesifik bir etiyolojik ajanın yokluğunda, idiyopatik granüloamatöz mastit olarak da adlandırılan granüloamatöz lobüler mastit (GLM), nadir görülen memenin inflamatuvar bir hastalığıdır. Klinik ve radyolojik olarak karsinomu düşündürmesi nedeniyle ayırıcı tanıda önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmanın amacı GLM tanısı konmuş hastaların uzun dönem takip sonrası nüks oranını ve ayrıca malignite ile ilişkisini araştırmaktır. Materyal/metod: Hastane arşivi, 2010-2015 yılları arası GLM tanısı konan hastalar için retrospektif olarak tarandı. Elde edilen demografik, klinik, radyolojik ve patolojik veriler kaydedildi. Nüks verileri hem arşiv taraması ile hem de hastalar aranarak sorgulandı. Bulgular: 2010-2015 yılları arasında GLM tanısı konan 34 hasta mevcut idi. Olgulara ait yaş, lezyon yerleşimi, çapı, eşlik eden ek patolojik durumlar ve takip verileri tablo-1’de özetlendi. 7 olguda (%20.6) nüks izlendi. Nüks izlenen hastalarda yaş ortalaması 32,21±2,82 idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.035). Nüks ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki yoktu (tablo-2). Eş zamanlı veya takip süresinde hiçbir olgumuzda malignite gelişmedi. Tartışma/Sonuç: GLM etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Corynebacterium, hücre aracılı reaksiyon, otoimmüitenin rol oynadığı ileri sürülse de bu teoriler kanıtlanamamıştır. GLM, sıklıkla çalışmamızda da izlendiği gibi genç üreme çağındaki kadınlarda görülür. Çoğunlukla kendini sınırlayan GLM’te nüksü engellemek için uzamış steroid tedavisine gerek olabilir. Çalışmamızda uzun süreli (71 ay) takip sonrasında vakaların yalnızca 1/5’inde nüks izlenmiş olup primer meme malignitesi gelişmemiştir. Sonuçta çoğunlukla kitle olarak bulgu veren GLM durumunda, kor biyopsi gibi daha az invaziv yöntemler kullanılarak, medikal tedavi seçeneklerinin de eklenmesiyle hastalığın kontrol altına alınabileceği ve gereksiz geniş cerrahi uygulamalarından kaçınılabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Mastit, Granüloamatöz lobüler mastit, İdiyopatik granüloamatöz mastit

GRANULOMATOUS LOBULAR MASTITIS: SINGLE CENTERED LONG-TERM FOLLOW-UP RESULTS IN TERMS OF RELAPSE AND MALIGNITY

Abstract

Introduction: In the absence of a specific etiological agent, granulomatous lobular mastitis (GLM), also called idiopathic granulomatous mastitis, is a rare inflammatory disease of the breast.

Differential diagnosis is important because it suggests carcinoma clinically and radiologically. The aim of this study is to investigate the recurrence rate of patients diagnosed with GLM after long-term follow-up and also its relationship with malignancy. Methods: The hospital archive was retrospectively scanned for patients diagnosed with GLM between 2010 and 2015. The demographic, clinical, radiological and pathological data obtained were recorded. Relapse data were queried both by archive scanning and by calling patients. Results: There were 34 patients diagnosed with GLM between 2010 and 2015. Age, lesion location, diameter, accompanying additional pathological conditions and follow-up data of the cases are summarized in Table-1. Relapse was observed in 7 cases (20.6%). The mean age of patients with relapse was 32.21 ± 2.82 , and this was statistically significant ($p = 0.035$). There was no significant relationship between relapse and other parameters (table-2). No malignancy developed in any of our cases simultaneously or during the follow-up period. Discussion/Conclusion: GLM etiology is not fully known. Although it has been suggested that Corynebacterium, cell-mediated reaction and autoimmunity play a role, these theories have not been proven. GLM is often seen in young women of reproductive age, as observed in our study. In self-limiting GLM, prolonged steroid therapy may often be required to prevent relapse. In our study, relapse was observed in only 1/5 of the cases after a long-term (71 months) follow-up, and primary breast malignancy did not develop. In conclusion, in the case of GLM, which mostly manifests as a mass, we believe that by using less invasive methods such as core biopsy and adding medical treatment options, the disease can be controlled and unnecessary extensive surgical applications can be avoided.

Keywords: Mastitis, Granulomatous lobular mastitis, Idiopathic granulomatous mastitis

1. Giriş

Spesifik bir etiyolojik ajanın yokluğunda, idiyopatik granüloamatöz mastit olarak da adlandırılan granüloamatöz lobüler mastit (GLM), nadir görülen memenin inflamatuvar bir hastalığıdır¹. İlk kez 1970 yılında Milward ve Gough tarafından, benign granüloamatöz bir lezyon olarak tanımlanmıştır².

Genellikle meme cildinde kızarıklık ve kalınlaşmanın eşlik ettiği tek taraflı, sert meme kitlesi olarak ortaya çıkar^{1,3}. Bilateral tutulum oldukça nadirdir⁴. Meme başı akıntısı genellikle bulunmaz. Lezyon bazen hassastır. Aksiller nodal genişleme ve hassasiyete nadiren rastlanır ve %15 oranında lenfadenomegali bildirilmiştir⁵. Hastalık ilerledikçe, meme derisi ve meme başındaki çekilmeler ve fistülleşme ile klinik olarak inflamatuvar meme karsinomunu düşündürür. Mammografide fokal asimetrik hiperplazi ve ultrasonda düzensiz sınırlı irregüler hipoeoik kitle şeklinde izlenir ve sıklıkla şüpheli olarak raporlanır^{6,7}.

Klinik ve radyolojik olarak maligniteyi düşündürmesi nedeniyle ayırıcı tanıda önemli bir yer tutmaktadır. Tedavi protokolünde konsensus sağlanamamış olması ve hastalığın akut ve kronik alevlenmelerle seyretmesi nedeniyle uzun dönemde hastaların hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Tedavi seçenekleri, tedavisiz izlemden mastektomiye kadar geniş bir yelpazeyi kapsadığı için cerrahlar içinde sıkıntılı bir durumdur⁸. Bu çalışmanın amacı GLM tanısı konmuş hastaların uzun dönem takip sonrası nüks oranını ve ayrıca malignite ile ilişkisini araştırmaktır.

2. Materyal ve Metod

SBÜ. Antalya Eğitim ve Araştırma hastane arşivi, 2010-2015 yılları arası histopatolojik olarak GLM tanısı konan hastalar için retrospektif olarak tarandı. Tarama sonucu tespit edilen 34 olgunun 21'i ultrasonografi (USG) ile değerlendirilirken, 8'i mammografi ile ve 7'si manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildi. 10 olgunun (%29.4) radyolojik veri kaydına ulaşılamadı. Olgulardan 9'una tru-cut biyopsi, 7'sine eksizyonel/insizyonel biyopsi, 10'una geniş kitle eksizyonu ve 8'ine lumpektomi/segmental mastektomi uygulandı. Apse drenajı yapılan 14 hastaya kültür istendi. Hastalara ait yaş, klinik ön tanı, lezyon lokalizasyonu ve yerleştiği kadran, kitlenin boyutu, GLM tanısına eşlik eden

ek patolojik bulgular hastane veri tabanından kaydedildi. Materyaller farklı patoloğlar tarafından rutin çalışma esnasında değerlendirildi.

Nüks varlığı hem arşiv taraması ile hem de hastalar aranarak sorgulandı. Klinik ön tanı, yaş, lokalizasyon, kadran yerleşimi, çap, ek patolojik bulgular ile nüks arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde nitel veriler için Ki-Kare testi, nicel veriler için ise bağımsız örneklerde t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

3. Bulgular

2010-2015 yılları arasında GLM tanısı konan 34 hasta mevcut idi. Tüm olgular kadın olup ortalama yaş $35,32 \pm 6,75$ (24,8-51,0) yıl idi. Klinik ön tanı, olguların 11'inde (%32,4) kitle, 4'ünde (%11,8) apse, 4'ünde (%11,8) karsinom, 3'ünde (%8,8) mastit, 2'sinde (%5,9) GLM idi. 10 (%29,4) olguda klinik ön tanı belirtilmemişti. Olguların 17'si (%51,5) sol meme, 16'sı (%48,5) sağ memede lokalizeydi. 9 (%26,5) olguda memede hangi kadranda lokalize olduğu belirtilmemiş olup 14'ü (%41,2) üst dış kadran, 6'sı (%17,6) alt iç kadran, 3'ü (%8,8) üst iç kadran, 2'si (%5,9) alt dış kadranda yerleşimliydi (Tablo-1). Yapılan kültür sonucunda 2 olguda stafilokok ve 1 olguda difteroid basil üredi.

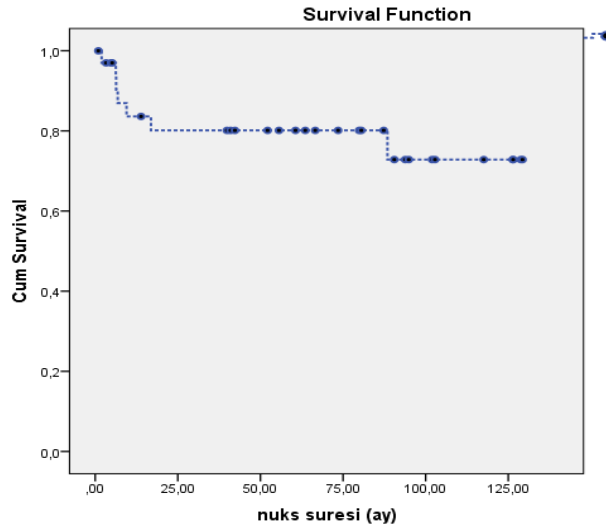
Tablo 1. Olguların Demografik, Lezyon lokalizasyon ve Patolojik özellikleri		
	N	%
Yaş	$35,32 \pm 6,75$ (24,8-51,0)	
Takip süresi (Ay)	$71,51 \pm 40,28$ (0,97-129,30) (Ay)	
Klinik ön tanı		
Belirtilmeyen	10	29,4
Kitle	11	32,4
Apse	4	11,8
CA	4	11,8
GM	2	5,9
Mastit	3	8,8
Lokalizasyon		
Sağ	16	48,5
Sol	17	51,5
Kadran Yerleşimi		
Belirtilmeyen	9	26,5
Alt iç	6	17,6
Üst iç	3	8,8
Alt dış	2	5,9
Üst dış	14	41,2
Çap (cm)	$3,68 \pm 3,15$ (0,80-15,00)	
Nüks		
Yok	27	79,4
Var	7	20,6
Nüks süresi (Ay)	$6,83$ (1,93-88,47)	

Olgulardan 14'ünde (%41) patolojik incelemede makroskopik olarak belirgin bir kitle tarif edilmemekteydi. Kitle tarif edilen olgularda ortalama çap $3,68 \pm 3,15$ cm olup çaplar 0,80-15,00 cm arasında değişmekteydi (Tablo-1). GLM dışında olgularda duktal epitelyal hiperplazi, fibrokistik değişiklik, apse, yağ nekrozu, adenozis ek patolojik bulgu olarak rapor edildi. Hiçbir olguda invaziv meme karsinomu veya duktal karsinoma in situ tespit edilmedi.

Olguların ortalama takip süresi $71,51 \pm 40,28$ (0,97-129,30) (Ay) olup 7'sinde (%20.6) nüks izlendi. Nüks izlenen hastalarda yaş ortalaması $32,21 \pm 2,82$ idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.035$) (Tablo-2). Nüksün ortalama süresi $6,83(1,93-88,47)$ aydır. Nüks ile lokalizasyon, kadran, lezyon çapı ve ek patolojik tanılar arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo-2). Eş zamanlı veya takip süresinde hiçbir olgumuzda malignite gelişmedi.

Tablo 2. Nüks ile diğer parametreler arasındaki ilişki					
	NÜKS				
	Yok		Var		
	N	%	N	%	p
Yaş	$36,11 \pm 7,26$		$32,21 \pm 2,82$		0,035*
Takip süresi (Ay)	$69,75 \pm 41,06$		$78,28 \pm 39,39$		0,625
Lokalizasyon					
Sağ meme	14	87,5	2	12,5	0,358
Sol meme	13	76,5	4	23,5	
Kadran					
Belirtilmeyen	7	77,8	2	22,2	0,476
Alt iç	4	66,7	2	33,3	
Üst iç	2	66,7	1	33,3	
Alt dış	1	50,0	1	50,0	
Üst dış	13	92,9	1	7,1	
Çap	$3,72 \pm 3,38$		$3,43 \pm 1,60$		0,888

Toplam 34 olgunun nüks için zamana bağlı değişimi grafik 1'de verilmiştir. Buna göre GLM tanısı aldıktan sonra 125 aylık bir sürede yaklaşık olarak %25 olasılıkla nüks gelişmesi beklenmektedir.(Şekil-1)



Şekil-1: Nüksün zamana bağlı değişimi

4. Tartışma ve Sonuç

GLM etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Her ne kadar *Corynebacterium* ile ilişkilendirilse de herhangi bir mikroorganizma izole edilememiştir. Bizim çalışmamızda da yalnızca bir olguda difteroid basil üremiş olup bu anlamlı değildir. İnflamasyonun perilobüler dağılımı ve granülatöz karakteri, lobüler hücrelerin bir yada daha fazlasına karşı hücre aracılı reaksiyonu akla getirirse de spesifik bir antijen saptanmamıştır. Reaktif infiltratta belirgin bir plazma hücre komponentinin yokluğu yanısıra vaskülit izlenmemesi etiyojide otoimmünitenin rolünü sorgulanır hale getirmektedir⁴. Doğum veya laktasyonel dönem sonrası izlenmesi, bazı çalışmalarda bildirildiği gibi oral kontraseptif kullanım öyküsünün olması hormonal bir düzensizliğin etiyojide rol oynadığını düşündürmüştür^{7, 8}. Oral kontraseptiflerin, lobüler kanallarda hiperplaziyi indüklediği ve duktüler epitel hücrelerinin obstrüktif deskuamasyonuna, kanalların şişmesine ve nihayetinde perilobular enflamatuvar reaksiyona yol açtığı düşünülmektedir.

GLM sıklıkla reproduktif çağıdaki kadınlarda ve genellikle doğum sonrası izlenir⁷. Ancak doğumla ilişkisi olmayan hastalarda da bildirilmiştir⁵. Literatürde görülme yaşı 17-42 arasında değişmekte olup ortalama 33'tür⁸. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların çoğunluğu genç ve orta yaş grubundadır. Nüks izlenen hastalarımız tüm hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha gençtir.

Literatürde bazı çalışmalarda sol memede daha sık izlendiği bildirilirken, bazı çalışmalarda ise her iki memenin eşit tutulduğu bildirilmiştir^{9, 10, 11}. Çalışmamızda sağ ve sol eşit olarak tutulmuştur. Literatürde GLM'in sıklıkla yerleştiği kadran üst dış kadran olarak bildirilmiştir⁵. Çalışmamızda da lezyonların çoğunluğu üst dış kadranda yerleşimlidir.

GLM mammografide, sıklıkla fokal asimetrik opasite şeklinde ve daha az sıklıkla da düzensiz sınırlı kitle, yada çok sayıda düzgün sınırlı konglomere kitle şeklinde rapor edilir^{6, 7}. USG'de sıklıkla düzensiz sınırlı heterojen hipoekoik kitle ve kitleyle devamlılık gösteren hipoekoik tübüler uzantılar şeklinde tanımlanmıştır³. Literatürde mammogram veya USG'nin normal olduğu olgular da bildirilmiştir⁷. Manyetik rezonans görüntüleme GLM'e spesifik görünüm tariflenmemiştir. Çalışmamızda olgulara ait radyolojik görünüm literatür ile uyumludur. Ancak bazı hastaların radyolojik veri kayıtlarına ulaşamamış olup bu durum çalışmamızın sınırlılıklarından birisini oluşturmuştur.

GLM meme parankiminde palpe edilebilen sert kitle şeklinde bulunur. Makroskopik kesitlerde lezyon sınırları, gri-ten renge sahip, belirsiz nodülerite gösteren kitle şeklinde izlenir. Bazı vakalarda, nodül merkezde küçük apse formasyonu içerebilir. Konfluent apse GLM için karakteristik değildir¹. Çalışmamızda karsinomun tersine çalışma vakalarının önemli bir oranında belirgin kitle izlenmemiş ve kitle boyutu verilememiştir.

Tanı için histopatolojik inceleme gereklidir. GLM'te primer histopatolojik değişiklik, lobül merkezinde granülatöz inflamatuvar reaksiyondur. Granülom, lobül içinde ve çevresinde

lenfoplazmosit, epiteloid histiyosit ve nadiren de eozinofilden oluşur. Enflamatuvar sürecin ilerlemesi ile birlikte, birleşen granülomlar, sürecin lobülosentrik dağılımını, özellikle tümörün merkezi kısmına doğru gizleyebilir veya yok edebilir. Yağ nekrozu, apse oluşumu ve fibrozis, birleşen lezyonlarda lobüler dağılımın silinmesine katkıda bulunur. Yakın dönemde doğurmuş kadınlarda fokal laktasyonel değişiklikler izlenebilir. Duktuslar dilate olup periduktal ya da intraduktal inflamasyon içerebilirler ancak bu belirsizdir. Etkilenen duktus ve lobüllerde normalde kristal veya kalsifikasyon izlenmez ve ayrıca skuamöz metaplazi de nadirdir. Özel boyama ve kültürlerde bakteri, aside dirençli organizmalar veya mantar tespit edilmemiştir⁸.

Ayırıcı tanıya pek çok lezyon girer. GLM ile tüberküloz, sarkoidoz ve kedi tırmığı hastalığı gibi granüloamatöz hastalıkların ayırımı klinik ve patolojik bulgular ile yapılır^{7, 11}. Tüberküloz mastiti daha çok eozinofil lökosit ve nekroz içerir ve GLM genellikle görece daha fazla plazma hücresi içerir¹². Karsinomun çoğu örneğinin, kolayca tanımlanabilen intraduktal veya invaziv karsinom alanları olmasına rağmen, ilişkili karsinom belirgin bir granüloamatöz reaksiyon ile maskelenebilir¹³. Nadiren de, böyle bir zeminde ayırıcı tanı için immünohistokimyasal boyama gerekebilir.

GLM tedavisinde herkes tarafından kabul edilmiş ortak bir tedavi algoritması geliştirilememiştir. Önceleri lezyonun eksizyonunun yeterli olduğu düşünülürken, takip edilen hastalarda eksizyon bölgesinde fistül ve nüks gelişmesi bu düşünceden uzaklaştırmıştır. İlk olarak 1980 yılında De Hertogh¹⁴ tarafından steroid kullanılmıştır ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Spesifik bir enfeksiyon etkeni dışlandıktan sonra tedavide kortikosteroid etkili olabilir¹⁴. Ancak GLM tanısı almış ve klinik olarak hafif bulguları olan olguların spontan regresyon olabileceği ve bu nedenle steroid tedavisinin ciddi klinik bulguları olan hastalar ile sınırlı olması gerektiğini bildiren çalışmalar vardır^{5, 15}. Dirençli olgularda klinik cevap sınırlı olduğu zaman metotreksat veya azotiopirin gibi immünosupressif ajanların kullanılabileceği, tekrarlayan apse veya fistül gibi klinik bulgular varlığında, geniş lokal eksizyon veya mastektominin uygulanabileceği bildirilmiştir¹⁵⁻¹⁷. Çalışmamızda 9 hastaya tru-cut biopsi, geri kalan 25 hastaya cerrahi eksizyon uygulanmıştır. Sınırlı eksizyonların yararının kısıtlı olup rekürrens riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir¹⁶. Nüks oranlarının %16-50 olarak bildirildiği seriler mevcut olup ilk 2 yıllık süreçte 3-6 aylık düzenli takip önerilmektedir¹⁸. Bazı olgu serilerinde ise nüks bildirilmemiştir⁵. Bizim çalışmamızda ise %20 oranında nüks izlenmiş olup literatür ile uyumludur. Nüks oranı ile lezyon büyüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Literatürde geniş lokal eksizyon sonrasında %5.5-50 oranında nüks bildirilmiştir^{11, 19}. Geniş lokal eksizyon sonrası nüks oranı ile genel nüks oranı arasında anlamlı bir farkın olmaması ve çalışmamızda da izlendiği gibi vakaların yarısından fazlasına geniş cerrahi tedavi uygulandığı göz önüne alınırsa geniş cerrahi uygulamaların sorgulanması gerekmektedir.

Sonuçta, çoğunlukla kitle olarak bulgu veren GLM şüphesi durumunda, ayırıcı tanıda kor biyopsi gibi daha az invaziv yöntemler kullanılarak, medikal tedavi seçeneklerinin de eklenmesiyle, hastalığın kontrol altına alınabileceği ve gereksiz geniş cerrahi uygulamalardan kaçınılabileceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Hoda SA, Rosen PP, editor. Inflammatory and reactive tumors. Rosen's breast pathology, 4th ed. Lippincott Williams Wilkins, USA, 2014: 47-49.
2. T M Milward, M H Gough. Granulomatous lesions in the breast presenting as carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1970 Mar;130(3):478-82.
3. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. Clin Radiol. 2002;57:1001-6.
4. Brown KL, Tang PHL. Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon. Am J Surg 1979;138:326-329.
5. Coşkun G, Sarsılmaz A, Varer M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: five different cases were treated medically. Ege Journal of Medicine 49(2): 139-144, 2010.
6. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, et al. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment AJR Am J Roentgenol 2009;193:574-581.
7. Han B-K, Choe YH, Park JM, et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. AIR Am J Roentgenol 1999;173: 317-320.

8. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U. Granulomatous lobular mastitis. *J Clin Pathol.* 1987;40(5):535-40.
9. Diesing D, Axt-Fliedner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M. Granulomatous Mastitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;269(4): 233-236.
10. Lee H J, Oh KK, Kim E, Kwack K S, Jung WH, Lee H K. Radiologic and Clinical Features of Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis Mimicking Advanced Breast Cancer. *Yonsei Medical Journal.* 2006; 47(1): 78-84.
11. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: A 25 year experience. *J Am Coll Surg* 2008; 206(2):269-273.
12. Lacambra M, Thai TA, Lam CC, et al. Granulomatous mastitis: the histological differentials. *J Clin Pathol* 2011;64:405-411.
13. Oberman HA. Invasive carcinoma of the breast with granulomatous response. *Am J Clin Pathol* 1987;88:718-721.
14. DeHertogh D, Rossof AH, Harris AA, et al. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Eng J Med* 1980; 303:799-800 .
15. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg* 2003; 73: 247-249.
16. Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J* 2005; 11:108-114.
17. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J* 2011;17:661-668.
18. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg.* 2007 Aug;31(8):1677- 1681.
19. Patel RA, Strickland P, Sankara IR, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. *J Gen Intern Med.* 2009;25:270-3.

Presentation ID/Sunum No= 450

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Dermatofibrosarkoma Protuberans: 8 Yıllık Retrospektif Değerlendirme

Exp. Dr. Gülşah İnal¹

¹*SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü*

Özet

Giriş: Dermatofibrosarkoma protuberans(DFSP) fibroblastlardan kaynaklanan, nadir ve lokal agresif mezenkimal bir tümördür. Bütün yumuşak doku sarkomlarının %1'ni oluşturur. Belirli bir semptomu olmayan, yavaş büyüyen ve hipertrofik skar ya da benign yumuşak doku lezyonuna benzeyen nodül görünümünde olur.Nadir olması ve benign görünümü nedeni ile geç tanı alması siktir. Bu antitenin farkında olunması hızlı tanı ve uygun tedavi için önemlidir.Çalışmanın amacı nadir görülen bu lezyona dikkat çekmek ve 8 yıl içinde değerlendirilen olguları klinikopatolojik özellikleri ile birlikte literatür bilgileri eşliğinde sunmaktır. Materyal ve Metod: 2013-2020 tarihleri arası arşiv DFSP tanısı almış hastalar için retrospektif olarak tarandı.Saptanan hastaların yaş,cinsiyet,takip süresi,yerleşim yeri,tümör çapı,rekürrens,sarkomatöz diferansiyasyon varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksine ait verileri kaydedildi.Çap ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki incelendi. Bulgular: Arşiv taraması sonucu 8 yıl içinde DFSP tanısı almış 22 hasta saptandı.Hastaların yaş,cinsiyet,takip süresi,rekürrens ve yerleşim yeri dağılımları Tablo1'de,tümör çapı,sarkomatöz diferansiyasyon varlığı ve Ki-67 proliferasyon indeksine ait verileri Tablo2'de özetlendi.Çap ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Tartışma/Sonuç: Dermatofibrosarkoma protuberans(DFSP) yüzeysel, lokal agresif fibroblastik bir neoplazmdir.Bütün yumuşak doku sarkomlarının %1'ini ve bütün malignitelerin yaklaşık %0,1'ini oluşturur.Genellikle genç-orta yaşlı erişkinlerde ortaya çıkar.Kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir.Nadir olması ve benign görünümü nedeni ile geç tanı alması siktir.Sonuç olarak DFSP, tanısız zorlukları olabilen farklı onkolojik bir antitedir.Nadir görülen bu lezyon, klinik olarak benign durumlarla karışabildiği için geç tanı alabilir.Hızlı ve doğru tanı ile birlikte yeterli cerrahi eksizyon tedavisinde en önemli noktaları oluşturmaktadır.Bu çalışma ile nadir görülen sarkom türü olan DFSP vakalarındaki deneyim literatür bilgileri eşliğinde klinikopatolojik özellikleri ile birlikte sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Dermatofibrosarkoma Protuberans, Kutanoz Lezyon, Mezenkimal Tümör

Dermatofibrosarcoma Protuberance: 8-Year Retrospective Evaluation

Abstract

Introduction: Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a rare and locally aggressive mesenchymal tumor arising from fibroblasts.It constitutes 1% of all soft tissue sarcomas.It appears as a nodule with no

specific symptoms that grows slowly and looks like a hypertrophic scar or benign soft tissue lesion. Because of its rarity and benign appearance,late diagnosis is common. Awareness of this entity is important for rapid diagnosis and appropriate treatment.The aim of this study is to draw attention to this rare lesion and to present the cases evaluated within 8 years, together with the clinicopathologic features and literature information. Material and Methods:The archive was retrospectively scanned for patients diagnosed with DFSP between 2013-2020.The data of age,gender,follow-up time,location,tumor diameter,recurrence,presence of sarcomatoid differentiation and Ki-67 proliferation index were recorded.The relationship between diameter and Ki-67 proliferation index was examined. Results:As a result of archive scanning,22 patients diagnosed with DFSP within 8 years were identified.The age,gender,follow-up time,recurrens and location distribution of the patients are summarized in Table 1,tumor diameter, presence of sarcomatoid differentiation and Ki-67 proliferation index are summarized in Table 2.There was no statistically significant relationship between diameter and Ki-67 proliferation index. Discussion/Conclusion:Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a superficial, locally aggressive fibroblastic neoplasm.It constitutes 1% of all soft tissue sarcomas and approximately 0.1% of all malignancies.It usually occurs in young to middle-aged adults and affects women and men equally.Because of its rarity and benign appearance,late diagnosis is common.In conclusion,DFSP is a different oncological entity that may have diagnostic difficulties.Since this rare lesion can be confused clinically with benign conditions,it can be diagnosed late. Together with fast and accurate diagnosis,adequate surgical excision constitutes the most important points in the treatment.In this study, the experience in DFSP cases,which is a rare type of sarcoma,was presented together with the clinicopathologic features in the light of the literature.

Keywords: Dermatofibrosarcoma Protuberans, Cutaneous Lesion, Mesenchymal Tumor

Giriş

Dermatofibrosarkoma protuberans(DFSP) yüzeyel, lokal agresif fibroblastik bir neoplazmdir. Vakaların %10-15'inde sarkomatöz progresyon görülür(1). İlk kez 1890 yılında Taylor(2) tarafından tanımlanan bu nadir kutanöz sarkom, klinik olarak Darrier ve Ferrand tarafından sınıflandırılmış(3) ve son olarak Hoffman tarafından isimlendirilmiştir(4). Bütün yumuşak doku sarkomlarının %1'ini ve bütün malignitelerin yaklaşık %0,1'ini oluşturur(5). İnsidansı 1 milyon kişi için yaklaşık olarak 3-5 vakadır(6). Genellikle genç-orta yaşlı erişkinlerde ortaya çıkar. Bununla birlikte çocuklarda, konjenital olarak da görülen önemli sayıda vaka bildirilmiştir(7). Vakaların çoğunda Kollajen Tip 1 alfa 1(COL1A1) ve platelet-derived growth factor(PDFG) beta genlerinin füzyonuna sebep olan t(17;22)(q22;q13) kromozomal translokasyon bulunur(8). Belirli bir semptomu olmayan, yavaş büyüyen ve hipertrofik skar ya da benign yumuşak doku lezyonuna benzeyen nodül görünümünde olur. Nadir olması ve benign görünümü nedeni ile geç tanı alması sıklıktır(9). Çalışmanın amacı 8 yıl içinde DFSP tanısı almış hastaların klinikopatolojik özelliklerini değerlendirmek ve nadir görülen bu tümörü literatür bilgileri eşliğinde sunmaktır.

Materyal ve Metod

2013-2020 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşivi DFSP tanısı almış hastalar için tarandı. Yaş, cinsiyet, takip süresi, yerleşim yeri, rekürrens, sarkomatöz diferansiasyon varlığı, tümör çapı ve Ki-67 proliferasyon indeksine ait veriler kaydedildi. Kayıt sisteminde iletişim bilgileri bulunan hastalara ulaşılarak nüks açısından sorgulandı. Çap ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki incelendi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Nitel değişkenler için Mann-Whitney U testi, nicel değişkenler için Spearman Rank korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Arşiv taraması sonucu 8 yıl içinde DFSP tanısı almış 22 hasta tespit edildi. Hastaların 11'i kadın ve 11'i erkekti. Olgular 21-78 yaş arasında dağılmaktaydı. Yerleşim yeri olarak 10 tanesi ekstremitede, 7 tanesi gövde ve 3 tanesi baş-boyun bölgesi yerleşimliydi. 2 hastada yerleşim yeri bilgisine ulaşılamadı. 9 hastaya ulaşılamadığı için rekürrens açısından sorgulama yapılamadı. Kalan 13 hastada ortalama takip süresi 4,5 yıl olup rekürrens tespit edilmedi. Cinsiyet, yaş, takip süresi, rekürrens ve yerleşim yerine ait veriler Tablo1'de özetlendi.

Tablo 1:	
Cinsiyet (%)	
Kadın	11(50%)
Erkek	11(50%)
Yaş (yıl) (mean±SD) (min.-max.)	47,66±14,68 (21,2-78,8)
Takip süresi (yıl) (mean±SD)	4,5±2,3 (0,48-4,49)
Rekürrens(13 hasta için)	Yok
Yerleşim yeri(20 hasta için)	10 ekstremitede(%50) 7 gövde(%35) 3 baş-boyun bölgesi(%15)

Tümör çapının değerlendirilmesinde 5 hastada çap bilgisine ulaşılamadı. Kalan 17 hasta için ortalama çap 2 cm olup 0,5-10 cm arasında değişmekteydi. 2 hastada sarkomatöz diferansiasyon mevcuttu. Ki-67 proliferasyon indeksi %1-%18 arasında idi. Tümör çapı, Ki-67 proliferasyon indeksi ve sarkomatöz diferansiasyon varlığına ait veriler Tablo2'de özetlendi. Çap ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi(p=0,385).

Tablo 2:	
Çap Median (min.-max.)	2,0(0,5-10)
Ki-67 Yüzde Median (min.-max.)	4,0(1-18)
Sarkomatöz diferansiasyon varlığı	2 hastada saptandı(%9)

Tartışma

DFSP nadir, yavaş büyüyen ve genellikle sessiz gidişli kutanöz bir sarkomdur. Vakaların yaklaşık %80-90'ı düşük derecelidir ve metastaz oranı %3'ten azdır. Bununla birlikte tümörün invaziv natüründen dolayı lokal rekürrens sıktır. 5 yıllık sağ kalım oranı çok yüksektir(%99-100)(10). Bütün deri tümörlerinin %0,1'ini oluşturur(11). Genellikle genç-orta yaşlı erişkinlerde(2.-5.dekatlar arası sık)

görülmekle birlikte herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir(5). Çalışmada ortalama yaş 47 olup 21-78 yaş arasında dağılmaktaydı. Kadın ve erkeleri eşit oranda etkilemektedir. Çalışmada kadın ve erkek oranı eşit bulundu. Irk ayrımı olmamakla birlikte özellikle pigmente formu olan Bednar Tümörü siyah ırkta daha sıktır. Yaklaşık %50-60 oranında en sık gövdede görülür(11). Bunun dışında %20-30 proksimal ekstremitelerde, %10-15 baş-boyun bölgesinde saptanmaktadır(12). Çalışmada olguların 10 tanesi ekstremitelerde(%50), 7 tanesi gövde(%35) ve 3 tanesi baş-boyun bölgesi(%15) yerleşimliydi.

DFSP değişik şekil ve çaplarda, soliter ve multilobüle yapıda bir tümördür. Palpasyonla sert yapıda olup alttaki dokuya değil yüzeye fiksedir(13). Yetişkinlerde en sık multiple yüzeyel nodüller ile birlikte büyük plak şeklinde görülür. Çocuklarda ise sıklıkla morfea plak benzeri ya da konjenital vakalarda olduğu gibi atrofoderma plak ya da vasküler malformasyon benzeri, nonprotrüde lezyonlar şeklinde olur. Çap genellikle 2-5 cm arasında olmakla birlikte 20 cm'in üzerinde oldukça büyük vakalar da bildirilmiştir(12). Çalışmada ortalama çap 2 cm olup 0,5-10 cm arasında değişmekteydi.

Histopatolojik olarak dermis ve subkutan dokuda diffüz infiltrasyon ile karakterizedir. Neoplastik hücreler subkutan dokuda ve yağ lobülleri arasında fibröz septalar boyunca gelişim gösterir ve bu durum tipik balpeteği görünümüne sebep olur. Epidermis genellikle tutulmamıştır ve tümöral hücreler destrüksiyona sebep olmadan deri eklerini örtebilir. Sitolojik olarak oval-yuvarlak şekilli nükleusa sahip, uniform görünümde, iğsi şekilli hücrelerin birbirini çaprazlayan kısa demetler yapmasından ve storiform patern oluşturmamasından meydana gelir. Sitolojik atipi minimaldir ve mitotik aktivite genellikle düşüktür. Yüzeyel kısmı daha az sellüler olabilir ve bu durum küçük, yüzeyel biyopsilerde önemli tanı zorluğu nedenidir. Nadir olarak derin dokuya infiltrasyonla birlikte subkutanöz kitle şeklinde de ortaya çıkabilir(14). DFSP'nin farklı subtipleri tanımlanmıştır: Atrofik, dev hücreli, sklerotik, dev hücreli fibrosarkoma ya da juvenil, Bednar Tümör ya da pigmente, fibrosarkomatöz, myoid, miksoid ve subkutanöz. Bunların içinde en kötü prognoza sahip olan fibrosarkomatöz tip olup yaklaşık %10-20 oranında görülür ve büyük, hızlı büyüyen ve kas tabakasına invaze lezyonlarda şüphelenmek gerekir(15). Patoloji raporunda prognostik açıdan fibrosarkomatöz alanlar mutlaka belirtilmelidir. Çünkü bu tipte daha fazla rekürrens ve metastaz yapma eğilimi vardır(16).

Histolojik olarak DFSP düşünüldüğü zaman, benzer özelliklere sahip diğer tümörleri dışlamak için immünohistokimyasal çalışma yapılması gerekir. En karakteristik immünohistokimyasal bulgu neoplastik hücrelerin yaklaşık %80-100'ünde görülen CD34 (+)'liğidir(11). Ancak boyanma olmaması tanıyı dışlamaz. Özellikle fibrosarkomatöz alanlarda CD34 ile zayıf boyanma olabilir ya da boyanma görülmeyebilir ve bu marker fibrosarkomatöz alanların ayrımı için de kullanılabilir(17).

Süperfisyal DFSP'ta, klinik olarak derin kısımlara fikse olmadığı için görüntüleme yöntemlerine gerek olmaz. Fakat kas ya da fascia gibi derin dokulara invazyon şüphesi varsa preoperatif olarak Manyetik Rezonans(MR) görüntüleme kullanılabilir(18). Metastaz nadir olup vakaların %3'ünden azında görülür ve semptomlar nedeniyle ihtiyaç olmadıkça evreleme için inceleme yapılması gerekli değildir(19). Rekürren hastalık ya da fibrosarkomatöz tip olan hastalarda akciğer tomografisi ile inceleme tavsiye edilir. DFSP'nin en sık metastaz yaptığı organ akciğerdir(20). Ayrıca beyin, kemik, abdominopelvik bölge ve kalbe de yayılabilir. Çoğu sarkoma benzer şekilde rejional lenf nodlarına metastaz nadirdir ve visseral metastazlardan 3 kat daha az görülür(21). DFSP %25'in üzerinde lokal rekürrens yapma eğilimindedir ve en sık rezeksiyondan sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkar. Rezeksiyondan 15 yıl sonra bildirilen geç rekürrenslere de vardır(22). Gayner ve ark.'na göre, rekürrens için ana etken eksizyonel mikroskopik negatif sınırın 2 cm'in altında olmasıdır(23). Bowne ve ark., rekürrens için negatif prognostik faktörleri 50 yaş üstü, pozitif mikroskopik sınıra yakın rezeksiyon, fibrosarkomatöz varyant, yüksek mitotik oran ve artmış sellülerite olarak tanımlamışlardır(24).

DFSP'nin primer tedavisi lezyonun komple cerrahi eksizyonudur. Standart cerrahi rezeksiyon, %60'a yakın oranda lokal rekürrense yol açabilir. Bunun sebebi de, klinik olarak normal görünümdeki deri sınırında, lezyona ait dokunaç benzeri projeksiyonların gizli olarak yayılmış olmasıdır. Cerrahi tedavinin temel zorluğu yeterli lokal kontrolü sağlayabilmektir. En düşük rekürrens oranı elde etmek için iki cerrahi tedavi yapılabilir: Geniş lokal eksizyon ve Mosh mikrografik cerrahi. Rekürren ya da metastatik hastalıkta, cerrahi tedaviye ek olarak İmatinib mesilat tedavisi de verilebilir(25). DFSP radyosensitif bir tümördür ve adjuvan radyasyon tedavisi, tümör büyümesinin kontrolünde ve postoperatif rekürrens oranının azalmasında etkilidir(26).

Sonuç

DFSP, tanısal zorlukları olabilen farklı onkolojik bir antitedir. Nadir görülen bu lezyon, klinik olarak benign durumlarla karışabildiği için geç tanı alabilir. Hızlı ve doğru tanı ile birlikte yeterli cerrahi eksizyon tedavisinde en önemli noktaları oluşturmaktadır. Bu çalışma ile nadir görülen sarkom türü olan DFSP vakalarındaki deneyim literatür bilgileri eşliğinde klinikopatolojik özellikleri ile birlikte sunuldu.

Kaynaklar

- 1- T.Mentzel,F.Pedeutour,A.Lazar,J.M.Coindre.WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4.edition
- 2- Taylor RW: Sarcomatous tumours resembling in some respects keloid. J Cutan Genitourin Dis 8: 384-387, 1890
- 3- Darier J and Ferrand M: Dermatofibromes progressifs et residivants on fibrosarcomes de la peau. Ann Dermatol Syphilol 5: 545-570, 1924
- 4- Arnaud EJ, Perrault M, Revol M, Servant JM and Banzet P:Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. PlastReconstr Surg 100(4): 884-895, 1997
- 5- B. Llombart,C. Serra-Guill'en, C.Monteagudo, J. A. L.Guerrero, and O. Sanmart'in, "Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management,"Seminars in Diagnostic Pathology, vol. 30, no. 1, pp. 13–28, 2013
- 6- P. Rouhani, C. D. M. Fletcher, S. S. Devesa, and J. R. Toro, "Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases," Cancer, vol. 113, no. 3, pp. 616–627, 2008
- 7- Iqbal CW, St Peter S, Ishitani MB(2011). Pediatric dermatofibrosarcoma protuberans:multi-institutional outcomes. J Surg Res. 170:69-72
- 8- Bichakjian CK, Olencki T, Alam M, Andersen JS, Berg D, Bowen GM, Cheney RT, Daniels GA, Glass LF, Grekin RC, Grossman K, Ho AL, Lewis KD, Lydiatt DD, Morrison WH, Nehal KS, Nelson KC, Nghiem P, Perlis CS, Shaha AR, Thorstad WL, Tuli M, Urist MM, Wang TS, Werchniak AE, Wong SL, Zic JA, McMillian N, Hoffman K, Ho M. Dermatofibrosarcoma protuberans, version 1.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014; 12(6):863-868
- 9- Byung Jun Kim, Hyeonwoo Kim, Ung Sik Jin, Kyung WonMinn, and Hak Chang. Wide Local Excision for Dermatofibrosarcoma Protuberans:A Single-Center Series of 90 Patients. BioMed Research International Volume 2015, Article ID 642549, 9 pages
- 10- Reshadi H, Rouhani A, Mohajerzadeh S, Moosa M, Elmi A. Prevalence of malignant soft tissue tumors in extremities: an epidemiological study in syria. Arch Bone Jt Surg. 2014;2:106-10
- 11- Gloster HM Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol. 1996;35 3 Pt 1:355-74
- 12- Serra-Guillen C, Llombart B, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans. Actas Dermosifiliogr. 2012;103:762-77
- 13- Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. Cancer. 1962;15:717-25
- 14- Bague S, Folpe AL(2008). Dermatofibrosarcoma protuberans presenting as a subcutaneous mass:a clinicopathological study of 15 cases with exclusive or near-exclusive subcutaneous involvement. Am J Dermatopathol 30:327-332
- 15- Llombart B, Monteagudo C, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Serra-Guillen C, Poveda A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. J Am Acad Dermatol. 2011;65:564-75

- 16- Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 2006;30: 436-43
- 17- Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, Dei Tos AP, Fletcher CD. Fibrosarcomatous (“high-grade”) dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:576-87
- 18- Serra-Guillen C, Sanmartin O, Llombart B, Nagore E, Deltoro C, Martin I, et al. Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified Mohs for dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg.* 2011;37:1638-45
- 19- Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malveyh J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51:2604-8
- 20- Bonnabeau RC Jr, Stoughton WB, Armanious AW, Cuono CB, Mossburg WL, Lancaster JR. Dermatofibrosarcoma protuberans. Report of a case with pulmonary metastasis and multiple intrathoracic recurrences. *Oncology.* 1974;29:1-12
- 21- D’Ambros Rosso GM, Barbazza R, Calabro S, Degli Angeli G, Dal Farra F, Puccetti C. Dermatofibrosarcoma protuberans with pulmonary and lymph node metastasis. Description of a case and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol.* 1984;119:345-50.
- 22- Stojadinovic A, Karpoff HM, Antonescu CR, Shah JP, Singh B, Spiro RH, Dumornay W and Shaha AR: Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 7(9): 696-704, 2000
- 23- Gayner SM, Lewis JE and McCaffrey TV: Effect of resection margins on dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123(4): 430-433, 1997
- 24- Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, Brennan MF and Lewis JJ: Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 88(12): 2711-2720, 2000
- 25- Chang CK, Jacobs IA and Salti GI: Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol* 30: 341-345, 2004
- 26- Williams, N.; Morris, C.G.; Kirwan, J.M.; Dagan, R.; Mendenhall,W.M. Radiotherapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am. J. Clin. Oncol.* 2014, 37, 430-432

Presentation ID/Sunum No= 452

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Adolesan ve Genç Erişkinlerde Servikal Sitolojik Anormallik ve Yüksek Riskli HPV Prevelansı

Dr Cem Yalçınkaya

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Adolesan dönem, 10 ila 19 yaş arasını kapsar. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de cinsel ilişkiye başlama yaşı düşmektedir. Serviksin henüz matür olmadığı erken erişkinlik ve adolesan yaşlarda, HPV bulaşması ve HPV ye bağlı premalign ve malign lezyonların ortaya çıkması daha kolaydır. Bu çalışmada, 17 ila 20 yaş aralığındaki adolesan ve genç erişkinlerde servikal sitolojik anormallik ve yüksek riskli HPV prevelansı araştırılmıştır. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran bu yaş aralığındaki 681 hastanın smear sonuçları retrospektif olarak değerlendirmeye alınmış, 645 hastada malignite ve intraepitelyal lezyon negatif bulunmuş, sadece 36 hastada (%5.3) sitolojik anormalliğe rastlanmıştır. Sitolojik anormalliklerin ise tamamına yakını düşük dereceli sitolojik anormallikler (23 ASCUS ve 11 LSIL) şklindedir. Smearların 62 tanesine HPV testi uygulanmış, 44 tanesinde HPV negatif bulunurken, 18 hastada (%29) HRHPV pozitif bulunmuştur. Adolesan ve genç erişkinleri kapsayan çalışmamızın sonuçları, klinik gereklilik olmaksızın sadece tarama amacıyla sitoloji ve HPV bakılmasının, maliyet etkin olmadığı yönündeki genel kabulü destekler nitelikte çıkmıştır. Sonuç olarak 681 smear sonucu çalışmaya dahil edilmiş kadın hastalardaki adolesan olarak tanımlanmıştır.

Giriş

Adolesan yaş grupları, cinsel yol ile bulaşan hastalıklar için risk grubudur(1). Dünya Sağlık Örgütü, 10 ila 27 yaş arasını adolesan olarak kabul eder(2). Serviksin Transformasyon Zonu; çocukluk döneminde kolumnar epitel iken, vajen PH sınırın düşmesi ile değişime uğrayarak skuamoz epitel haline dönüşen metaplazi alanıdır. Bilindiği üzere, serviksin transformasyon zonu, özellikle immatür olduğu adolesan yaşlarda, preinvaziv ve invaziv lezyonlara karşı çok daha duyarlıdır. Çalışmamızda, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniklerine başvuran ve klinik gereklilik olduğu için smear alınmasına karar verilen adolesan ve genç erişkin yaş grubundaki (17 ila 20 yaş) hastaların smear sonuçları hastane veri tabanından alınmış ve değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Metod

Jinekoloji uzmanı ya da uzmanlık öğrencisi doktorlar tarafından alınan sıvı bazlı Pap smear örnekleri sitolojik olarak deneyimli sitopatologlar tarafından incelenmiş ve Bethesda 2014 klasifikasyonuna göre raporlanmıştır(3). HPV testi ise Roche Cobas® 4800 Sistemi ile çalışılmıştır. Cobas sistemi, FDA onayı almış 5 test sisteminden biridir ve 14 adet yüksek riskli HPV tipinden en az birinin varlığında pozitif

olarak raporlanır. HPV 16 ve HPV 18 varlığında bu raporda ayrıca belirtilirken, diğerleri yüksek riskli tipler havuz olarak raporlanır.

Sonuçlar

17 ila 20 yaş aralığındaki 681 hastaya ait Pap smear sonuçları sitolojik değerlendirmeye alınmıştır. 645 hastanın sonucu Malignite ve İntraepitelyal Lezyon İçin Negatif (MILN) olarak raporlanmıştır. 44 hastada ise (%5.3) sitolojik anormalliğe rastlanmıştır. Bu 44 hastanın 23'ünde ASCUS, 11'inde LSIL ve 2 tanesinde ASCH bulunmuştur.

HPV testi ise 62 hastada bakılmıştır. 44 hastada HPV negatif bulunurken, 18 hastada ise (%29) en az bir yüksek riskli HPV tipi pozitif bulunmuştur. 3 hastada HPV 16'ya rastlanmış, 1 hastada HPV 18'e rastlanmış ve 14 hastada ise diğer yüksek riskli HPV tiplerinden en az birinin pozitif olduğu görülmüştür. Sitolojik değerlendirmesi ASCH olan 2 hastadan birinde HPV 18 pozitif bulunurken, diğer hastada HPV tespit edilememiştir. LSIL tespit edilen 11 hastanın ikisinde HPV 16, 7 sinde diğer HPV tipleri pozitif bulunmuştur. 2 hastada ise HPV tespit edilememiştir.

Tartışma

Dünya genelinde olduğu gibi, Türkiye'de de; HPV testi genç erişkinlere ve adolesanlara tarama amacıyla önerilmemektedir. Ancak, klinisyenin uygun görmesi halinde ve klinik şüphe varlığında yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda, beklenildiği gibi adolesan ve genç erişkinlerin büyük çoğunluğuna HPV testi uygulanmamış ve sadece sitolojik değerlendirme yapılmıştır. Sitolojik anormallik prevalansı ve özellikle yüksek dereceli sitolojik anormallik oldukça düşük bulunmuştur. Sadece 2 hastada ASCH bulunmuş ve HSIL hiç görülmemiştir.

HPV testi uygulanan 62 hastanın 18 tanesinde (%29) yüksek riskli HPV tiplerinden en az birine rastlanmıştır. Çalışmamızda; HRHPV prevalansının görece yüksek olmasının, hasta sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünülmüştür. Buna ek olarak, HPV testinin klinik şüphe halinde istenmiş olmasının da buna sebep olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmanın zayıf yönleri olarak, özellikle HPV çalışılan hasta sayısının az olması, hastaların tıbbi ve seksüel özgeçmişlerinin alınamamış olması (sigara kullanımı, ilk cinsel ilişki yaşı ve toplam partner sayısı gibi) düşünülmüştür.

Toplum taraması olarak erken yaşta smear bakmak ve HPV taraması yapmak, maliyet-etkinlik olarak uygun olmadığı ve gereksiz invaziv işlemlere sebebiyet verebileceği için bir çok ülkede ve Türkiye'de uygun bulunmamakta ve önerilmemektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu genel kabulü doğrular niteliktedir.

Referanslar

- 1) Forhan SE, Gottlieb SL, Sternberg MR, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among female adolescents aged 14 to 19 in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1505–1512
- 2) <https://www.who.int/southeastasia/health-topics/adolescent-health>
- 3) Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated. (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis*. 2015 Jul;19(3):175-84. doi: 10.1097/LGT.000000000000115. PMID: 25943863.

Presentation ID/Sunum No= 453

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Bir Üniversite Hastanesinin Altı Yıllık Kist Hidatik Deneyimi (397 Olgu)

İbrahim İbiloğlu, Ayşe Nur Keleş

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Özet

Ekinokokkoz, zoonotik bir enfeksiyon olup, Echinococcus familyasına ait sestod türlerinin larval evresi tarafından oluşturulur. Medikal açıdan önemli iki majör tipi Echinococcus granulosus ve Echinococcus multilocularis'tir. Kistik ekinokokkoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından ihmal edilmiş tropikal hastalıklardan biri olarak tanımlanmaktadır ve halen dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Dünyada Güney Amerika, Kuzey Afrika, Orta Asya, Doğu Avrupa, Rusya, Yakın Doğu ve Orta Doğu, Çin'in batısı ve Akdeniz kıyı şeridi prevalansın en yüksek olduğu bölgelerdir. Ülkemizde özellikle hayvancılık yapılan bölgelerde sık karşılaşılan bir parazitik enfestasyondur. Çalışmamızda, ülkemizde kistik ekinokokkozun sık görüldüğü yerlerden biri olan Diyarbakır ve yöresindeki ekinokokkoz olgularının son yıllardaki durumunu ortaya koymak amacıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi 2015-2020 yılları arasındaki kayıtlarını geriye dönük olarak inceledik. Belirtilen yıl aralığında hidatik kist tanısı almış olguları yerleşim yeri ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirerek yerli literatüre epidemiyolojik açıdan katkı sağlamayı hedefledik. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda 2015-2020 aralığındaki 6 yıl içerisinde toplam 397 olguya kist hidatik (KH) tanısı verilmiştir. 397 olgudan 204'ü (%51,4) kadın, 193'ü (%48,6) ise erkekti. Enfestasyonun kadınlarda görüldüğü yaş aralığı 4-84 ve ortalama yaş 29.7 iken, erkeklerde görüldüğü yaş aralığı 4-68 ve ortalama yaş 26 idi. En sık yerleşim yerinin 222 olgu (%55.9) ile akciğer ve mediasten, ikinci sıklıkta 124 olgu (%31.2) ile karaciğer ve üçüncü sıklıkta 14 olgu (3.5) ile dalak olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kist hidatiğin bölgemizde çok sık olduğu izlenmekte olup yerleşim yeri sıklığının literatür ile benzer özellikler gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Giriş:

KH, Echinococcus granulosus (EG) parazitinin neden olduğu, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Köpek ve köpekgiller son konak olup bu tür hayvanlar tarafından tarafından çevreye parazit yumurtaları bırakılmaktadır. İnsan ve doğal ara konaklar (koyun, keçi ve sığır) tarafından genellikle sindirim ve bazen de solunum yolu ile alınmasıyla hastalık gelişebilmektedir (2). Ara konaklarca alınan EG yumurtalarından gelişen larva formu, özellikle iç organlarda kistik nitelikte lezyonlar oluşturmaktadır (3). EG paraziti, karaciğer, akciğer, böbrek, dalak, beyin, kemik, kalp gibi hemen her organa yerleşebilmekte ve yaş ayrımı yapmadan her bireyi etkileyebilmektedir. KH genellikle asemptomatik seyirlidir ancak bazen şiddetli semptomlara da neden olabilmektedir (4,5). KH parazitinin neden olduğu belirtiler; kistin yerleştiği bölge, lezyonun boyutu, gelişim evresi, etraf dokular üzerine yaptığı basının durumu ve hastanın immün sistemine göre değişiklikler gösterebilmektedir.

Bulgular:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı arşivinden 2015 ila 2020 yılları arasındaki kayıtları retrospektif olarak inceledik. Altı yıl içerisinde, toplam 397 olguya KH tanısı verilmiştir. Bu 397 olgunun 204'ü (%51,4) kadın, 193'ü (%48,6) erkek hastalardan oluşmaktadır. Enfestasyon, kadınlarda 4-84 yaşları arasında izlenmekte olup kadın hastaların yaş ortalamaları 29.7 saptanmıştır. Erkeklerde ise 4-68 yaş aralığında izlenmekte olup yaş ortalamaları 26 olarak izlenmiştir. Hastalığın en sık yerleşim yerini 222 olgu (%55.9) ile akciğer ve mediasten, ikinci sıklıkta 124 olgu (%31.2) ile karaciğer, üçüncü sıklıkta 14 olgu (%3.5) ile dalak, 13 (%3.5) olgu ile cilt altı, 8 olgu (%2) böbrek, 7 olgu (%1.8) spinal bölge-beyin, 6 olgu (%1.5) batın ve 1'er olgu (%0.3) ile pankreas, appendiks ve adneks izlemektedir. Olgularımızdan cilt altı yerleşimli olanların ilginç olarak 9 tanesi uyluk bölgesi yerleşimli olduğu saptanmıştır.

Tartışma:

Dünyadaki coğrafik bölgelerin çoğunda KH'e rastlanılmakta, sporadik ya da endemik olarak seyrettiği bölgeler yanısıra, Avrasya, Afrika, Avustralya ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde daha sık bulunduğu bildirilmektedir (5). KH şu anda da bütün dünyada halk sağlığını tehdit eden hayvan kaynaklı bir parazitozdur. Ülkemizde coğrafik ve iklimsel farklılıklar, hastalığın bulaşma yolları konusundaki eğitim eksikliği gibi nedenlerle KH yayılım göstermeye devam etmektedir (6,7). Türkiye'deki KH prevalansının 100.000'de 50, insidansının ise 100.000'de 2 civarında olduğu belirtilmektedir (8).

KH görülme sıklığının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar (4,7,9) mevcut olmakla birlikte bazı yayınlarda da kadın ve erkeklerde eşit oranda olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda kadın ve erkeklerde izlenme oranları benzer olup herhangi bir cinsiyet baskınlığı izlemedik.

KH her yaşta görülmekle birlikte, orta yaş grubunda artış gösterdiği bildirilmektedir (11, 12, 13, 14). Türkiye'de bildirilen en genç olgu 2.5 yaşında, en yaşlı olgu ise 94 yaşındadır (15), Özekinci ve ark'nın (16) çalışmasında, enfeksiyona daha erken yaşlarda rastlanıldığını, erkeklerde yaş ortalamasının 25.3, kadınlarda ise 28.2 olduğunu kaydetmişlerdir. Bizim çalışmamızda; olguların en genci her iki cinsiyette de 4'er yaşında olup kadınlardaki en yaşlı hastamız 84, erkek hastalar içindeki en yaşlı hastamız ise 68 yaşında idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 26, erkek hastaların ise 29.7 olup yaş ortalamaları yakındı. Bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

KH, başta karaciğer ve akciğer olmak üzere, tüm organ ve dokularda gelişebilmektedir (4, 11, 17, 18). Aksu ve ark. Akdeniz bölgesinde yaptıkları çalışmada %44 oranında en sık karaciğer, ikinci sıklıkta da %32 oranında akciğer yerleşimli izlemişlerdir. Mıman ve ark. (13), literatüre göre KH'nin karaciğer ve akciğer dışındaki lokalizasyonlarda izlenmesinin sıra dışı veya nadir yerleşimler olarak adlandırıldığını bildirmişlerdir. Ülkemizde ve dünyada KH hastalığının seyrek görüldüğü lokalizasyonlar; dalak, omentum, böbrek gibi ekstra peritoneal alanlar, beyin, bertebra, kas, kemik, göz, testis, over, meme ve kalp lokalizasyonları bildirilmiştir (20,31,33-44). Bizim çalışmamızda karaciğer ve akciğer dışı lokalizasyonlu 51 olgu mevcuttur. Karaciğer ve akciğer dışında en sık %27.5 (n=14) ile dalak yerleşimi, %25.5 yumuşak doku (n=13), %15.7 (n=8) böbrek, %11.8 (n=6) omentum, %13.7 spinal bölge-beyin, %2 ile pankreas, adenks ve appendiks izlemiştir. Ayrıca cilt altı dokusu lokalizasyonu 13 olgunun 9 tanesi uyluk bölgesi yerleşimli idi. Uyluk bölgesi travmaya sık maruz kalabilecek bir alan olması nedeni ile hayvancılık ile uğraşanların uyluk bölgelerinde kapatacak tarzda deri bazlı önlük kullanmaları hem uyluk bölgelerini travmadan koruyacak hem de enfestasyonun bulaşmasını önlemek için bir bariyer işlevi görecektir.

Sonuç:

KH enfestasyonu Türkiye için ciddi sağlık sorunlarından birisini günümüzde de oluşturmaya devam etmektedir. Kırsal kesimlerde canlı hayvan kesimlerinin veteriner kontrolünde ve mezbahalarda yapılması ile KH hastalığı taşıyan hayvanların ürünlerinin uygun şekilde imhasının yapılması ve ara konak olan sokak köpeklerinin bu enfekte hayvan ürünlerine ulaşımının engellenmesi gerekmektedir. Bölgemizde en sık yerleşim yeri akciğer ve mediasten olup bu da solunum yolu ile hastaların enfekte olduğunu göstermektedir. Kırsal kesimde hayvancılık ile uğraşan kişilerin kapalı ortamları sık havalandırması bulaşıcılığı azaltmada etkili bir yöntem olabileceği gibi hayvanların bulunduğu kapalı ortamlara maske ile girilmesi de etkin bir yöntem olabilir. Ayrıca bölgemizde yumuşak doku yerleşimli olguların çoğunluğunun uyluk bölgesi lokalizasyonu ise bel bölgesine takılacak önlük tarzı koruyucuların hastalıktan korunmada etkin rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Kaynaklar:

1. Ertabaklar H, Dayanır Y, Ertuğ S. Aydın ilinin farklı bölgelerinde ultrason ve serolojik yöntemlerle kistik ekinokokkoz araştırılması ve eğitim çalışmaları. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2012; 36: 142-6.
2. Akgun S, Sayiner HS, and Karşılıgil T. Kistik Ekinokokkoz'un serolojik tanısında indirekt hemaglutinasyon, İndirekt Floresan Antikor ve Enzim İmmuno Assay testlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2018; 8: 14-9.
3. Ertuğ S, Çalışkan SO, Malatyalı E, Ertabaklar H. Kistik Ekinokokkozis Tanısında Hızlı Tanı Testinin Uygulanabilirliğinin Araştırılması. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2018; 42: 118-21.
4. Çetinkaya U, Hamamcı B, Kaya M, Gücüyetmez S, Kuk S, Yazar S, Şahin I. Kistik Ekinokokkozis On Tanılı Hastalarda Anti-*Echinococcus granulosus* Antikorlarının Araştırılması [Investigation of anti-*Echinococcus granulosus* antibodies in patients with suspected cystic echinococcosis]. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2012; 36: 57-60.
5. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 107-35.
6. Uysal EB, Özdemir M, and Baykan M. Kistik ekinokokkozis tanısında ticari İndirekt Floresan Antikor (IFA), İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) testleri ve laboratuvarımızda hazırladığımız IFA testinin karşılaştırılması. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2009; 33: 195-8.
7. Ertabaklar H, Yıldız İ, Malatyalı E, Tileklioğlu E, Çalışkan SO, Ertuğ S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarı'na 2005-2017 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis Şüphesiyle Başvuran Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2019; 43: 118-22.
8. Tilkan OK, Uysal S, and Gökce M. Hidatik Kist Hastalığı. *Batı Karadeniz Tıp Derg* 2018; 2: 153-9.
7. Aslan MH, Kurt A, Vural MK. Kistik Ekinokokkozis Ön Tanılı Hastaların İndirekt Hemaglutinasyon (IHA) Test Sonuçlarının Araştırılması *Van Tıp Derg* 2019; 26: 158-61.
9. Yazar S, Taylan OA, Hokelek M, Polat E, Yılmaz H, Özbilge H et al. Türkiye'de 2001-2005 Yılları Arasında Kistik Ekinokokkozis. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2008; 32: 208-20.
10. Karadağ A, Yanık K, Ünal N, Odabaşı H, Hokelek M. Kistik Ekinokokkozis Şüphesi ile 2005-2011 Yılları Arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına Gönderilen Örneklerin Değerlendirilmesi. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2013; 37: 28-31.
11. Hakverdi S, Sayar H, Yıldız M, Erdoğan Ş, Akansu B, Canda MŞ. Çukurova yöresinde seyrek yerleşimli ekinokokkozis. *Turkiye Parazitoloj Derg* 2009; 33: 77-81.
12. Polat A, Türkmenoğlu O, Köksel O. Mersin ilinde kistik ekinokokkozisin son 10 yıldaki dağılımına ilişkin bir çalışma (157 olgu). 5. Ulusal Hidatidoloji Kongresi, Eylül, 22-25; Antakya-Türkiye: 2010. p. 15-6.

13. Miman O, Atambay M, Aydın NE, Daldal N. Kistik ekinokokkozis nedeniyle opere edilmiş 91 olguda klinik, morfolojik ve serolojik irdelemeler. *Türkiye Parazitol Derg* 2010; 34: 179-83.
14. Atambay M, Turkmen E, Karaman U, Soğutlu G, Aydın NE, Daldal N. Uniloküler kistik ekinokokkozis olgularında yapısal değişiklikler. *Tr Ekopatol Derg* 2005; 11: 71-4.
15. Başdemir G. İzmir Bölgesi'nde ekinokokkozis (1646 olgu). *Tr Ekopatol Derg*; 1995; 1: 70-2.
16. Özekinci S, Bakır Ş, Mızrak B. 2002-2007 yılları arasında Diyarbakır'da histopatolojik tanı alan kistik ekinokokkozis olgularının değerlendirilmesi. *Türkiye Parazitol Derg* 2009; 33: 232-5.
17. Ciftcioğlu MA, Keleş M, Gündoğdu C. Seyrek görülen ekinokokkus lokalizasyonları (89 olgu). *Tr Ekopatol Derg* 1995; 1: 125-7.
18. Ghatasheh M, Etaiwi M. Skeletal muscle echinococcosis: a rare manifestation of echinococcal disease. *Ann Saudi Med* 2002; 22: 245-6.

Presentation ID/Sunum No= 457

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Olgu Sunumu: Genç Kadında Sternal Bölgede Pilonidal Hastalık

Dr. Abdullah İnal

Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Giriş: Pilonidal hastalık özellikle genç erkekleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Fazla kilo, kötü vücut hijyeni, fazla kıllı vücut tipi, uzun süre oturularak yapılan işler hastalığın patogeneğinde suçlanmaktadır. 40 yaştan sonra hastalık nadiren görülür. Hastalığın etiolojisi ile ilgili iki teori mevcuttur. Gelişimsel teoriye göre natal olukta bir füzyon defekti sonucu olarak dermis altında epidermal kalıntılar gömülü kalmaktadır. Kazanılmış teoriye göre vücudun çeşitli yerlerinden dökülen saç ve kıllar natal oluktaki negatif basınçlı alanda toplanır. Kılların distal uçları kıl ve sebace folliküllerin içine doğru küçük sinüsler bırakarak ilerler ve dermal ve subkutanöz tabakalarda deri florası ile birlikte infeksiyon yaratarak kronik infekte-inflame bir hastalık oluşturur. Berberlerde parmak aralarında görülen pilonidal hastalık bu teoriyi desteklemektedir. Günümüzde ağırlıklı kazanılmış teori destek görmektedir. Hastalık sakral-koksigeal orta hatta içinde kıllar bulunan sinüsler ile ortaya çıkar. Sepsis ve lokal infeksiyonla birlikte lateral uzanımlar görülebilir. Hastalık lokal hijyen önlemleri ile izlenmeden, minimal girişimsel işlemlere ve presakral fasyaya uzanan geniş eksizyon ile deri greftleriyle onarıma kadar uzanan çok çeşitli tekniklerle tedavi edilebilir. Literatürde nadir ekstrasakrokoksigeal pilonidal hastalık olguları bildirilmiştir.

Olgu: 19 yaşında genç kadın hasta sternal alanda multipl pürülan akıntılı eritemli deri lezyonlarıyla başvurdu. Hastanın yakınmaları bir yılı aşkın süredir devam ediyordu. Fizik bakıda sternal alanda çok sayıda içinde kıl bulunduran folliküller ve pürülan akıntıya sahip üç adet sinüs izlendi. Hastalığa sahip alan eksize edildi ve primer olarak kapatıldı. Post operatif bir komplikasyon izlenmedi. Patolojik inceleme pilonidal hastalığı ortaya koydu.

Sonuç: Pilonidal hastalığı ekstrasakrokoksigeal alanlardaki tutulumları enderdir. Daha önce parmakarası, burun, kulak, umblikus, aksilla, meme gibi alanlarda hastalık tanımlanmıştır. Literatürde sternal pilonidal hastalık için iki olgu bildirimine rastlandı. Hidradenitis suppurativa, follikülit gibi durumlar pilonidal hastalıkla karıştırılabilir. Olgumuzda pilodal hastalık histopatolojik bakı ile doğrulandı. Alışılmadık alanların infekte lezyonlarında pilonidal hastalık ayırıcı tanıda yer almalıdır.

Referanslar

1. Ballas K, Psarras K, Rafailidis S, Konstantinidis H, Sakadamis A. Interdigital pilonidal sinus in a hairdresser. J Hand Surg Br 2006; 31: 290-1.
2. Gannon MX, Crowson MC, Fielding JW. Periareolar pilonidal abscesses in a hairdresser. BMJ 1988; 297: 1641-2.
3. Çiftçi F, Abdurrahman Case Report A different disease: extrasacroccygeal pilonidal sinuses etiopathogenesis Int J Clin Exp Med 2015;8(7):11567-11571

4. Eryilmaz R, Sahin M, Okan I, Alimoglu O, Somay A. Umbilical pilonidal sinus disease: predisposing factors and treatment. *World J Surg* 2005; 29: 1158-60.
5. Sion-Vardy N, Osyntsov L, Cagnano E, Osyntsov A, Vardy D, Benharroch D. Unexpected location of pilonidal sinuses. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 599-01.
6. Rashmi L, Russell M, Mark AA, Nick CA, Anne MP. Pilonidal abscess in the breast: a case report. *J Surg Case Rep* 2014; 6: rju061.
7. I Ahmed, F C Chan, P McLaughlin Pilonidal abscess of the sternum *Ir J Med Sci* Oct-Dec 2002;171(4):237. doi: 10.1007/BF03170292.

Presentation ID/Sunum No= 459

Oral Presentation / Sözlü Sunum

The Evaluation of Flow Mediated Dilatation and Blood Parameters in Raynaud Phenomenon Running Title: Possible Predictors of Raynaud Disease

Dr. İlker Kaya¹, Dr. Süheyla Uzun²

¹Tokat Devlet Hastanesi

²GOP Üniv Tıp Fak.

*Corresponding Author: İlker Kaya

Abstract

Objective: Raynaud phenomenon (RP) is a multifactorial disorder. If any underlying disease cannot be detected responsible for RP then it considered as primary RP (pRP). We aimed to investigate the differences of laboratory markers and impaired endothelial function in pRP. Method: Forty two pRP patients included as study group and control groups was created from 30 healthy individuals. The endothelial function was evaluated with flow mediated dilatation (FMD) of brachial artery. The blood samples were obtained both groups and white blood cell [WBC] ($10^3/uL$), hemoglobin (g/dL), platelet ($10^3/uL$), mean platelet volume [MPV] (fL), creatinine (mg/dL), alanine aminotransferase [ALT] (IU/L), aspartate aminotransferase[AST] (IU/L), D-dimer (ng/L), fibrinogen ($\mu g/ml$), albumin (g/dL), fibrinogen to albumin ratio [FAR] (%), Neutrophil to Lymphocyte ratio [NLR] (%), D-dimer to albumin ratio [DDAR] (%) and monocyte chemo-attractant protein-1 [MCP-1]. Obtained blood parameters and FMD values were compared between groups. Findings: The groups were found as similar in regards of age, gender, smoking history ($p<0.05$). There was no difference between two groups in regards of hemoglobin, platelet, MPV, creatinine, ALT, D-dimer, albumin, FAR, NLR, DDAR levels ($p<0.05$). AST levels were slightly higher in pRP group ($p=0.027$). Markedly increased WBC, fibrinogen, MPV and MCP-1 values were detected in pRP group ($p=0.000$). Additionally, higher abnormal FMD responses were detected in pRP group ($p=0.000$). There was a direct correlation between abnormal FMD response and serum MCP-1 values in patients with pRP ($R: 0.308, R^2: 0.095, p: 0.044$). Conclusion: It seems to be that MCP-1 levels are higher in patients with pRP and increased values of MCP-1 levels seems to be related with impaired endothelial functions.

Key Words: Primary Raynaud phenomenon, blood parameters, monocyte chemoattractant protein-1, endothelial function, flow mediated dilatation

INTRODUCTION

Raynaud's phenomenon (RP) is a reversible vasospastic disorder that may be provoked by cold or emotional stress. RP involves extremity arteries and presented with ischemic symptoms of extremities [1]. RP can be preliminary finding of some diseases and called as secondary RP (sRP). This disorder can be related with traumas or micro-traumas (prolonged usage of vibratory tools), exposure of some

chemicals and auto immune rheumatic or connective tissue diseases (such as systemic sclerosis). If it is progressed it can be resulted with digital ulcers or micro-amputations [1-3]. However, RP can be occur without underlying disease or unknown etiology which named as primary RP (pRP). This sort of pRP commonly littered with atmospheric condition and therefore the symptoms reliefs dramatically when exposure to the cause is removed [4,5]. In primary type, there is no autoimmunity associated marker or reaction. Therefore, a comprehensive anamnesis should be taken and physical and laboratory examination should be made in every case with RP and after excluding suspected pathologies the RP are often classified as primary type [1,5].

The essential finding of pRP is aggravation of symptoms by exposure cold and the detection of color changes (turn white, blue, or both). The diagnosis is clarified after exclusion of possible underlying diseases with checking nail capillaroscopy and laboratory panel such as complete blood counting, inflammatory parameters, metabolic panel, antibodies, enzymes etc. Avoiding contact with cold and stress is suggested for these patients. Lifestyle changes such as reducing smoking and caffeine use are important. Additionally, some medications can be applied [1-5]. However, some patients have borderline symptoms without physical findings like sort of a feeling of cold within the extremities. during this patient group, management is harder because no finding apart from anamnesis may be identified, and no parameter has been defined for possible suspicion [6,7]. Especially, an abnormal capillaroscopic finding for differentiation of RP is discriminative for secondary RP. Thus, nailfold capillaroscopy is losing potential predictor role for pRP.

The aim of this study was to investigate the possible predictors for pRP. Therefore, flow-mediated dilatation (FMD), routine blood markers, and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) levels were compared between pRP patients and healthy individuals.

MATERIAL AND METHOD

The study steps were designed according to the Declaration of Helsinki and ethical approval was obtained from the Local Ethics Committee of the University. The signed informed consent was obtained from all participants. This study was designed as a prospective, case-control study.

Patients over 50 years of age (because of increased risk of atherosclerotic occlusive arterial diseases), with past medical history with trauma, thoracic outlet syndrome, secondary RP (malignity, vasculitis, systemic inflammatory disease, auto-immune diseases, etc.), anti-inflammatory or corticosteroid usage history, and patients with accompanying diabetes, hypertension, familial hyperlipidemia were excluded from the study.

After exclusion of secondary RP, a total of 43 patients was included in the study who admitted to the cardiovascular surgery clinic with RP symptoms (bruising and cold hands/f provoked by cold) and diagnosed as primary RP (Figure 1). The control group was formed from healthy individuals who admitted to the hospital for a routine checkup without cardiovascular symptoms.

Evaluation of flow-mediated dilatation (FMD)

The FMD evaluation was made in each participant in early morning after overnight fasting period in a standard ultrasound room by expert sonographer before starting other steps of study (blood sampling) as described in previous literature [8,9]. An android compatible linear transducer (Philips Lumify L12-4 [12–4 mHz]; Philips Ultrasound Inc., Bothell, WA) was used to evaluation of vessel diameter. The normal diameter of the brachial artery was measured over about 5 cm of the antecubital fossa and therefore the evaluation point was marked. Thereafter the sphygmomanometer cuff was placed to proximal site of evaluation point and inflated to above 50 mmHg of normal blood pressure for five minutes as explained in previous literature [8,9]. After 5 minutes of ischemia period cuff was deflated and the ultrasound probe was placed to marked point for measurement of post-ischemic diameter of brachial artery. The enlargement of diameter equal or over than 5% was accepted as normal response and lower than 5% was accepted as abnormal vascular response to ischemia which indicates abnormal endothelial function [8,9].

Blood Sampling

After evaluation of the FMD response the routine 10 ml venous blood samples were obtained from each participant. After centrifugation, routine laboratory parameters (white blood cell [WBC] ($10^3/\mu\text{L}$), hemoglobin (g/dL), platelet ($10^3/\mu\text{L}$), mean platelet volume [MPV] (fL), creatinine (mg/dL), alanine aminotransferase [ALT] (IU/L), aspartate aminotransferase [AST] (IU/L), D-dimer (ng/L), fibrinogen ($\mu\text{g/ml}$), albumin (g/dL), fibrinogen to albumin ratio [FAR] (%), Neutrophil to Lymphocyte ratio [NLR] (%), D-dimer to albumin ratio [DDAR] (%)) and monocyte chemo-attractant protein-1 [MCP-1] (pg/ml) levels were studied from obtained serum samples. The commercially available human MCP1 ELISA kit (SUNLONG, Sun Long Biotech Co., LTD) was used for determining MCP-1 levels (SUNLONG, Sun Long Biotech Co., LTD) as described in previous reports [10].

Statistical Analyze

The nominal data analysis was made by using Yates- corrected chi-square test. A comparison of parametric data between the two groups was made by using student tests. Pearson correlation coefficients were used to compare the relation of parameters with FMD. SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical software program was used for all statistical analyses. A p-value less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

The groups were found as similar ($p > 0.05$) in regards of demographical variables (age, gender, smoking) and markedly higher abnormal FMD responses rates detected in primary RP patient group ($p = 0.000$). The comparison of demographical, clinical (FMD) and laboratory variables between control and pRP patients was demonstrated in Table 1.

Serum hemoglobin, platelet, creatinine, ALT, D-Dimer, FAR, NLR, albumin, DDAR values were found as similar between groups ($p > 0.05$). Slightly higher AST values ($p = 0.027$) were detected in pRP group (25.60 ± 9.77 IU/L) when compare with healthy subjects (21.20 ± 5.14 IU/L). Serum WBC, MPV, fibrinogen and MCP-1 values were significantly higher in pRP group (Table 1) when compare with healthy control group ($p < 0.05$).

Higher MCP-1 values (Figure 2) were detected in participants with abnormal FMD response ($p = 0.001$). The significant correlation was detected between abnormal FMD response and MCP-1 levels ($R: 0.308$, $R^2: 0.095$, $p: 0.044$). Additionally, the low level of relationship was found between FMD response and MPV, MCP-1 and fibrinogen values (Table 2).

DISCUSSION

To best of our knowledge this is the first study about relationship between FMD response (impaired endothelial response) and blood parameters in patients with pRP. On the other hand this is the first report about relationship between impaired endothelial response and MCP-1 levels in pRP. Our results indicated that patients with pRP have higher impaired endothelial to ischemia. The incremental levels of serum WBC, MPV, MCP-1 and fibrinogen values were detected in pRP group. Moreover, moderate direct correlation was found between abnormal FMD response and serum MCP-1 values.

The impaired endothelial dysfunction demonstrated in both primary and secondary RP in previous studies. Furthermore it was shown that microvascular derangement was found as associated with endothelial dysfunction in RP patients [11,12]. The endothelium has an important role in the regulation of vascular response against blood flow-associated shear stress and ischemia-reperfusion events. Insufficient flow-mediated vasorelaxation response is an indicator for increased vascular disease [13]. The dilation response of the brachial artery after a 4-5 minutes ischemic period is a reliable non-invasive assessment method for the evaluation of endothelium functions. The post-ischemic brachial artery dilatation with equal to or more than 5% of normal diameter is accepted as normal endothelial functions. Additionally, dilatation with lower than 5% of diameter is accepted as impaired endothelial functions [9,14]. The FMD response was studied in patients with RP. Flavahan indicated as FMD response is

normal in pRP and it was added that cold induced disruption of arteriovenous connections in RP cases, can lead to digital artery spasm [15]. Mavrikakis et al. studied FMD in patients with sRP and they detected abnormal FMD response in these patients. Additionally, they found that ascorbic acid does not reverse endothelial vasomotor dysfunction in their study [16]. Klein-Weigel et al. investigate the seasonal variations in patients with RP and they did not show abnormal FMD response in pRP [17]. However most of the previous reports were conducted with small RP populations. Although our results indicated that abnormal FMD response can be detected in 5 (17%) of 30 healthy individuals, the abnormal FMD was detected in 30 (70%) of 43 pRP patients.

The routine blood parameters were investigated for several kinds of vascular diseases [18]. Platelet indices were investigated in vasospastic disorders detected with cold stimulation test by Kadan et al. [19]. They found that the relationship between severity of disease and MPV. Shemirani et al. found independent relationship between pRP and higher serum MPV levels [20]. Another study higher MPV was suggested as triggering factor for pRP [21]. In same study WBC levels were found as insignificant predictor in same study. Lau et al. was found increased white blood cell activation in patients with RP [22]. Our findings supported that MPV and WBC levels in patients with pRP. Plasma fibrinogen is another laboratory parameter that investigated in vasospastic disorders. Splenger et al. concluded as increased plasma fibrinogen levels in patients with RP are related with disrupted distal microcirculation [23]. Similarly, higher fibrinogen levels found as associated with plasma fibrin clots displaying impaired lysability and increased endothelial damage in pRP by Zuk et al. [24]. In our study higher fibrinogen levels were detected in pRP patients.

MCP-1 is an important potent regulatory chemokine that is responsible for the migration and the infiltration of monocytes. The ischemia, oxidative stress, released cytokines, or growth factors triggers the biological activity of MCP-1 and leads to infiltration of monocytes/macrophages. Rajagopalan et al. investigated to MCP-1 levels in sRP and pRP and they found that MCP-1 levels were higher in sRP when compared with primary type. However, they did not compare the MCP-1 levels with healthy controls and did not investigate the relation with endothelial response [25]. MCP-1 was suspected to pathogenesis of vasospastic outcomes of diseases that presented with sRP [26,27]. However, the literature includes insufficient reports about the relationship between impaired endothelial function and MCP-1 levels in pRP. Furthermore, another insufficiency is about the differences between pRP and normal population in regards to MCP-1 levels. Our results indicated that MCP-1 levels are higher in patients with pRP and these results revealed a relation between impaired endothelial functions and serum MCP-1 levels.

In conclusion, our findings demonstrated that MPV, WBC, fibrinogen, and MCP-1 levels were higher in pRP patients when compared with healthy control. It seems to be that increased MCP-1 values were related to abnormal FMD response in pRP group. These results might be helpful for the establishment of the pathophysiology of the RP.

Limitations of Study

The main limitation of the study is concerning about small sample size. Although previous literature has present findings with smaller patient groups, the comprehensive cohorts are necessary for obtaining powerful and exact results. The second limitation is concerning the determination of endothelial response with a single method (FMD). The endothelial response should be confirmed with other techniques to present more clarified findings. The third limitation is related to the nature of the disease. If any underlying disease cannot be detected responsible for RP then it called primary RP. However, there is multifactorial etiology for RP and it is possible to skip diagnosis.

Acknowledgement

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Competing Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ingegnoli F, Ughi N, Crotti C, Mosca M, Tani C. Outcomes, rates and predictors of transition of isolated Raynaud's phenomenon: a systematic review and meta-analysis. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14506. doi: 10.4414/smw.2017.14506. PMID: 28975961.
2. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):208-221. doi: 10.1038/s41584-020-0386-4. PMID: 32099191.
3. Galluccio F, Matucci-Cerinic M. Two faces of the same coin: Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):241-3. doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.008. PMID: 20863907.
4. Carlsson D, Wahlström J, Burström L, Hagberg M, Lundström R, Pettersson H, Nilsson T. Can sensation of cold hands predict Raynaud's phenomenon or paraesthesia? *Occup Med (Lond).* 2018;68(5):314-319. doi: 10.1093/occmed/kqy053. PMID: 29750280; PMCID: PMC6012203.
5. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med.* 2016;113(2):123-6. PMID: 27311222; PMCID: PMC6139949.6.
6. Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports. *Rheumatol Int.* 2009;29(11):1263-71. doi: 10.1007/s00296-009-1019-z. PMID: 19547979.
7. Latuskiewicz-Potemska J, Chmura-Skirlinska A, Gurbiel RJ, Smolewska E. Nailfold capillaroscopy assessment of microcirculation abnormalities and endothelial dysfunction in children with primary or secondary Raynaud syndrome. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):1993-2001. doi: 10.1007/s10067-016-3340-8. PMID: 27357717.
8. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
9. Karahan O, Manduz S, Bektasoglu G, Zorlu A, Turkdogan KA, Bozok S. A high oxidative stress index predicts endothelial dysfunction in young male smokers. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114(12):721-5. doi: 10.4149/bll_2013_152. PMID: 24329512.
10. Duman A, Turkdogan KA, Avcil M, Yenisey C, Ture M, Akoz A, Dagli B, Kapci M, Orun S. The predictive value of the inflammatory markers P-selectin and MCP1 in determining the length of stay and 30-day survival in the differentiation of sepsis patients. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(9):1321-1326. PMID: 30317258.
11. Le JH, Cho KI. Association between endothelial function and microvascular changes in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol.* 2014;33(11):1627-33. doi: 10.1007/s10067-014-2553-y. PMID: 24615537.
12. Mosdósi B, Bölcskei K, Helyes Z. Impairment of microcirculation and vascular responsiveness in adolescents with primary Raynaud phenomenon. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):20. doi: 10.1186/s12969-018-0237-x. PMID: 29566759; PMCID: PMC5865297.
13. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol.* 2005;568(Pt 2):357-69. doi: 10.1113/jphysiol.2005.089755. PMID: 16051630; PMCID: PMC1474741.
14. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2854-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehq340. PMID: 20864485.
15. Flavahan NA. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(3):146-58. doi: 10.1038/nrrheum.2014.195. PMID: 25536485.

16. Mavrikakis ME, Lekakis JP, Papamichael CM, Stamatelopoulos KS, Kostopoulos ChC, Stamatelopoulos SF. Ascorbic acid does not improve endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003;73(1):3-7. doi: 10.1024/0300-9831.73.1.3. PMID: 12690904.
17. Klein-Weigel P, Krall K, Falkensammer J, Heinz-Erian P, Ulmer H, Fraedrich G. Lack of seasonal variation in flow-mediated dilatation of the brachial artery in women with primary Raynaud's phenomenon and healthy controls. *Vasa.* 2003;32(2):69-73. doi: 10.1024/0301-1526.32.2.69. PMID: 12945098.
18. Karahan O, Yavuz C, Kankilic N, Demirtas S, Tezcan O, Caliskan A, Mavitas B. Simple blood tests as predictive markers of disease severity and clinical condition in patients with venous insufficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(6):684-90. doi: 10.1097/MBC.0000000000000478. PMID: 26650463.
19. Kadan M, Karabacak K, Kaya E, Arslan G, Erol G, Doğancı S, Yıldırım V, Bolcal C, Demirkılıç U. Platelet indices may be correlated with severity of vasospastic disorders. *Med Sci Monit Basic Res.* 2015;21:63-7. doi: 10.12659/MSMBR.893999. PMID: 25872023; PMCID: PMC4410726
20. Shemirani AH, Nagy B Jr, Takáts AT, Zsóri KS, András C, Kappelmayer J, Csiki Z. Increased mean platelet volume in primary Raynaud's phenomenon. *Platelets.* 2012;23(4):312-6. doi: 10.3109/09537104.2011.618563. PMID: 21942753.
21. Turan E, Kilic SS. Retrospective view of primary Raynaud's phenomenon in childhood. *Reumatol Clin.* 2019;15(6):e92-e95. doi: 10.1016/j.reuma.2017.12.012. PMID: 29426682.
22. Lau CS, O'Dowd A, Belch JJ. White blood cell activation in Raynaud's phenomenon of systemic sclerosis and vibration induced white finger syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(2):249-52. doi: 10.1136/ard.51.2.249. PMID: 1312815; PMCID: PMC1005668.
23. Spengler MI, Svetaz MJ, Leroux MB, Leiva ML, Bottai HM. Association between capillaroscopy, haemorheological variables and plasma proteins in patients bearing Raynaud's phenomenon. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30(1):17-24. PMID: 14967879.
24. Žuk J, Snarska-Drygalska A, Malinowski KP, Papuga-Szela E, Natorska J, Undas A. Unfavourably altered plasma clot properties in patients with primary Raynaud's phenomenon: association with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(2):248-254. doi: 10.1007/s11239-019-01805-0. PMID: 30684190; PMCID: PMC6394442.
25. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027. PMID: 19441883; PMCID: PMC2755091.
26. Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehrer C, Chakrabarti A, Somers E, Pavlic R, Mukherjee D, Brook R, D'Alecy LG, Kaplan MJ. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1992-2000. doi: 10.1002/art.11060. PMID: 12847693.
27. Yamamoto T, Nishioka K. Role of monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor, CCR-2, in the pathogenesis of bleomycin-induced scleroderma. *J Invest Dermatol.* 2003;121(3):510-6. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12408.x. PMID: 12925209.
28. Bellando Randone S, George J, Mazzotta C, et al. Angiostatic and Angiogenic Chemokines in Systemic Sclerosis: An Overview. *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* 2017;2(1):1-10. doi:10.5301/jsrd.5000226

Figure and Table Legends

Figure 1. The bruising on hand and foot in patients with pRP

Figure 2. The comparison of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) values in normal and abnormal flow-mediated dilatation (FMD) groups.

Table 1. The comparison of demographic and laboratory variables in pRP and healthy control group

Table 2. The relation between laboratory parameters and abnormal flow-mediated dilatation (FMD)

Table 1. The comparison of demographic and laboratory variables in pRP and healthy control group

Variables	Control N:30	Raynaud Phenomenon N:43	p [#]
Female n(%)	22 (73%)	34 (79%)	0.772
Age (mean±SD)	27.17±8.01	28.33±8,71	0.565
Smoking n(%)	8 (27%)	19 (44%)	0.201
Abnormal FMD* n(%)	5 (17%)	30 (70%)	0.000
WBC** (10 ⁻³ /uL)	6.20±1.43	7.64±1.73	0.000
Hemoglobin (g/dL)	13.46±1.06	12.93± 1.78	0.148
Platelet Count (10 ⁻³ /uL)	225.50±79.23	250.91±74.67	0.167
MPV*** (fL)	8.36±0.96	10.47±0.87	0.000
Creatinine (mg/dL)	0.85±0.17	0.79±0.21	0.232
AST ⁺ (IU/L)	21.20±5.14	25.60±9.77	0.027
ALT ⁺⁺ (IU/L)	23.45±7.36	26.12±12.94	0.311
D-Dimer (%)	1.25±1.15	2.50±5.049	0.185
Fibrinogen (µg/ml)	258.94±89.74	375.57±160.49	0.000
FAR ⁺⁺⁺ (%)	88.38±66.85	112.54±45.49	0.090
NLR ^{&} (%)	9.44±11.26	8.07±6.03	0.501
Albumin (g/dL)	3.3500 .38841	3.3279 .70561	0.579
DDAR ^{&&} (%)	0.3819±0.37301	0.9210±1.65428	0.877

MCP1 [@] (pg/ml)	264.4342±71.12647	332.4933±39.45015	0.000
<p>*FMD: flow mediated dilatation. **WBC: white blood cell. ***MPV: main platelet volume. ⁺AST: aspartate aminotransferase. ⁺⁺ALT: alanine aminotransferase. ⁺⁺⁺FAR: fibrinogen to albumin ratio. ^{&}NLR: Neutrophil to Lymphocyte ratio. ^{&&}DDAR: D-dimer to albumin ratio. [@]MCP1: monocyte chemo-attractant protein-1</p> <p>[#]p<0.05 is considered as statistically significant</p>			

Table 2. The relation between laboratory parameters and abnormal flow-mediated dilatation (FMD)

	FMD [@]	
MCP1*	R	0.308
	R2	0.095
	p [#]	0.044
	N	43
WBC**	R	0.036
	R2	0.001
	p [#]	0.819
	N	43
MPV***	R	0.171
	R2	0.029
	p [#]	0.272
	N	43
Fibrinogen	R	0.101
	R2	0.010
	p [#]	0.517
	N	43
<p>[@]FMD: flow mediated dilatation. **WBC: white blood cell. ***MPV: main platelet volume. [#]p: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).</p>		

Presentation ID/Sunum No= 460

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kliniği Ağır Olan ve Olmayan COVID-19 Tanılı Hastaların Oküler İnflamasyon Açısından Karşılaştırılması

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Daldal¹, Uzm. Dr. Polat Pehlivanoglu²

¹Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

²Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Özet

Amaç: COVID-19 ve oküler inflamasyon birlikteliğini ve hastalığın seyrinin inflamasyon bulgusunu etkileyip etkilemediğini değerlendirmek. **Gereç ve Yöntem:** 20 Mart- 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yatışı yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmada 2 grup oluşturuldu. 1. Grup kliniği ağır olmayıp servise yatırılan hastalar ve 2. Grup ağır kabul edilen; başvuru sırasında direkt yoğun bakıma yatışı yapılanlar idi. Göz şikayeti olanların göz muayenesi taşınabilir biyomikroskop ve oftalmoskop ile hasta başında yapıldı. Gruplar arasında oküler inflamasyon sıklığı açısından karşılaştırma yapıldı. **Bulgular:** Çalışmaya grup 1’de 102, grup 2’de 63 hasta olmak üzere toplam 165 hastanın 330 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması grup 1’de 50.01 ± 18.77 , grup 2’de 70.44 ± 13.11 idi. Grup 1’de hastaların 47’si (% 46) kadın, 55’i (%54) erkek idi. Grup 2’de hastaların 28’i (%44) kadın, 35’i (%56) erkek idi. Grup 1’de 2 hastada konjonktivit, 1 hastada üveit, 1 hastada episklerit, 1 hastada makula ödemi olmak üzere toplam 5 hastada oküler inflamasyon bulgusu saptandı. Grup 2’de oküler inflamasyon bulgusu olan yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.188$). **Tartışma:** Kliniği ağır olmayan 5 COVID olgusunda oküler inflamasyon bulgusuna rastladık. Literatürde pek çok oküler inflamasyonla birliktelik olan COVID-19 vakaları bildirilmiştir. Ancak kliniği ağır olan olgularla, kliniği ağır olmayan hastalardaki oküler inflamasyon sıklık karşılaştırmasını yapan çalışma bulunmamaktadır. Ağır olmayan grupta daha fazla sayıda oküler inflamasyon bulgusu çıksa da istatistiksel olarak fark saptanmadı. Yoğun bakım hastalarında oküler inflamasyonun sık görülmemesi hastalığın ağır tutulumu ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bu hastalığın klinik seyrinin oküler inflamasyon sıklığı ile ilişkisinin araştırılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Comparison of Patients with Severe and Nonsevere COVID-19 in terms of Ocular Inflammation

Abstract

Purpose: To evaluate association of COVID-19 and ocular inflammation, whether the course of disease affects the finding of inflammation. **Methods:** The records of the hospitalized patients between March 20 and May 30, 2020 were reviewed retrospectively. 2 groups were created in the study. Patients in Group 1 who were hospitalized in the clinic and the Group 2 was considered severe clinic; were admitted to intensive care directly at the time of admission. Examinations of those with eye complaints were

performed at the bedside with portable biomicroscope and ophthalmoscope. Comparison of the frequency of ocular inflammation was made between groups. Results: 165 patients, 102 in group 1 and 63 patients in group 2, were included in the study. The average age was 50.01 ± 18.77 in group 1, 70.44 ± 13.11 in group 2. In group 1, 47 (46%) patients were female and 55 (54%) were male. In group 2, 28 (44%) patients were female and 35 (56%) were male. In group 1, ocular inflammation was detected in total 5 patients, 2 conjunctivitis, 1 uveitis, 1 episcleritis, 1 macular edema. Group 2 had no ocular inflammation. There was no statistically significant difference between groups ($p = 0.188$). Discussion: We found ocular inflammation finding in 5 COVID-19 cases with nonsevere clinic. COVID-19 cases associated with many ocular inflammation have been reported in the literature. However, there is no study comparing the incidence of ocular inflammation in patients with severe and nonsevere clinics. Although there were more signs of ocular inflammation in the nonsevere group, there was no statistically significant difference. The low frequency of ocular inflammation in intensive care patients suggests that it is not associated with severe involvement of the disease. More comprehensive studies are needed to investigate the relationship between the clinical course of COVID-19 and the frequency of ocular inflammation.

Giriş ve Amaç

COVID-19'un pek çok organı etkileyebildiği gibi oküler yüzey enfeksiyonuna da neden olabildiği gösterilmiştir (1). Hastalığın etyopatogenezinde SARS-CoV-2'nin solunum sisteminde ACE II (angiotensin-converting enzyme II) reseptörlerine bağlanarak vücuda giriş yapması rol oynamaktadır (2). Etiyolojide endotel hücre disfonksiyonu, endotelit bulunmaktadır (3). Çalışmalarda retinanın müller hücreleri, ganglion hücreleri ve iç nükleer tabakasında yoğun olarak ACE II reseptörü bulunduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızda COVID-19 ve oküler inflamasyon birlikteliğini ve hastalığın seyrinin inflamasyon bulgusunu etkileyip etkilemediğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

20 Mart- 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yatışı yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmada 2 grup oluşturuldu. Birinci grup kliniği ağır olmayıp servise yatırılan hastalar ve ikinci grup kliniği ağır kabul edilen başvuru sırasında direkt yoğun bakıma yatışı yapılan hastalar idi.

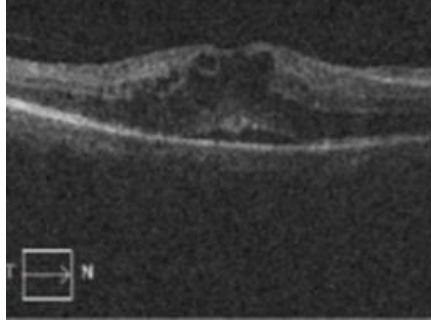
Göz şikayeti olanların muayenesi taşınabilir biyomikroskop ve oftalmoskop ile hasta başında yapıldı. Gruplar arasında oküler inflamasyon sıklığı açısından karşılaştırma yapıldı. İstatistiki verilerin değerlendirilmesi ki-kare testi (yates düzeltmeli ki-kare testi) kullanılarak yapıldı. Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı.

Bulgular

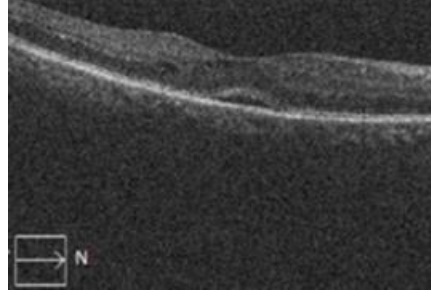
Çalışmaya grup 1'de 102, grup 2'de 63 hasta olmak üzere toplam 165 hastanın 330 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması grup 1'de 50.01 ± 18.77 (ort \pm ss), grup 2'de 70.44 ± 13.11 (ort \pm ss) idi. Grup 1'de hastaların 47'si (% 46) kadın, 55'i (%54) erkek idi. Grup 2'de hastaların 28'i (%44) kadın, 35'i (%56) erkek idi.

Grup 1'de 2 hastada konjonktivit, 1 hastada üveit, 1 hastada episklerit, 1 hastada makula ödemi olmak üzere toplam 5 hastada oküler inflamasyon bulgusu saptandı. Grup 2'de oküler inflamasyon bulgusu olan yoktu. Gruplar arasında oküler inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.188$).

Resim 1 ve 2'de diyabetik bir hastanın yatışının 10. gününde ve taburculuk sonrası 14. günde OCT makula görüntüsü gösterilmektedir. İlk resimde hastalığın 10. gününde diyabetik makula ödemi gözlenmektedir. İkinci resimde ise taburculuk sonrası izolasyon süresi dolduğunda makula ödeminin azaldığı gözlenmektedir. İzolasyon süresi dolmadan diyabetik retinopati için laser fotokoagülasyon veya intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmamasına rağmen COVID-19 tedavisi sonrası makula ödeminde gerileme gözlenmiştir. Bu da bize makula ödeminin alevlenmesinde COVID-19'un etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.



Resim 1: Hastalığın 10. Gününde makula ödemi gösteren optik koherens tomografi görüntüsü.



Resim 2: Taburculuktan 14 gün sonra makula ödeminde gerilemeyi gösteren optik koherens tomografi görüntüsü

Tartışma ve Sonuç

Anjiotensin II etyolojide düşünüldüğünde çalışmalar COVID-19'un gözün her tabakasını etkileyebileceğini göstermektedir (5). Konjonktivada, korneada anjiotensin II; iris, silier cisim, optik sinir, retina, retina pigment epiteli, koroidde anjiotensin I ve II tespit edilmiştir (4).

Wu ve ark. nın 38 hastalık seriden oluşan çalışmalarında hastaların yaklaşık 1/3'ünde göz bulguları tespit edilmiştir. Bunlar konjonktivit, konjonktival hiperemi, kemozis, epifora ve artmış sekresyon olarak belirtilmiştir. Genellikle şiddetli pnömoninin eşlik ettiği olgularda oküler tutulumun daha sık olduğu saptanmıştır. Sadece bir olguda ilk bulgu olarak konjonktivit saptanmıştır. Yirmi sekiz hastanın nazofaringeal sürüntüsü PCR pozitif çıkmıştır. İki hastanın konjonktival sürüntüsü PCR pozitif çıkmıştır. Konjonktival bulguları olanların hem pnömonileri daha şiddetli hem de kan değerleri daha kötü tespit edilmiştir (1).

Chen ve ark. nın olgu sunumunda, 30 yaşında COVID-19 hastası hastalığın 13. gününde konjonktivit geçirmiştir. Konjonktival sürüntüsü PCR pozitif tespit edilmiştir. Olgunun preaurikuler lenfadenopati, folliküler konjonktivit, sulanma, batma şikayetlerinin olduğu belirtilmiştir. Konjonktival sürüntüdeki RNA yoğunluğu solunum yollarından alınan örneklerden daha düşük düzeylerde ve daha kısa süre pozitifdir. Diğer viral konjonktivitlerden farkı COVID-19'da psödomembran ya da ön kamara reaksiyonunun, subepitelyal kornea depozitlerinin bulunmamasıdır. Adenovirüs ve herpes virüsten farkı kornea ve ön segment tutulumu yapmamasıdır (6).

Chen ve ark. 535 COVID-19 hastasının oküler bulgularını incelemişlerdir. Çalışmada COVID-19 tespit edilen 535 hastanın 27'sinde (% 5,0) konjonktival konjesyon tespit edilmiş ve 4 bireyde hastalığın ilk semptomu olduğu belirtilmiştir. Diğer oküler semptomlar konjonktival sekresyon, oküler ağrı, fotofobi, kuru göz ve epifora olarak belirtilmiştir. COVID-19 hastalarında % 6,2 oranında konjonktivit, % 4,5 oranında kuru göz ve % 2,6 oranında keratit görülmüştür. Radyolojik bulgularda konjonktival konjesyonu olan hastalarda % 69,2 oranında ve olmayan hastalarda % 76,5 oranında çift taraflı akciğer tutulumu izlenmiştir (7).

Seah ve ark. nın çalışmasında SARS-Co V-2'nin konjonktivit, ön üveit, retinit, optik nörit yapabileceği yönünde bulgular gösterilmiştir (8).

Lu ve ark.nın çalışmasında bir hastada pnömoni gelişmeden birkaç gün önce konjonktivit gözlenmiştir. Bu çalışmada COVID-19'un mutlaka oküler yüzey ile ilişkisi olabileceğinin akıldaki tutulması gerektiğine dikkat çekilmiştir (9).

Xia ve ark. nın 30 hastalık seriden oluşan bir çalışmasında tanı konulmuş COVID-19 hastalarında 2-3 gün arayla göz yaşı ve konjonktival sekresyonlardan PCR örnek alınmıştır. Balgam kültürleri tümünde pozitif çıkarken sadece 1 hastada konjonktival sürüntüden PCR testi pozitif çıkmıştır (10).

Colavita ve ark. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalardan alınan oküler sıvıların bulaşıcı virüs içerebileceğini ve dolayısıyla potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olabileceğini bulmuşlardır. Oküler mukozanın sadece virüs giriş yeri değil, aynı zamanda bir bulaş kaynağı olabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin oküler tutulumunun COVID-19 seyrinin başlarında meydana gelebileceği gözlemlenmiş, bulaş önlemek için önlemlerin olabildiğince erken uygulanması gerektiği önerilmiştir (11).

Bir çalışmada COVID-19 şiddet skoru ile konjonktivit varlığı arasında bir ilişki bulunmamıştır (12).

Çalışmamızda kliniği ağır olmayan 5 COVID-19 olgusunda oküler inflamasyon bulgusuna rastladık. Literatürde pek çok oküler inflamasyonla birliktelik olan COVID-19 vakaları bildirilmiştir. Ancak kliniği ağır olan olgularla, kliniği ağır olmayan hastalardaki oküler inflamasyon sıklık karşılaştırmasını yapan çalışma bulunmamaktadır. Ağır olmayan grupta daha fazla sayıda oküler inflamasyon bulgusu çıkarsa da istatistiksel olarak fark saptanmadı. Yoğun bakım hastalarında oküler inflamasyonun sık görülmemesi hastalığın ağır tutulumu ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Bu hastalığın klinik seyrinin oküler inflamasyon sıklığı ile ilişkisinin araştırılması için daha geniş kapsamlı daha çok hastayı içeren ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wu P, Duan F, Luo C et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China JAMA Ophthalmol. 2020;138(5):575-578. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine 2020. (Letter to the Editor)
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21.
4. Senanayake P, Drazba J, Shadrach K. eal. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(7):3301-11. doi: 10.1167/iovs.06-1024.
5. Sun Y, Liu L, Pan X, et al. Mechanism of the action between the SARS-CoV S240 protein and the ACE2 receptor in eyes. International Journal of Ophthalmology 2006;6:783-6
6. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol 2020;104(6):748-751. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304. Epub 2020 Apr 7.
7. Chen L, Deng C, Chen X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 May 18]. Acta Ophthalmol. 2020;10.1111/aos.14472. doi:10.1111/aos.14472
8. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. Ocul Immunol Inflamm. 2020: 1-5. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501
9. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet 2020 Feb 22;395(10224):e39. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5. Epub 2020 Feb 6.
10. Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol 2020;92(6):589-94. doi: 10.1002/jmv.25725. Epub 2020 Mar 12.
11. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. Ann Intern Med. 2020;m20-1176. doi:10.7326/M20-1176
12. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijó J, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020 Nov;258(11):2501-2507. doi: 10.1007/s00417-020-04916-0. Epub 2020 Aug 29.

Presentation ID/Sunum No= 462

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Fournier Gangrenin Nadir Görülen Bir Sebebi: Perfore Rektal Kanser

Dr. H. Hakan Amioğlu*, Doç. Dr. Oktay Aydın*

**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi*

Özet

Giriş: Fournier Gangreni, perineal, perirektal ve genital bölgenin hızlı ilerleyen nekrotizan fasiitidir. Risk faktörleri arasında diabetes mellitus, alkolizm, immün yetmezlik, malnutrisyon, malignite, immobilité, steroid kullanımı, perianal/gluteal abse ve ürolojik/anarektal/perineal travmalar yer alır. Erkeklerde, kadınlara kıyasla daha sık görülür. İnsidansı 0.3/100.000'tür. Mortalite bu hastalarda %21 oranında görülür. Malignite bu hastalığı nadir olarak görülen nedenlerinden biridir. Tedavi edilmemiş metastatik kolorektal tümörlerde perforasyon görülme riski %1.5 civarındadır. Bu hastalara hızlı müdahale edilmezse Fournier Gangreni tablosu ortaya çıkabilir. Olgu Sunumu: 53 yaşında erkek hasta bir haftadır devam eden perianal bölgede akıntı şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Burada yapılan muayene sonrasında hastaya perianal apse tanısı ile perianal insizyon yapılmış. İnsizyon alanından gaita çıkışı görülmesi üzerine hasta, merkezimize sevk edildi. Fizik muayenede anal girimden yaklaşık 5 cm mesafede lümeni tama yakın tıkayan kitle ve apse drenajı için yapılan insizyondan gaita drenajı olduğu görüldü. Bilgisayarlı tomografide rektum orta kesiminde, yan duvarlarında perforasyon alanları bulunan kitle görüldü. Ayrıca gluteal ve perirektal bölgede cilt altı yumuşak dokuda ve kas planları arasında apse ve yaygın hava değerleri ile uyumlu görünüm tespit edildi. Hastaya intestinal pasajın sağlanması için loop kolostomi açıldı. Daha sonra perianal bölgeye yönelik agresif yara debridmanı yapıldı. Postoperatif 11. günde externe edilen hastaya FOLFOX kemoterapi rejimi başlandı ve definitif tümör cerrahisi neoadjuvan kemoterapi sonrasında bırakıldı. Sonuç: Fournier Gangreni tedavisinde agresif debridman, geniş spektrum antibiyotik kullanımı ve kaynak kontrolü önemlidir. Rektum tümörüne bağlı olarak gelişen Fournier Gangreni'nde definitif tümör cerrahisi tedavinin sonraki aşamasına bırakılmalıdır. Fournier Gangreni'nde enfeksiyon kaynağı belirlenirken rektum tümörü nadir olarak görülse de ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Özellikle extraperitoneal perforasyonlu olgularda Fournier Gangreni tanıya kadar geçen sürede hızla ilerleyip, çevre dokuya yayılabilir. Tanın erken konulamaması mortaliteyi artırır.

1. Giriş

Fournier Gangreni(FG), anorektal ve genital bölgede ortaya çıkan ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülen nekrotizan fasiittir(1,2). Hızlı ilerlemesi nedeniyle mortalite oranı yüksek olan bir hastalıktır. Tanısı konulduğu zaman hızlı bir şekilde müdahale edilmelidir. Etiyolojisinde travma, diabetes mellitus, alkol kullanımı, malignite, malnutrisyon, immun yetmezlik vb. durumlar rol oynar. Rektal kanser perforasyonuna bağlı görülme sıklığı ise oldukça nadirdir. Biz olgumuzda lokal ileri evre rektal kanser perforasyonuna bağlı olarak FG gelişen bir hastamızdan bahsedeceğiz.

2. Olgu Sunumu

53 yaşında erkek hasta bir haftadır devam eden perianal bölgede akıntı şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Burada yapılan muayene sonrasında hastaya perianal apse tanısı ile cerrahi drenaj planlanmış. Yapılan girişim sırasında perianal insizyon alanından gaita deşarjı görülmesi üzerine hasta, merkezimize sevk edildi. Hastanın 3 aydır devam eden kilo kaybı ve iştahsızlık şikayetleri mevcuttu. Herhangi tıbbi hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde perianal bölgede yapılan insizyondan gaita deşarjı olduğu görüldü. Rektal muayenede anal girimden yaklaşık 5 cm mesafede lümeni tama yakın tıkayan kitle olduğu görüldü. Hastanın vital bulgular; vücut sıcaklığı 37 °C, kalp hızı 77/dk, solunum hızı 20/dk, arteriyel tansiyonu 130/70mmHg ve oksijen saturasyonu %98'di. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 11,1 g/dL, beyaz kan hücre sayımı (wbc) 28.260 / μ L ve CRP 172 mg/dL'di. Diğer kan değerleri normaldi. Hastaya abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) planlandı. BT'de rektum orta kesiminde, yan duvarlarında perforasyon alanları olan, perirektal alana invazyonu (T3) ve lenf nodu metastazı (N2) bulunan kitle görüldü. Uzak organ metastazı saptanmadı (M0). Ayrıca gluteal ve perirektal bölgede cilt altı yumuşak dokuda ve kas planları arasında apse ve yaygın hava değerleri ile uyumlu görünüm tespit edildi. Hasta perianal bölgede FG tanısı ile acil operasyona alındı. Hastaya orta hat laparotomi yapıldı. İntrabdominal patolojik bulgu görülmedi. Hastaya intestinal pasajın sağlanması için loop kolostomi açıldı. Daha sonra perianal bölgeye yönelik agresif yara debridmanı yapıldı. Kitleden transanal yol ile biyopsi alındı. Hastanın mevcut septik durumu nedeniyle tümör cerrahisi ileri tarihli işleme bırakıldı. Alınan biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. Hasta, açık yara yerinin iyileşmesinden sonra post operatif 11. günde externe edildi ve onkolojik takibe alınan hastaya neoadjuvan kemoterapi olarak FOLFOX rejimi başlandı.



Şekil 7: Pre-operatif abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi görüntülerinde rektum tümörü ve yumuşak doku enfeksiyonu gösteriliyor.



Şekil 8: İnter-operatif perineal bölgenin görüntüsü

3. Tartışma

Fournier Gangren, perineal, perirektal ve genital bölgenin hızlı ilerleyen nekrotizan fasiitidir.(3) FG, normalde rektum ve perinenin mikrobiyal ortamında bulunan aerob ve anaerob mikroorganizmalara bağlı olarak ortaya çıkar. Aerobik organizmalar, platelet agregasyonuna ve koagülasyonun hızlanmasına neden olur ve bununla birlikte de heparinaz üretir. Bu sayede subkutanöz damarlarda tromboz gelişir. Cilt ve cilt altı dokuyu besleyen damarlarda ortaya çıkan tromboz, cilt/cilt altı nekroza ve anerobik ve mikroaerobik organizmaların üremesine neden olur. Bu organizmaların etkisi ile de FG'de görülen cilt altı gaz koleksiyonu ortaya çıkar.(4) Sonuç olarak FG'de fasyal nekroz, cilt altı dokuya doğru yayılan selülit, sistemik toksisite, mental durum değişikliği hipertermi ve multiorgan yetmezliği meydana gelir.(4,5) Fasyal destrüksiyon hızı, 2-3 cm/saat'e kadar çıkabilir.(6) Superfisiyal perineal fasyanın (Colles Fasyası) tutulumu sonrasında enfeksiyon; Buck ve Dartos Fasyası aracılığı ile penis ve skrotuma, Scarpa fasyası aracılığı ile batın ön duvarına yayılabilir. FG'e bağlı mortalite, %21 civarındadır.(4)

Nekrotizan fasiit dört alt tipe ayrılır. Tip 1; abdominal ve inguinal bölgede yapılan operasyonlarla veya diyabet ile ilişkili aerobik ve aerobik organizmaların birlikte neden olduğu tip. Bu grup vakaların yaklaşık olarak %80'ini oluşturur. Tip 2; ekstemitede ortaya çıkan A grubu Streptokok enfeksiyonu ile ortaya çıkan tip. Tip 3; gram negatif bakterilerin neden olduğu tip. Tip 4; immün yetmezliği olan bireylerde fungal organizmaların neden olduğu tip.(4,7) Bizim hastamızda enfeksiyon kaynağı rektum tümörünün ekstrapitoneal perforasyonu olup hastanın yara yerinde gram negatif bakteri üremesi mevcuttu. Bu özellikleri hastamız tip 3 nekrotizan fasiit ile uyumluydu.

Görüntüleme olarak hastada ultrasonografi(US), radyografi ve BT kullanılabilir. Radyografi yumuşak doku içerisine gaz görünümünü ortaya koyabilir ancak kullanımı kısıtlıdır. US, cilt altı yerleşimli koleksiyonu, normal skrotum dokusunu, skrotal duvar kalınlaşmasını ve yumuşak dokuda gazı ortaya koymada kullanışlıdır. BT ise FG'nin subklinik aşamasından itibaren subkutanöz dokudaki infiltratif değişiklikleri gösterebilir.(3) Yine BT, cerrahi işlemin planlamasında yol göstericidir.

Risk faktörleri arasında diyabet, alkolizm, immün yetmezlik, malnutrisyon, malignite, immobilité, steroid kullanımı, perianal/gluteal abse ve ürolojik/anarektal/perineal travmalar yer alır. Erkeklerde, kadınlara kıyasla daha sık görülür. İnsidansı 0.3/100.000'tür. Malignite bu hastalığın nadir olarak görülen nedenlerinden biridir. Özellikle geç saptanan ve tedavi edilmemiş metastatik kolorektal kanserlerde perforasyon görülme riski %1.5 civarındadır.(8) Bu hastalara hızlı müdahale edilmezse FG tablosu ortaya çıkabilir. Bizim hastamızda da benzer şekilde rektum kanseri tanısı gecikmiş olup, tanı rektum perforasyonu ve buna sekonder gelişen FG ile birlikte konulabilmiştir. Yapılacak ilk işlem FG'ne yönelik hızlı ve agresif debridman uygulanması, enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanmasıdır. İntraperitoneal perforasyon durumunda kaynağın ortadan kaldırılabilmesi için en iyi yöntem abdominoperineal rezeksiyon ve uç kolostomidir.(9) Yüksek seviyeli rektal kanserlerde, Hartmann Prosedürü dikkatlice uygulanabilir ancak bu vakalarda perirektal bölgenin agresif debridmanına bağlı olarak gelişebilecek rektal güdük devaskularizasyonuna dikkat edilmelidir. Perine primer olarak kapatılmamalı ve debridman günlük olarak tekrarlanmalıdır. Fournier Gangren'in yayılımı durdurulduktan sonra vacuum assisted closure(VAC), doku iyileşmesinin hızlandırılması ve cilt defektinin küçültülmesi için kullanılabilir.(4) Genel durumu bozuk, stabil olmayan hastalarda ve ekstrapitoneal perforasyonlu olgularda ise rektum kanseri tedavisi, FG tedavisi sonrasına bırakılmalıdır. Bu hastalarda, yaranın fekal kontaminasyonu nedeniyle fekal diversiyon düşünülmelidir.

Prognozun belirlenmesinde Uludag Fournier Severity Index(UFGSI) kullanılabilir. Bu skora sisteminde, vücut sıcaklığı, kalp atım hızı, solunum sayısı, serum potasyum, sodyum ve kreatinin düzeyi, hematokrit, white blood cell sayımı, serum bikarbonat düzeyi, tutulan anatomik bölge ve yaşa göre

puanlama yapılır. UFGSI skoru, 9'un üstünde olan hastalarda mortalite %94 iken, 9'un altında olan hastalarda survive %81 civarındadır.(10) Serum laktat düzeyinin 4 mmol/L'nin üzerinde olması ise mortalite üzerinde bağımsız bir faktördür.(11) Bizim hastamızın UFGSI skoru 3'dü. UFGSI'den düşük skor alan hastamız UFGSI ile uyumlu olarak tedavi sürecine hızlı yanıt verdi.

4. Sonuç

Fournier Gangreni, hızlı seyreden bir enfeksiyondur. Tedavisinde agresif debridman, geniş spektrum antibiyotik kullanımı ve kaynak kontrolü önemlidir. Bu hastalarda enfeksiyon kaynağı belirlenirken rektum kanseri nadir olarak görülse de ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Özellikle extraperitoneal perforasyonlu olgularda FG tanıya kadar geçen sürede hızla ilerleyip, çevre dokuya yayılabilir. Tanın erken konulamaması mortaliteyi artırır.

Referanslar

1. Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. Fournier's gangrene. *British Journal of Urology*. 1998;81(3):347-355.
2. Mallikarjuna M. N., Vijayakumar A., Patil V. S., Shivswamy B. S. Fournier Gangrene: Current Practices. *ISRN Surg*. 2012; 2012: 942437.
3. Ash L., Hale J. CT findings of perforated rectal carcinoma presenting as Fournier's gangrene in the emergency department. *Emergency Radiology* (2005)11:295-297.
4. Bruketa T, Majerovic M., Augustin G. Rectal cancer and Fournier's gangrene - current knowledge and therapeutic options. *World J Gastroenterol* August 14;21(30):9002-9020.
5. Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. Fournier's gangrene. *Br J Urol* 1998; 81: 347-355 [PMID: 9523650]
6. M. Safioleas, M. Stamatakos, G. Mouzopoulos, A. Diab, K. Kontzoglou, and A. Papachristodoulou, "Fournier's gangrene: exists and it is still lethal," *International Urology and Nephrology*, vol. 38, no. 3-4, pp. 653-657, 2006.
7. Ustin JS, Malangoni MA. Necrotizing soft tissue infections. *Crit Care Med* 2011; 39: 2156-2162 [PMID: 21532474 DOI: 10.1097/ CCM.0b013e31821cb246]
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342 [PMID: 15175435 DOI: 10.1056/NEJMoa032691]
9. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, Rafferty J. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 535-550 [PMID: 23575392 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31828cb66c]
10. Yilmazlar, T., Ozturk, E., Ozguc, H. et al. Fournier's gangrene: an analysis of 80 patients and a novel scoring system. *Tech Coloproctol* 14, 217-223 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10151-010-0592-1>.
11. Norton KS, Johnson LW, Perry T, Perry KH, Sehon JK, Zibari GB. Management of Fournier's gangrene: an eleven year retrospective analysis of early recognition, diagnosis, and treatment. *Am Surg* 2002; 68: 709-713 [PMID: 12206606].

Presentation ID/Sunum No= 476

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Geniş Metafizler Defekti Olan Revizyon Diz Artroplastilerinde Femoral Full Kondiler Stem Uygulamaları

Assoc. Prof. Dr. Faik Türkmen¹ , Exp. Dr. Oğuzhan Pekince²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
²Konya Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Özet

Uzayan yaşam süresi ve artan fonksiyonel beklenti ve gelişen implant endüstrisi beraberinde artroplasti sayısını tüm dünyada artırmaktadır. Artan cerrahi sayısı ile doğru orantılı komplikasyonlar da artmaktadır. Özellikle bunlardan geniş metafizer kemik defekti cerrahlar için tedavide güçlük çıkarmaktadır. Bu bildiride bizde 5'i revizyon artroplasti 1'i septik artrit sekeli cerrahisi yapılan geniş femoral kondil defekti olan toplam 6 hastamızın 5 yıllık sonuçlarını inceledik. Çalışmada 2013-2016 yılları arasında başvuran 5'i dış merkezde total diz artroplastisi geçirmiş (4 enfeksiyon 1 dislokasyon)1'i kliniğimizde septik artrit nedeniyle takip edilen toplam 6 hasta (4 kadın 2 erkek) hasta incelemeye alındı. Hastalardan 3 tanesinde lökosit işaretli sintigrafi ile diğer 3'ünde akıntı ile enfeksiyon tanısı konuldu. İlk cerrahide mevcut protezler çıkarıldı septik artrit sekeli olan hastada oseteomyelit ile uyumlu bölgeler eksize edildi. Antibiyotikli spacer konularak takip edildi. Dislokasyon ile gelen vakada ise tek seansta revizyon cerrahisi işlemi yapıldı. Hastalar bu dönemde diz immobilizer ile takip edildi. Ortalama 7 aylık süreçte uygun antibiyoterapi ile enfeksiyon belirtileri gerileyen hastalar revizyon artroplasti cerrahisine alındı. Revizyon sırasında metafizer defektleri tekrar değerlendirilen hastalarda yönelik menteşeli full kondil revizyon stem uygulandı. Postoperatif 1. günde hemodinamik stabilite sağlanan ve grafileri görülen hastalar da tam yük vererek mobilizasyon sağlandı. Ayrıca continous passive motion (CPM) cihazıyla günde 2 kez pasif eklem hareketi verildi. Hastalar ortalama 5 günde şifaen eksterne edildiler. Ortalama 4 yıl takip edilen hastalarda herhangi bir komplikasyon gelişmezken ağrısız ve ortalama 80 derecelik bir diz ROM'u elde edildi. Gerek yeterli kemik kalitesine sahip olmayan hastalar, gerekse periprostetik enfeksiyonların lokal destrüktif etkisi son zamanlarda cerrahları birçok kompleks defektif dizlerle karşı karşıya bırakmaktadır. Revizyon gereksinimi olan hastalarda tüm bu parametrelerin göz önünde bulundurularak uygun bir preoperatif değerlendirmenin yapılması, uygun implant seçimi ile revizyon cerrahi yapılması fonksiyonel bir diz elde edilmesi açısından olmazsa olmazdır.

GİRİŞ:

Uzayan yaşam süresi ve artan fonksiyonel beklenti ve bununla birlikte gelişen implant endüstrisi beraberinde eklemlere yönelik rekonstrüktif cerrahi sayısını tüm dünyada artırmaktadır. Artan cerrahi sayısı beraberinde komplikasyonlarını da getirmektedir. Artroplasti vakalarından sonra aseptik gevşeme, enfeksiyon, periprostetik kırık, pulmoner tromboemboli başlıca görülen komplikasyonlardır. Özellikle aseptik gevşeme, enfeksiyon ve periprostetik kırık; revizyon cerrahi oranlarına direkt etki eden komplikasyonlar olarak dikkat çekmektedir. Revizyon cerrahilerinde ya da komplike olmuş (septik artrik sekeli, geçirilmiş eklem içi kırık vs.) primer diz artroplastilerinde geniş kemik defekti ve buna uygun

implant temin güçlüğü uygun diz biyomekaniği sağlamakta cerrahlara güçlük çıkarmaktadır. Geniş kondiler defekti olan ancak yumuşak doku dengesi sağlam olan hastalarda full kondil menteşeli revizyon stemli diz protezleri uygun diz biyomekaniği sağlamakta uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bildiride bizde 5'i revizyon cerrahi 1'i septik artrit sekeli sonrası yapılan geniş femoral kondil defekti olan toplam 6 hastamızın 4 yıllık sonuçlarını inceledik.

YÖNTEM:

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğine 2013-2016 yılları arasında başvuran 4'ü dış merkezde total diz artroplastisi geçirmiş ve enfekte olmuş 1 tanesi dış merkez total diz protezi sonrası dislokasyon şikayetiyle başvuran ve 1'i kliniğimizde septik artrit nedeniyle takip edilen toplam 6 hasta (4 kadın 2 erkek) hasta incelemeye alındı. Hastalardan 3 tanesinde enfeksiyon tanısı netleştirilmesi açısından lökosit işaretli sintigrafi çekildi ve enfeksiyon lehine bulgular elde edildi diğer hastalarda yara yeri akıntısı olması sebebiyle sintigrafiye gerek duyulmadı. Daha önce artroplasti cerrahisi geçirmiş 4 hastada yapılan ilk cerrahide mevcut protezler çıkarıldı dikkatli eksojurları yapılarak yumuşak doku ve bağ dengesinin intakt olduğu ancak femoral kondilde geniş metafizer bölgeye de uzanan kemik defekti olduğu görülerek kayıt altına alındı. Antibiyotikli spacer konularak takip edildi. Düşme sonrası primer septik artrit tanısı alan hastada ise 2 kez debridmana rağmen geçmeyen eklem enfeksiyonu üzerine çekilen sintigrafide ostemyelit ile uyumlu görünüm saptanması üzerine açık cerrahi ile femur ve tibia da sağlam kemik dokusu görülene kadar osteotomize edilerek eklem tamamen temizlendi ve antibiyotikli spacer konularak takip edildi. Dislokasyon ile gelen 15 günlük primer diz vakasında ise tek seansta revizyon cerrahisi işlemi yapıldı.

Enfeksiyon zemininde cerrahi yapılan hastalarda kültür sonuçlarına göre enfeksiyon hastalıkları önerisiyle uygun antibiyoterapileri başlandı. Hastalar bu dönemde diz immobilizer ile takip edildi. Ortalama 7 aylık süreçte enfeksiyon belirtileri gerileyen hastalar revizyon artroplasti cerrahisine alındı. Cerrahi işlem sırasında metafizer defektleri tekrar değerlendirilen hastalarda femoral kondiler defektlere yönelik mehteşeli full kondil revizyon stem uygulandı. Posoperatif 1. günde hemodinamik stabilite sağlanan ve grafileri görülen hastalar da tam yük vererek mobilizasyon sağlandı. Ayrıca continuous passive motion (CPM) cihazıyla günde 2 kez pasif eklem hareketi verildi. Hastalar ortalama 5 günde şifaen eksterne edildiler. Giderek artan aralıklarla poliklinik takipleri yapılan hastalarda yara yeri problemi, rekürren enfeksiyon vs komplikasyonlar gelişmedi. Ortalama 4 yıl takip edilen hastalarda ağrısız ve ortalama 80 derecelik bir diz ROM'u elde edildi

TARTIŞMA:

Ağrısız ve daha fonksiyonel bir yaşam beklentisi daha genç yaş gruplarını da içine almaya başlamak suretiyle total diz protezi sayısının her geçen gün artmasına neden olmaktadır(1). Artan cerrahi sayısı doğru orantılı olarak komplikasyonları artırmakta bu durumda da cerrahlar her geçen gün daha kompleks revizyon gereksinimi olan dizlerle karşı karşıya kalmaktadır (2). Revizyon diz artroplastisi periprostetik enfeksiyon, kırıklar ve aseptik gevşemeler nedeniyle cerrahlar için karmaşık bir durum ortaya çıkarabilmektedir (3). Defektif dizlere yapılacak revizyon cerrahilerinde çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Bunlar kemik çimentosu doldurma ancak kemik defekti çok az olan dizler için uygun bir seçenektir (4). Özel augmentler veya kemik otolog blok grefti veya allogreft ile defekt onarımı da seçenekler arasındadır ancak uzun dönem sonuçları orta derecede güvenilirdir (5). Revizyon cerrahilerinde metafizer kemik defektlerinin yönetimi uygun bir cerrahi tecrübeyle birlikte kemik defektinin tipine göre uygun augment seçeneğini sağlayan implantları da gerektirmektedir(6). Büyük kemik defektlerinde full kondiler revizyon stemli menteşeli diz artroplasti implantları uygun sonuçları almakta önemli bir yer tutmaktadır. Biz de bu bildirimizde çeşitli sebeplerle primer cerrahilerinden sonra metafizer defektleri olan ve revizyon cerrahisine gereksinimleri olan ve full kondil menteşeli revizyon total diz protezi yapılan 6 hastamızın sonuçlarını inceledik. Hastalarımızın tamamında uygun antibiyoterapi, uygun implant seçimi ve kişiye özel düzenlenmiş fizik tedavi modaliteleri ile 4 yılda ağrısız, günlük hayatı olumsuz etkilemeyecek bir ROM'a sahip sonuçlar elde ettik.

SONSÖZ:

Her geçen gün artan protez cerrahisi sayıları beraberinde komplikasyon oranlarını ve revizyon cerrahi sayılarını artırmaktadır. Protez cerrahisi sonrası komplikasyonlardan korunmanın en önemli yolu uygun hasta, uygun tedavi, uygun sterilizasyon ve dezenfeksiyon koşullarında ve yeterli cerrahi tecrübeyle yapılması gerektiği yadsınamaz bir gerçektir. Gerek yeterli kemik kalitesine sahip olmayan hasta grubu, gerekse periprostetik enfeksiyonların lokal destrüktif etkisi son zamanlarda revizyon cerrahilerinde bir çok cerrahi kompleks defektif dizlerle karşı karşıya bırakılmaktadır. Revizyon gereksinimi olan hastalarda tüm bu parametrelerin göz önünde bulundurularak uygun bir preoperatif değerlendirilmenin yapılması, uygun implant seçimi ile revizyon cerrahi yapılması fonksiyonel bir diz elde edilmesi açısından olmazsa olmazdır.

KAYNAKLAR:

1. Formica, M., Cavagnaro, L., Basso, M., Zanirato, A., Palermo, A., & Felli, L. (2017). What is the fate of the neck after a collum femoris preserving prosthesis? a nineteen years single center experience. *International orthopaedics*, 41(7), 1329-1335.
2. Bozic, K. J., Kurtz, S. M., Lau, E., Ong, K., Chiu, V., Vail, T. P., ... & Berry, D. J. (2010). The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 468(1), 45-51.
3. Mancuso, F., Beltrame, A., Colombo, E., Miani, E., & Bassini, F. (2017). Management of metaphyseal bone loss in revision knee arthroplasty. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 88(Suppl 2), 98.
4. Wang, C., Pfitzner, T., von Roth, P., Mayr, H. O., Sostheim, M., & Hube, R. (2016). Fixation of stem in revision of total knee arthroplasty: cemented versus cementless—a meta-analysis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 24(10), 3200-3211.
5. Haidukewych, G. J., & Hanssen, A. (2011). Metaphyseal fixation in revision total knee arthroplasty: indications and techniques. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 19(6), 311-318.
6. Gill, U. N., Ahmed, N., Noor, S. S., Memon, I. A., & Memon, Z. A. (2020). Management of the bone loss by metaphyseal sleeves in primary and revision knee arthroplasty: clinical experience and outcome after forty three cases. *International Orthopaedics*, 44(11), 2315-2320.

Presentation ID/Sunum No= 302

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çimentosuz Total Kalça Artroplastisi Uygulamalarımız ve Değerlendirilmesi

Alikemal Yazıcı¹

¹*Yakın Doğu Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, Lefkoşa, KKTC*

Özet

Bu çalışma Ankara Hastanesi Ortopedi kliniğine başvuran en az 6 aylık takip süresine sahip sementsiz primer total kalça protezi ameliyatı uygulanan 57 hasta ile yapıldı. Hastalarımızın yaş ortalaması 52 yıl olup kadın/erkek oranı 1.5 dur. Opere edilen hastalarımızın ortalama 16,9 ay takip edilmişlerdir. Hastalarımızın 24'ü (%42,8) primer koksartroz, 32'si (%57,2) sekonder koksartrozdur. Sekonder koksartroz vakalarından 9'u (%16,08) romatoid artrit, 2'si (%3,5) ankilozan spondilitli, 7'si (%12,5) kalça çıkığı zemininde, 2'si (%3,5) koksa vara, 6'sı (%10,7) avasküler nekroz, 1'i (%1,78) otto pelvis, 4'ü (%7,12) postravmatik, 1'i (%1,78) Collum Femoris kırığı idi. Opere ettiğimiz 41 olgunun kalçasında Omnifit PSL asetabular kap ile Omniflex femoral stemler kullanıldı. Bu stemler düz (Straight) stemlerdir. Onbeş hastanın kalçasında ise Harris / Galante Poros asetabuler kap ile Zimmer Anatomik stem kullanıldı. Çalışmamıza alınan hastaların klinik ve radyolojik olarak yapılan son değerlendirmeleri standart kalça skorlama sistemleri kullanılarak yapılmış ve literatürde bildirilen sonuçlar ile elde ettiğimiz sonuçlarımızın uyum gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmamızda, çimentosuz total kalça endoprotezleri ile ilgili yapılmış klinik ve laboratuvar çalışmaları göz önünde bulundurularak, ideal bir çimentosuz total kalça protezinin materyal, yüzey ve şekil özellikleri belirtilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Total kalça artroplastisi, sementsiz artroplastisi

Evaluation of Patients With Cementless Total Hip Arthroplasty

Abstract

The study was conducted with 57 patients who applied to the Orthopedics clinic of Ankara Hospital and underwent cementless primary total hip replacement surgery and were followed up for more than 6 months. The average age of the study group was 52 years and female / male ratio was found to be 1.5. In the study group mean follow up period after surgery was found to be 16.9 months. Twenty-four (42.8%) of the patients were primary coxarthrosis, 32 (57.2%) were secondary coxarthrosis. Secondary coxarthrosis cases were 9 hips (% 16.08) with rheumatoid arthritis, 2 hips (% 3.5) with ankylosing spondylitis, 7 hips (% 12.5) with congenital hip dislocation, 2 hips (% 3.5) with coxa vara, 6 hips (% 10.7) with avascular necrosis, 1 hip (% 1.78) with otto pelvis, 4 hips (% 7.12) with post-traumatic secondary coxarthrosis and 1 hip (% 1.78) had collum femoris fracture. Omniflex PSL acetabular cup and Omniflex

femoral stems were used in 41 hips of our operated cases. These stems are straight stems. Harris / Galante Poros acetabular cup and Zimmer Anatomic stem were used on the hips of 15 patients. In the course of our study the hips of the patients were evaluated clinically and radiologically by the help of standard hip scoring systems. The study results were strongly correlated with the results of similar studies. In this study, we also aim emphasize the material, surface and shape features of an ideal total hip endoprosthesis.

Keywords: Total hip arthroplasty, cementless arthroplasty.

Giriş

Kalça eklemi tüm vücudu taşıyan ve ortalama altı kat daha fazla ağırlığa maruz kalan, birçok hastalık ve yaralanmadan etkilenen dolayısıyla hasar ihtimali taşıyan bir eklemdir [1]. Bu eklemden görülen osteoartrit sonrasında hastaların günlük yaşamlarını sürdürmelerinde zorluk çekmeleri ve tedavide kullanılan farmakolojik ajanlardan kısıtlı fayda görmeleri sosyal ve ekonomik anlamda sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle, koksartrozda temel amaç ağrı hissini azaltılması ve eklem hareketinin yeniden kazanılmasını sağlamaktır [2]. İlk olarak Charnley tarafından kullanılan akrilik sementlerin ardından sement uygulamaları hızlı bir şekilde artmış ve sementli protezlerin kullanım süreleri artmıştır. Günümüzde biyolojik fiksasyon araştırmalarına rağmen sementli fiksasyon kullanılabilirliğini korumaktadır. Fakat daha önceden yapılan araştırmalarda akrilik sementle yapılan sabitlemenin yüksek mekanik gevşeme insidansı ile devam eden kemik kaybının görülmesi üzerine biyolojik fiksasyon sağlayan sistemlerin kullanımı yeniden gündeme gelmiştir [3]. Biyolojik sabitlemenin sağlandığı ve sement kullanılmayan bu protezlerde gevşeme insidansının düşük olması, kemik yıkımında azalma ve dolayısıyla stem instabilitesinde azalma sonrası revizyonunun kolaylığı avantaj sağlamaktadır. Bu avantajlar sementsiz total kalça artroplastisinin birçok ülkede yaygın olarak kullanımının önünü açmıştır. Bizde bu çalışmada Ankara Hastanesi Ortopedi kliniğine başvuran ve sementsiz total kalça artroplastisi uygulanan hastaları değerlendirmeyi planladık. Amacımız, yeni bir cerrahi yöntem olan sementsiz protezlerin uygulama sonrası sonuçlarını gözlemleyerek daha sonra yapılacak çalışmalara ve araştırmalara bilgi aktarımı sağlamaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Ankara Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde koksartroz tanısı konulmuş ve primer sementsiz total kalça protezi ameliyatı uygulanan 56 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda rutin fizik ve ortopedik muayeneler ve biyokimyasal, radyolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Hastalarda osteoporoz Singh indeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Femur proksimalinin kortikal kemik yapısı morfolojik kortikal indekse göre hesaplanmıştır. Kırkbir hastanın kalçası tam yatar pozisyonda posterolateral doğrultuda insizyonla, diğer onbeş kalça ise supine veya yan yatar pozisyonda lateral insizyon ile opere edilmiştir. Bu hastalarda Omnifit PSL asetabuler kap, Omniflex AD titanyum kemer kaplı stemler, Omniflex H.A. stemler (Osteonics) (n=41) ile Harris / Galante poros asetabuler kap ve Zimmer Anatomik femoral stem (n=15) kullanılmıştır. Tüm hastalara----- antibiyotik profilaksisi ve derin ven trombozu profilaksisi (düşük molekül ağırlıklı heparin) uygulanmıştır. Hastaların pre ve post-operatif klinik değerlendirilmesinin sağlanması için modifiye Harris Kalça skoruna göre hazırlanan formlar kullanılmıştır. Hastalar 6 hafta, 3 ay, 6 ay ve 1 yıl olmak üzere klinik ve radyolojik bulgular açısından değerlendirilmiştir [4]. Radyolojik değerlendirme yapılırken Amerikan Kalça Cemiyetinin sementsiz protezler için hazırladığı radyolojik değerlendirme kriterleri dikkate alınmıştır [5]. Ayrıca hastalarda kemik gelişimi Brooker ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırmaya göre değerlendirilmiştir [6]. Postoperatif takip süresinin 6 aydan kısa olduğu hastalardan elde edilen veriler araştırmadan çıkarılmıştır.

Bulgular

Hastaların preoperatif dönemde femur proksimali kortikal yapıları Dorr indeksine göre değerlendirilerek en düşük morfolojik kortikal indeksi ortalama olarak 2,6 olarak bulunmuştur. Bu

indekse göre olgular değerlendirildiğinde hiçbir kalçada sementsiz total kalça endoprotezi için kontrendikasyon saptanmamıştır. Hastaların Singh indeksine göre değerlendirme sonuçlarına göre toplam 56 kalça hastası 14'ü evre I, 24'ü evre V, 16'sı evre IV, 2'si evre III olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar Singh endeksine göre osteoporoz açısından literatürde belirtilen sınırların içinde olduğunu göstermektedir.

Preoperatif ve postoperatif 6. aydan sonra hastalarımızda klinik olarak değerlendirilmesi modifiye Harris kalça skorlama sistemine göre yapılmış ve preoperatif değerlendirmede en düşük skor 8, en yüksek skor 45, ortalama 29 olarak bulunmuştur. Postoperatif klinik değerlendirmede ise en düşük skor 68, en yüksek skor 96, ortalama 88,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bu skor sonucuna göre 30 (%53,5) kalçada çok iyi, 17 (%30,3) kalçada iyi, 7 (%12,5) kalçada orta, 2 (%3,5) kalçada ise kötü klinik sonuç elde edilmiştir. Kalça Cemiyeti sistemine göre yapılan son radyolojik değerlendirmelere göre; hastalarımızda 12 aylık takip sonunda asetabuler kap etrafında zon III'de sklerotik alanlar gözlemlendi. Bu hastanın femoral steminin etrafında da zon II, III, IV ve V'de sklerotik alanlar mevcuttu. Bu hastada bilateral DKÇ zemininde koksartroz varlığı gözlemlenmiş ve bu hastaya sağ tarafa total kalça endoprotezi uygulanmıştır. Bir olgumuzda 24 aylık takip sonunda asetabuler kap etrafında zon II ve III'de sklerotik alan, femoral stem etrafında zon I, II, III, IV, V, VI ve VII de sklerotik alan saptanmıştır. Bu hastamızda da bilateral DKÇ zemininde koksartroz vardı ve hastaya sol kalçaya total kalça protezi uygulanmıştı. Bir olgumuzda 24 aylık takip sonunda asetabuler kap etrafında zon I, II, III'te ve femoral stemin etrafında zon II, III, IV, V'de sklerotik alan saptanmıştır. Bu hastamızda da bilateral DKÇ zemininde koksartroz mevcuttu ve hastaya sağ tarafa total kalça endoprotezi uygulanmıştır. Bir olgumuzda 24 aylık takipte asetabuler kap etrafında 1-2 mm'den fazla radyolusen alan, vidaların etrafında radyolusen alanlar ve femoral stemin etrafında zon I, III IV, V'de sklerotik alanlar tespit edilmiştir. Bu hastamızda operasyondan sonraki 2. gün kalça disloke olmuş ve hasta yeniden operasyona alınarak kap revize edilmişti. Yine bu hastamızda ilk operasyondan 6 ay sonra diğer kalçayada total kalça endoprotezi uygulanmıştır. İki olgumuzda yalnızca femoral stem etrafında zon II, III, IV V'de sklerotik alan varlığı gözlemlenmiştir. Asetabuler kapların migrasyonu 2 (%3,5) hastada gözlenmiştir. Bir olgumuzda 18 aylık takip sonunda vertikal yönde 4 mm, horizontal yönde 3 mm migrasyon olup bu hastamızda postravmatik koksartroz nedeniyle total kalça protezi uygulanmıştı. Diğer bir hastamızda ise 24 aylık takibin sonunda vertikal yönde 4 mm, horizontal yönde 3 mm migrasyon vardı. Heterotopik kemik gelişimi 56 kalçanın 13'ünde (%23,2) gözlemlenmiştir. Bunların Brooker sınıflamasına göre 9'u (%16,06) Grade I, 3'ü (%5,3) Grade II, 1'i (%1,7) Grade III olarak bulunmuştur. Hastalarımızın 38'inde (%67) postoperatif 3-4 gün süren daha sonra azalan ve kaybolan uyluk ağrısı gözlemlenmiştir. Olgularımızın 10'unda (%17,8) ortalama 18 aylık takip süremizde aktivite ile görülen ve istirahat ile geçen uyluk ağrısı saptanmıştır.

Tartışma

Çalışmamızda farklı nedenlere bağlı olarak koksartroz tanısı konup sementsiz total kalça endoprotezi ameliyatı uygulanmış ve çalışmaya alınma kriterlerine uygunluk gösteren 53 hastanın 56 kalça eklemi değerlendirilmiştir. Hastalara sementsiz total kalça artroplastisi endikasyonu koyarken yaş, cins, femur proksimalinin kortikal kemik yapısının durumu, osteoporoz, kalçadaki dejenerasyonun etyolojik nedeni göz önüne alınması gereken parametrelerdir. Sementsiz total kalça endoprotezi uygulanması düşünülen hastanın ameliyat öncesi iyi hazırlanması gereklidir. Bu amaçla tüm olguların pre-operatif dönemde rutin fizik ve ortopedik muayeneleri, rutin laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri yapılmalıdır. Ameliyat öncesi her iki kalçanın anterio-posterior ve lateral grafikleri standart tekniğe uygun olarak 1'm'den çekilmelidir. Sementsiz protezler seçilir iken pelvis ve kalçanın biyomekaniğine en az müdahale eden ve femur ile asetabulumun anatomisine en uygun olanı seçilmelidir. Bunun yanı sıra protezin metal özellikleri seçilirken mikro hareketlerin etkilemesini en aza indiren dinamik özelliğe sahip ve biy uyumlu metalden yapılmış olmasına dikkat etmelidir. Protezin yüzey özelliklerinde de biyolojik fiksasyona en uygun yüzey özelliğine sahip olanlar tercih edilmelidir.

Cerrahi sonrası enfeksiyon riskini azaltmak amacı ile, optimal asepsi şartları sağlanmalı ve uygun profilaktik antibiyotik tedavisi planlanmalıdır. Cerrahi teknik olarak, en pratik olan, en geniş teması sağlayan ve kalça biyomekaniğini en az etkileyen yöntem seçilmelidir. Operasyon femoral ve asetabuler komponentlerin tüm boyları ve alternatif bir protez tipi el altında bulundurulacak gerçekleştirilmelidir. Post-operatif dönemde biyolojik fiksasyonu ve kemik ingrowth'u sağlanana kadar rotasyonel ve vertikal

kuvvetlerden hasta korunmalıdır. Bu süre en az 6 haftadır. Hastalar klinik ve radyolojik olarak en iyi şekilde takiplerini sağlayacak standart kalça skorlama sistemlerinden biri ile, post-operatif 1.5, 3, 6. ve 12. aylarda ve daha sonra her yıl kontrol edilmelidirler.

Total kalça endoprotezi asetabulumuna bir kap, femura bir stem yerleştirilmesi şeklinde basit bir işlem değildir. Total kalça endoprotezi uygulanan vakalarda hasta için uygun protez seçimi iyi yapılmalı ve operasyonda kalça eklem merkezini restore etmek, ekstremitte eşitliğini restore etmek için iyi bir preoperatif planlama yapılmalıdır. Ekstremitte eşitsizliğinin erken gevşemeye neden olduğu düşünülerek ekstremiteler mümkünse eşitlenmeye çalışılmalıdır. Bilateral koksartrozlu vakalarda iki kalça 3 veya 6 aylık aralarla opere edilmeye çalışılmalı ve koksartrozlu kalan kalçanın, opere olan kalça üzerindeki kötü etkileri ortadan kaldırılmalıdır. Bu hastalar intraoperatif ve postoperatif kan kaybı yönünden çok dikkatle takip edilmeli, derin ven trombozu, pulmoner emboli yönünden profilaktik olarak korunmalıdır. Hastalarda asetabulum santral yerleştirilerek ve ekstremitte eşitliğini sağlayarak vücut ağırlık merkezi ile abduktör kaldıraç kolu arasındaki denge sağlanarak hastanın topallaması önlenmeli ve operasyon sonrası egzersizlerle abduktör kaslar güçlendirilmelidir. Operasyonda her an bir komplikasyon olacağı düşünülerek çok dikkatli ve nazik çalışılmalı, operasyona konsantre olunmalıdır. Kapın ve femoral stemin uygun anteverteyonda yerleştirilmesine özen gösterilmeli, bu işlemler esnasında hastanın tam yan pozisyonunu koruyup korumadığına bakılmalı, bozulmuşsa düzeltilmelidir. Operasyonda abduktör kasların korunmasına dikkat edilmeli, operasyon sonunda bölgenin iyi bir şekilde debridmanı ve irrigasyonu yapılmalıdır. Bölgenin kapatılmasında özellikle derin enfeksiyonlara bariyer görevi yapan fasya çok iyi kapatılmalıdır. Hastalar operasyon odasından yataklarına gelene ve ayılana kadar abduksiyon yastığı ile korunmalıdır. Bölgeye koyduğumuz kap ve femoral stemin bölgeye tam oturup oturmadığına bakılmalı, asetabular volüm defektli vakalarda medyal duvar yeterince doldurularak kalça eklem merkezi restore edilmelidir.

Çimentosuz total kalça artroplastisinde biyolojik tespit, implantın daha kolay uygulanması ve sağkalımın uzun süreli olmasını, ameliyat sonrası tromboemboli gibi ölümcül komplikasyonların daha az görülmesini sağlar (7,8,9). Ancak daha yüksek maliyetlidir (10) ve çimentolu, çimentosuz kalça artroplastisinin uzun dönem fonksiyonel sonuçlarının (11,12,13), komplikasyon ve mortalite oranlarının (11,14), ameliyat sonrası kısa ve uzun dönem ağırlı sonuçlarının (11) farklı olmadığı ifade edilmektedir.

Sonuç olarak preoperatif ve intraoperatif olarak yukarıda ifade edilen kriterlere göre kemik kalitesinin iyi olduğu belirlenmiş 75 yaş altı hastalarda, daha kolay uygulanma, uzun sağkalım, sementin lokal ve sistemik yan etkilerinden kaçınmak için çimentosuz total kalça artroplastisi düşünülmelidir.

Referanslar

1. Seibert R, Marcellin-Little DJ, Roe SC, DePuy V, Lascelles BDX. Comparison of Body Weight Distribution, Peak Vertical Force, and Vertical Impulse as Measures of Hip Joint Pain and Efficacy of Total Hip Replacement. *Veterinary Surgery* 2012;41(4):443-47
2. Yang S. Total hip arthroplasty in developmental dysplasia of the hip: Review of anatomy, techniques and outcomes. *World Journal of Orthopedics* 2012;3(5)
3. Saleh KJ, El Othmani MM, Tzeng TH, Mihalko WM, Chambers MC, Grupp TM. Acrylic bone cement in total joint arthroplasty: A review. *Journal of Orthopaedic Research* 2016;34(5):737-44
4. Nilsson A, Bremander A. Measures of hip function and symptoms: Harris Hip Score (HHS), Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Oxford Hip Score (OHS), Lequesne Index of Severity for Research Osteoarthritis of the Hip (LISOH), and American Academy of Orthopedic Surgeons (A. Arthritis Care & 2011;63(S11):S200-S07
5. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of

Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care & Research* 2017;69(8):1111-24

6. Hug KT, Alton TB, Gee AO. In Brief: Classifications in Brief: Brooker Classification of Heterotopic Ossification After Total Hip Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 2015;473(6):2154-57
7. Amstutz HC, Yao J, Dorey FJ, Nugent JP. Survival analysis of T-28 hip arthroplasty with clinical implications. *Orthop Clin North Am* 1988;19(3):491-503.
8. Hozack WJ, Rothman RH, Booth RE Jr, Balderston RA, Cohn JC, Pickens GT. Survivorship analysis of 1,041 Charnley total hip arthroplasties. *J Arthroplasty* 1990;5(1):41-7.
9. Kim YH, Suh JS. Low incidence of deep-vein thrombosis after cementless total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70(6):878-82.
10. Unnanuntana A, Dimitroulias A, Bolognesi MP, Hwang KL, Goodman SB, Marcus RE. Cementless femoral prostheses cost more to implant than cemented femoral prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1546-51.
11. Abdulkarim A, Ellanti P, Motterlini N, Fahey T, O'Byrne JM. Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthop Rev* 2013;5(1):8.
12. Phedy P, Ismail HD, Hoo C, Djaja YP. Total hip replacement: A meta-analysis to evaluate survival of cemented, cementless and hybrid implants. *World J Orthop* 2017;8(2):192.
13. Stea S, Comfort T, Sedrakyan A, Havelin L, Marinelli M, Barber T, Paxton E, Banerjee S, Isaacs AJ, Graves S. Multinational comprehensive evaluation of the fixation method used in hip replacement: interaction with age in context. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(Suppl 1):42-51.
14. Huddleston HD. Femoral lysis after cemented hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1988;3(4):285-97.

Presentation ID/Sunum No= 146

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Kolorektal Kanser Vakaları Üzerinden Bir Tartışma: Tarama Programlarında Revizyona İhtiyaç Var mı'

Op.Dr. Talha Sarıgöz¹

¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Kolorektal kanser için en önemli risk faktörü yaştır. Kolorektal kanser vakalarının çoğu 50 yaş üzerinde görülmektedir. Diğer risk faktörleri aile hikayesi, erkek cinsiyet ve siyah ırktır. Genel popülasyon için kolorektal kanser tarama programlarının 50 yaşından başlayarak 75 yaşına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Tarama için önerilen endoskopik görüntüleme testleri 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi şeklindedir. Ancak yaşam şekli ve çevresel faktörlerde değişim yaşanması ile kanserlerin görülme şeklinde farklılık yaşanmaktadır. Kliniğimizde 2010-2015 yılları arasında 125 hasta kolon kanseri, 46 hasta rektum kanseri nedeni ile ameliyat edildi. Hastaların ortalama yaşı 66 ± 12 'di. Hastaların %10,5'i 50 yaşın altındaydı. 2016-2019 yılları arasında ise kliniğimizde 108 hasta kolon kanseri, 42 hasta rektum kanseri nedeni ile ameliyat edildi. Hastaların ortalama yaşı 64 ± 11 'di. Hastaların %17,3'ü 50 yaşın altındaydı. Yaşam koşulları ve çevresel faktörlerdeki değişimlere paralel kolorektal kanser vakalarında da değişim göze çarpmaktadır. Genç hastalarda artan sayılarda kolorektal kanser tanısı konulmaktadır. Ulusal tarama programları geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar ile gözden geçirilmelidir.

Anahtar kelimeler: kolon, kanser, tarama, ameliyat

Abstract

The most important risk factor for colorectal cancer is age. Most cases of colorectal cancer occur over the age of 50. Other risk factors are family history, male gender and black race. For the general population, it is recommended that colorectal cancer screening programs start from the age of 50 to the age of 75. Recommended endoscopic imaging tests for screening are flexible sigmoidoscopy every 5 years or colonoscopy every 10 years. However, there is a difference in the way cancers are seen with the change in lifestyle and environmental factors. Between 2010 and 2015, 125 patients with colon cancer and 46 patients with rectal cancer were operated in our clinic. The mean age of the patients was 66 ± 12 years. 10.5% of the patients were under the age of 50. Between 2016 and 2019, 108 patients were operated for colon cancer and 42 patients for rectal cancer in the clinic. The mean age of the patients was 64 ± 11 . 17.3% of the patients were under the age of 50. Changes in colorectal cancer cases are also noticeable in parallel with changes in living conditions and environmental factors. An increasing number of young patients are diagnosed with colorectal cancer. National screening programs should be reviewed with large-scale randomized controlled trials.

Keywords: colon, cancer, screening, surgery

Giriş

Kolorektal kanser için en önemli risk faktörü yaştır. Kolorektal kanser vakalarının çoğu 50 yaş üzerinde görülmektedir. Diğer risk faktörleri aile hikayesi, erkek cinsiyet ve siyah ırktır. Genel popülasyon için kolorektal kanser tarama programlarının 50 yaşından başlayarak 75 yaşına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Tarama için önerilen endoskopik görüntüleme testleri 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi şeklindedir. Ancak yaşam şekli ve çevresel faktörlerde değişim yaşanması ile kanserlerin görülme şeklinde farklılık yaşanmaktadır.

Materyal ve metot

Bu retrospektif çalışmaya kliniğimizde 2010 Ocak ve 2019 Aralık arasında kolorektal kanser tanısı ile opere edilen hastalar alındı. Hastalar son kolorektal kanser tarama programının önerildiği 2016 yılından önce ve sonra olmak üzere iki gruba alınarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar

Kliniğimizde 2010-2015 yılları arasında 125 hasta kolon kanseri 46 hasta rektum kanseri nedeni ile ameliyat edildi. Hastaların ortalama yaşı 66 ± 12 'di. Hastaların %10,5'i 50 yaşın altındaydı. 2016-2019 yılları arasında ise kliniğimizde 108 hasta kolon kanseri, 42 hasta rektum kanseri nedeni ile ameliyat edildi. Hastaların ortalama yaşı 64 ± 11 'di. Hastaların %17,3'ü 50 yaşın altındaydı.

Tablo 1 – Kolorektal kanser nedeni ile ameliyat edilen hasta verilerinin gruplara göre karşılaştırması

Grup 1		Grup 2	
Yaş	66±12	Yaş	64±11
Cinsiyet		Cinsiyet	
Kadın	82 (48)	Kadın	66 (44)
Erkek	89 (52)	Erkek	84 (56)
Yerleşim		Yerleşim	
Çekum	15 (8.8)	Çekum	18 (12)
Sağ kolon	27 (15.8)	Sağ kolon	20 (13.3)
Transvers kolon	4 (2.3)	Transvers kolon	3 (2.1)
Sol kolon	26 (15.2)	Sol kolon	22 (14.6)
Sigmoid kolon	53 (31)	Sigmoid kolon	45 (30)
Rektum	46 (26.9)	Rektum	42 (28)
Diferansiyasyon		Diferansiyasyon	
İyi	49 (28.7)	İyi	45 (30)
Orta	109 (63.7)	Orta	85 (56.6)
Kötü	13 (7.6)	Kötü	20 (43.4)
T Evresi		T Evresi	
T1	1 (0.6)	T1	3 (2)
T2	20 (11.7)	T2	22 (14.6)
T3	96 (56.1)	T3	84 (56)
T4	54 (31.6)	T4	41 (27.4)

Tablo 2 – 50 yaş altında görülen kolorektal kanser vakalarının gruplardaki dağılımı

Yaş	42±3	Yaş	42±3
Cinsiyet		Cinsiyet	
Kadın	11 (61.1)	Kadın	12 (46.1)
Erkek	7 (38.9)	Erkek	14 (53.9)
Yerleşim		Yerleşim	
Çekum	1 (5.6)	Çekum	2 (7.9)
Sağ kolon	3 (16.7)	Sağ kolon	3 (11.7)
Transvers kolon	1 (5.6)	Transvers kolon	1 (4)
Sol kolon	1 (5.6)	Sol kolon	3 (11.7)
Sigmoid kolon	6 (33.3)	Sigmoid kolon	8 (31.1)
Rektum	6 (33.3)	Rektum	9 (33.6)
Diferansiyasyon		Diferansiyasyon	
İyi	5 (27.8)	İyi	8 (30.7)
Orta	11 (61.1)	Orta	15 (60)
Kötü	2 (11.1)	Kötü	3 (9.3)
T Evresi		T Evresi	
T1	0	T1	0
T2	4 (22.2)	T2	7 (26.9)
T3	8 (44.4)	T3	9 (34.6)
T4	6 (33.3)	T4	10 (38.5)

2015-2019 yılları arasında opere edilen hastaların %17.3'ü 50 yaşın altındaydı. Yaş ortalaması olarak her iki gruptaki 50 yaş altı hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p<0.001$). Görülme sıklığı olarak her iki grup karşılaştırıldığında 50 yaş altında kolorektal kanser vakaları artan sıklıkta görülmekte idi.

Tartışma

Kolorektal kanser tarama programlarının insidansı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (1).

Kolorektal kanser dünyada en sık 3. Kanser formudur (2). Günümüzde kolorektal kanser için tarama programları Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü'nün 2016 yılında ilk olarak yayınladığı ve 2017 yılında revize ettiği öneriler doğrultusunda yapılmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü 2020 "yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları" göstermektedir ki tüm kanserlerin %19.6'u kolorektal kanser olup 50 yaş altında tüm kanserlerin %2.9'u yine kolorektal kaynaklıdır. 2020 yılında kolorektal kanser tanısı konulan hastaların %10.2'si 50 yaş altındadır (2).

Yaşam koşulları ve çevresel faktörlerdeki değişimlere paralel kolorektal kanser vakalarında da değişim göze çarpmaktadır. Genç hastalarda artan sayılarda kolorektal kanser tanısı konulmaktadır. Ulusal tarama programları geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar ile gözden geçirilmelidir.

Referanslar

1. Gini, A.; Jansen, E.E.L.; Zielonke, N.; Meester, R.G.S.; Senore, C.; Anttila, A.; Segnan, N.; Mlakar, D.N.; de Koning, H.J.; Lansdorp-Vogelaar, I.; et al. Impact of colorectal cancer

- screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. *Eur. J. Cancer* 2020, 127, 224–235.
2. Ferlizza E, Solmi R, Sgarzi M, Ricciardiello L, Lauriola M. The Roadmap of Colorectal Cancer Screening. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):1101.
 3. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FAR, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2564-2575. doi: 10.1001/jama.2016.5989. Erratum in: *JAMA*. 2016 Aug 2;316(5):545.

Presentation ID/Sunum No= 4

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Çocuklarda Akut Hepatit ile İlişkili Kemik İliği Aplazisi Tanı ve Tedavisi

Özgü Hançerli¹, Hüseyin Avni Solgun², Sibel Tekgündüz³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

²Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

İletişim yazarı: SOLGUN Hüseyin Avni

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul
Tel: 05058990572

Email: hsynavn@gmail.com

Özet

Amaç: Akut Hepatit ile ilişkili aplastik anemi (HAA), akut hepatit atağının kemik iliği yetmezliğine ve pansitopeniye yol açtığı, edinilmiş aplastik anemi olan klinik sendromun iyi tanınan ve farklı bir varyantıdır. İzole vaka raporları, AHAA ile hepatit virüsleri, parvovirüs B19, HHV-6 ve transfüzyonla bulaşan virüs arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Kemik iliği hücreleri tarafından üretilen anormal immün yanıt kimyasallar, ilaçlar, viral enfeksiyonlar ve endojen antijenler gibi çevresel maruziyetlerle ortaya çıkabilir. HAA olanlarda hepatitin etiyojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Kemik iliği yetmezliği tipik olarak yoğun immünosupresif tedavi ve/veya kemik iliği transplantasyonu (BMT) gerektirir. Aplastik anemiyle ilişkili hepatit akut ve kronik, hafif ve geçici, kendi kendini sınırlayan ve fulminan olabilir ve AA gelişimi zamanında tedavi edilmezse her zaman ölümcül olabilir.

Hepatit ile ilişkili aplastik anemi, kemik iliği yetmezliğinin hepatit gelişimini takip ettiği, iyi bilinen bir klinik sendromdur. HAA, bir artışla eşzamanlı olarak veya 6 ay içinde ortaya çıkan AA'nın bir varyantı olarak tanımlanmıştır. serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinde referans aralığının üst sınırının en az beş katıdır. HAA ilk olarak (iki hastada) Lorenz ve Quaiser tarafından 1955'te tanımlanmıştır. Batı ve Uzak Doğu'daki AA vakalarının sırasıyla % 2-5 ve %4-10 'unda görülmektedir. Dolayısıyla, HAA, AA vakalarının küçük bir oranını oluşturmaktadır. Şiddetli AA olan ve hematopoietik hücre transplantasyonu (HCT) veya immünosupresif tedavi (IST) uygulanan 17 yaşından küçük 213 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, aşağıdaki etiyojiler bildirilmiştir: idiyopatik,% 80; hepatit sonrası,% 9; viral enfeksiyon sonrası,% 7; ve ilaçlar ve diğer toksinler,% 4 şeklindedir.

Hepatite bağlı aplastik anemi en sık akut hepatit atağından 2-3 ay sonra şiddetli pansitopeni ile başvuran adolesan erkek çocuklarda ve genç erkeklerde gelişir. Kemik iliği yetmezliği hızlı ve şiddetli olabilir; tedavi edilmezse genellikle ölümcüldür. Bu grupta kan transfüzyonları, ilaçlar veya toksinler ile belgelenmiş bir ilişki yoktur ve çoğu hasta HAV, HBV ve HCV için seronegatifdir.

Ayrıca genç hastalarda fulminan non-A, non-B ve non-C hepatit için yapılan ortotopik karaciğer transplantasyonundan sonra AA nadir değildir. Pittsburgh Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, AA bu

tür hastaların% 28'inde (9/23) gelişirken, diğer endikasyonlar için karaciğer nakli yapılan 1463 hastanın hiçbirinde AA gelişmemiştir. Nebraska Üniversitesi'nde yapılan başka bir çalışmada, fulminan non-A, non-B ve non-C hepatit nedeniyle karaciğer nakli yapılan 6-18 yaş arası çocukların% 33'ünde AA gelişmiştir . HAV, HBV, HCV ve hepatit non-G etyolojide tespit edilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı; Çocuk hematolojisi ve onkolojisi servisimizde 2020-2021 yılları arasında AHAA teşhisi konan çocuk hastaların tanı ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi ile bu konuda az bilgi bulunan literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk hematolojisi ve onkoloji servisinde 2020-2021 yılları arasında AHAA teşhisi konan 3 çocuk hasta çalışmaya alınmıştır. AHAA; akut hepatit veya fulminan karaciğer yetmezliği ile eşzamanlı olarak başlayan pansitopeni olarak tanımlandı. Tüm hastalar, kromozomal kırılma analizi ve sırasıyla Fanconi anemisi ve diskeratoz konjeniti için telomer uzunluk testi dahil olmak üzere, altta yatan bir kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromu için değerlendirildi. Demografik ve ilgili klinik bilgiler elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi, tablo haline getirildi.

Bulgular: Çalışmada ikisi 4, biri 15 yaşında üç çocuk değerlendirildi. AHAA hastalarında hepatitin enfeksiyöz etiyolojisine yönelik serolojik ve moleküler araştırma yapıldı ve hepatit A (IgG, IgM), hepatit B (HBsAg, HBcAg, anti-HBcAg toplam), hepatit C (IgG, HCV PCR), CMV (IgG, IgM, antijen immüno Floresan testi, tam kan DNA'sı için kalitatif ve kantitatif PCR), Epstein Barr virüsü (IgG, IgM, tam kan DNA için kalitatif ve kantitatif PCR), enterovirüs (kalitatif ve tam kan DNA'sı için kantitatif PCR) ve parvovirüs B19 (IgG, IgM, tam kan DNA'sı için kalitatif ve kantitatif PCR) bakıldı. Sadece bir hastada viral serolojisinde parvovirus B19 serum IgG ve IgM pozitif tespit edildi. Hastaların hepatit tanı anı ve hepatit tedavisi sonu laboratuvar değerleri **tablo 1** de özetlendi. Tüm hastalar sarılık ve ateş şikayeti ile başvurdu. Tüm hastaların laboratuvar bulgularında; serum aminotransferaz (AST) ve alanin-transferaz düzeylerinde belirgin artış ve konjuge hiperbilirubinemi mevcuttu. Hastaların aile öyküsünde bir hastanın bağışıklığını güçlendirmek için bitki karışımı içtiği ve diğer bir hastasında yabancı madde inhale ettiği öğrenildi, ancak ilgili maddeler ailelerden temin edilemediğinden toksikoloji paneli çalıştırılmadı.

Tablo 1: Hepatit tanı anı ve hepatit tedavisi sonu laboratuvar değerleri.

	Olgu 1		Olgu 2		Olgu 3	
	Tedavi başı	Tedavi sonu	Tedavi başı	Tedavi sonu	Tedavi başı	Tedavi sonu
Wbc 10 ⁹ /L	5,89	2,99	2,75	460	2,66	1600
Ne 10 ⁹ /L	120	190	1,72	70	460	380
Hb g/dL	11,1	10,4	11,5	8,5	10,7	8,6
Plt 10 ⁹ /L	59000	29000	192000	22000	68000	27000
AST U/L	112	692	932	41	1317	325
ALT U/L	385	1763	732	56	1868	1261
Tbil mg/dL	0,8	2,6	18,3	1,26	3,3	2,38
Dbil mg/dL	0,3	1,3	15,5	0,26	2,5	1,69
GGT U/L	232	113	121	47	185	180
flow	6,80%	4,40%	3%	flow	6,80%	4,40%
toksikoloji paneli	negatif		negatif		parvo +	
amonyak	30		20		43,6	
ferritin	300		120		245	
haptoglobülin					<8	
INR	0,83		1,16		1,1	
APTT sn	18,2		40,2		25	
PTZ sn	7,46		10		9,9	

Her üç hastamızda da akut hepatiti takiben ilk haftada başlayan kemikiliği aplazisi tesbit edildi. Hepatit tedavilerine yönelik başlanan ursodeoksikolik asit peroral ve asist intravenöz infuzyonu tedavileri karaciğer indekslerinde semptomatik ve biyokimyasal iyileşme göstermesini takiben bir haftanın sonunda kesildi. Pansitopenisi 3 haftayı geçen her 3 vakayada kemik iliği aspirasyonu(KİA) ve kemik iliği biyopsi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon örnekleri flow sitometride ve direkt yayma ile değerlendirildi. Bu hastalarda malignite lehine bulgu saptanmadı. Kemik iliği biyopsi sonuçları alınana dek hastalara semptomatik ve laboratuvar problemlerine göre konsantrite eritrosit veya trombosit transfüzyonu ile destek tedavileri uygulandı. Kemik iliği biyopsi sonuçları aplastik anemi ile sonuçlanan her 3 hastadada; ilk basamak tedavide kemikiliği aplazisi için immunsupresif olarak antitimo globulin (ATG) (15 mg/kg/gün 5 gün) ve prednizon (30 mg/m²/gün 3 gün; 20 mg/m²/gün 4 gün; 10 mg/m²/gün devam eden günlerde) tedavileri verildi. Bu hastalarımızın ATG tedavisi sonrası 1. Vaka cevapsız kabul edilerek kemik iliği nakli yapılması planlandı ve hastaya kemik iliği nakli yapıldı. Hastanın Kemik iliği nakli(KİT) sonrası 2. Hafta itibariyle pansitopenisi düzeldi. Hasta halen takipte. 2. Vaka ise ATG tedavisi sonrası 2. ayda olup eritrosit veya trombosit transfüzyonu ihtiyacı 3-4 günde bir iken 2 haftada bir olacak şekilde geriledi. Hasta 3. Aya kadar ATG cevabı için takip edilecek. 3.vaka ise ATG sonrası 3. Ayı dolmasına rağmen pansitopeni ve ransfüzyon ihtiyacı azalmaması nedeniyle tedavi ceavpsız kabul edildi ve KİT yapılmasına karar verildi.

Tartışma:

Hepatit virüsleri ve HIV şiddetli kemik iliği aplazisine neden olabilir. HAV, HBV, HGV, parvovirus B19, Epstein-Barr virüsü (EBV), transfüzyonla bulaşan virüs (TTV) veya ekovirus enfeksiyonları ile ilişkili

AA vakaları bildirilmiştir 18-31 . Bununla birlikte, çoğu AA vakasından sorumlu etiyolojik ajan bilinmemektedir. Bazı virüsler kök hücrelere zarar verebilir ve aplaziye neden olabilir. En iyi belgelenmiş örnek, parvovirüs B19'dur. Bu virüsün HAA'dan sorumlu etiyolojik ajan olduğu öne sürülmüştür. Parvovirus B19 yaygın olarak pro - eritroblastları enfekte eder ve örneğin kronik hemolitik anemili hastalarda meydana geldiği gibi geçici kırmızı hücre aplazisini indükler. Parvovirüs B19 ile enfeksiyon, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda pansitopeni ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, bir çalışmada; HAA hastalarından alınan karaciğer biyopsilerine iç içe polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) uygulayarak parvovirüs B19 prevalansını araştırılmıştır. HAA hastalarında; HBV veya HCV enfeksiyonu olanlardan alınan biyopsilerde parvovirüs B19 DNA prevalansında anlamlı bir fark yoktu. Ek olarak, viral replikasyonun bir belirteci olan parvovirüs transkriptleri RT-PCR ile tespit edilmedi ve parvovirüs B19 ve HAA ile enfeksiyon arasında bir ilişki yoktu.

Akut hepatit B seyri sırasında ara sıra meydana gelen AA vakaları bildirilmiştir. Ek olarak, HBV'nin viral mutantları, HBsAg-negatif HAA'nın etiyolojisinde rol oynayabilir. HBV'yi dışlamak için HBV-DNA taylorleri gerekli olabilir. HAA nedeni olarak mutantlar, özellikle agamaglobulinemili hastalar ve bir organ nakli almış olanlar gibi bu tür mutantları olma riski yüksek olan hastalardır. Bir çalışmada; HBsAg-negatif, HBV-DNA pozitif akut hepatit ile ilişkili olarak HAA geliştiren agamaglobulinemili bir hastayı tanımlanmıştır. Dizi analizi, HBsAg'nin başlıca antijenik determinantında immünolojik testlerde tespitini potansiyel olarak etkileyebilecek birkaç kanıt ortaya çıkardı. Viral replikasyon, lamivudin tedavisi ile kontrol edildiğinde pansitopeni rezolüsyonu meydana gelmediği, ancak antilenfosit globulin (ALG) ve siklosporin (CsA) ile immünosupresif tedaviden sonra hemen azaldığı gözlemlendi.

HAA vakalarında T-hücrelerinin analizi, antijen spesifikliğinin korunmasıyla klonal genişlemeler göstermiştir. Bulunan hücre genişlemelerinin çoğunun viral hepatitin immünopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Bağışıklık tepkisini daha da karakterize etmek için bir çalışmada; HAA'lı yedi hastanın karaciğer ve periferik kanındaki T hücrelerini, bu hastalarda ve HBV ve / veya HCV enfeksiyonu olan hastalarda T hücre reseptörü Vβ zinciri alt ailesinin ekspresyon modelini karşılaştırmak için spektrotipleme kullanarak araştırmışlardır. Sonuçlar gösterdi ki; HAA hastalarının karaciğerinde birçok farklı T-lenfosit klonu mevcuttu. Benzer bir T hücresi anormallığı paterni, viral hepatiti olan hastaların karaciğerinde ve hastalar kemik iliği yetmezliği ile başvurduğunda kanda da ortaya çıkar. IST'ye yanıt, genişletilmiş T-hücresi klonlarının normal (Gaussian) bir T-hücreleri dağılımı ile değiştirilmesiyle ilişkiliydi; bu fenomen, antijen klirensine ve / veya T hücrelerinin kaybına atfedilebilir. Bu bulgular, HAA'da antijen kaynaklı bir T hücresi genişlemesinin meydana geldiğini ve T hücresi anormalliklerinin çözülmesinin HAA'dan iyileşme sırasında gerçekleştiğini göstermektedir. HAA'nın IST ile ilişkili hızlı gelişimi, immün aracılı bir patogeneze ile tutarlıdır.

Hastalar tipik olarak akut hepatit atağından 2-3 ay sonra şiddetli AA geliştirir. AA tedavi edilmezse her zaman ölümcüldür. İlişkili hepatit hafif ve geçici, fulminan veya kronik olabilir. HAA'nın klinik görünümü değişkendir; pansitopeni ile ilgili semptom ve bulguları içerir: (i) trombositopeniye sekonder hemorajik belirtiler; (ii) ilerleyen aneminin nedeni olduğu yorgunluk ve solukluk; ve (iii) nötropeniye sekonder ateş, mukozal ülserler ve bakteriyel enfeksiyonlar. Bakteriyel enfeksiyonlar arasında sepsis, pnömoni ve sistit bulunur. İnvazif mantar enfeksiyonları, özellikle uzun süreli, şiddetli nötropenisi olan kişilerde yaygın bir ölüm nedenidir.

AA tanısı, pansitopeni (nötropeni, anemi ve trombositopeninin eşzamanlı varlığı) ile mutlak retikülositopeni ortaya çıkararak tam kan sayımı da dahil olmak üzere kemik iliği yetmezliği içerir. Kemik iliği biyopsisinin mikroskopik incelemesi genellikle tanı koymak için yeterli bilgi sağlar. Kemik iliğinde aşağıdaki bulgular grubu tipik olarak mevcuttur: (i) kırmızı ve beyaz hücre öncülerini ve megakaryositleri etkileyen derin hiposelülerlik; (ii) İlik boşluğunda ağırlıklı olarak yağ hücreleri ve kemik iliği stroması; (iii) Morfolojik olarak normal rezidüel hematopoietik hücreler ve (iv) Kötü huylu infiltratlar, fibrozun ve megaloblastik hematopoezin olmaması.

Hepatite bağlı aplastik anemi, hematologlar tarafından acil değerlendirme ve tedavi gerektiren, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Tedavi, destekleyici bakımı ve aplazi için kesin bir tedaviyi içerir. HCT adaylarında duyarlılığı önlemek için kan ve trombosit transfüzyonları seçici olarak kullanılmalıdır. Uygulamadan önce, herhangi bir kan ürünü ışınlanmalı ve CMV-negatif olduğu gösterilmelidir; aile üyelerinden olmamalıdır. Şiddetli nötropenili hastalar ciddi enfeksiyonlara duyarlıdır. Geniş spektrumlu antibiyotikleri ve antifungal ajanları içeren yoğun standart destekleyici bakım, pansitopeni dönemlerinde

gereklidir. CMV pnömonisi, ciddi şekilde bağışıklığı baskılanmış konakçılarda yaygın bir ölüm nedenidir. HAA hastaları için gansiklivir veya valgansiklovir ile profilaksi ve antijenler için testler veya moleküler testler kullanılarak CMV için virolojik izleme önerilir.

İmmünsüpresif tedavi, HLA uyumlu kardeş donörü olmayan bir hasta için alternatif bir birinci basamak tedavidir. Üç retrospektif çalışma, HAA'nın IST ile tedavisini değerlendirdi. IST'ye ortalama yanıt hesaplandı ve ağırlıklı ortalama olarak ifade edildi. 91 hastada ortalama yanıt oranı% 70 idi (% 95 güven aralığı,% 60-80).

İlk rejimler genellikle antitimosit globulin (ATG) veya tek başına ALG veya tek başına CsA'dan oluşuyordu ve yaklaşık% 50'lik yanıt oranları ile ilişkilendirildi .48, 52 Bununla birlikte, şu anda,% 75-80'lik yanıt oranları daha fazlasının uygulanmasıyla elde ediliyor. ATG, CsA, kortikosteroid kombinasyonlarından oluşan yoğun IST rejimleri ve rekombinant insan granülosit koloni stimülasyon faktörü (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimülasyon faktörü (GM-CSF) gibi hematopoietik büyüme faktörleri içermektedir. G - CSF ve GM - CSF gibi hematopoietik sitokinlerin IST rejimine eklenmesi nötrofil sayısının restorasyonunu hızlandırabilir ve enfeksiyon insidansını azaltabilir.

Sonuç:

Hepatite bağlı aplastik anemi sık görülmeyen ancak hayati öneme haiz olan bir aplastik anemi varyantıdır. Sebebi tam olarak anlaşılamadığından hastalığa klinik yaklaşımlarda tam bir algoritma mevcut değildir. Hepatit ile ilişkili aplastik anemili hastalar, aplastik anemisi hepatit ile ilişkili olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha kötü prognoza sahiptir. İleriki yıllarda hastalığın başlangıcında kemik iliği aplazisi gelişmeden hastaları tesbit edebilmek ve belkide ilerlemesini engellemek için hastalığın sebeplerine yönelik geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit, aplastik anemi, çocukluk çağı

Bu çalışma, Başakşehir Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Ailelerden bilgilendirilmiş onam ile onay alınmıştır.

REFERENCES

- 1-Young NS. Edinilmiş aplastik anemi. *Ann Intern Med.* 2002; 136 : 534–546.
- 2-Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Sistemantik derleme: hepatitle ilişkili aplastik anemi - anormal immünolojik fonksiyonla ilişkili bir sendrom. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30 (5): 436–443. doi: 10.1111 / j.1365-2036.2009.04060.x.
- 3-Lorenz E, Quaiser K. Panmyelophatie nach hepatit epidemisi. *Wien Med Wochenschr.* 1955; 105 : 19–22.
- 4-Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, Kosaka Y, Taga T, Ito T, Yamamoto M, Ohara A, Sato T, Mimaya J, Tsukimoto I, Kojima S. Antithymocyte globulin ve cyclosporine, hepatite bağlı aplastik anemili 44 çocuğun tedavisi için . *Haematologica.* 2007; 92 : 1687–1690. doi: 10.3324 / haematol.11359.
- 5- Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, Wrensch MR. Viral hepatiti takiben aplastik anemi: iki ölümcül vakanın raporu ve literatür taraması. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54 (2): 139-164.
- 6-Cengiz C, Turhan N, Yolcu OF, Yılmaz S. Aplastik anemiye bağlı hepatit: CD8 (+) kupffer hücrelerinin patogenezi rolü var mı? *Dig Dis Sci.* 2007; 52 (9): 2438–2443. doi: 10.1007 / s10620-006-9280-4.
- 7- Farahmand F, Falahi GH, Shahraki T, Khatami GR, Izadiar M, Ramiar GA. Hepatitle İlişkili Aplastik Anemi. *Govaresh.* 2005; 10 : 54–58.

8-Cattral MS, Langnas AN, Markin RS, et al. Aplastic anemia after liver transplantation for fulminant liver failure. *Hepatology* 1994;20 (4 pt 1):813–8.

9-Tzakis AG, Arditì M, Whittington PF, et al. Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1988;319:393–6.

10-Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *Br J Haematol* 2010;149:890–5.

Presentation ID/Sunum No= 33

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Comparison Of Cervical Lordosis Measurement Techniques

Şahin Yüceli, M.D.

Neon Hospital Neurosurgery Clinic, Erzincan, Turkey

Sagittal balance of the spine is a fundamental element necessary for understanding spinal disease and instituting proper treatment. Abnormal spinal sagittal alignment can cause persistent low back pain (LBP) and the association of acute LBP with hyperlordosis and the relationship of chronic LBP with hypolordosis have been demonstrated. The purpose of this study is to compare Cobb angles, Jackson stress lines and Harrison tangents methods to measure the cervical lordosis angle using lateral cervical X-ray graphics:

Cobb Angle: Cobb angles are measured with the 4-line method includes drawing a line either parallel to the inferior endplate of C2 to the posterior margin of the spinous process, and another line parallel to the inferior endplate of C7 . C0-2 angle, an angle between the McRae line and the C2 lower end plate was measured using Cobb method Perpendicular lines are then drawn from each of the 2 lines noted above and the angle subtended between the crossing of the perpendicular lines is the cervical curvature angle .

Jackson Physiological Stress Lines: The Jackson physiological stress lines method which requires drawing 2 lines, both parallel to the posterior surface of the C7 and C2 vertebral bodies, and measuring the angle between them.

Harrison Posterior Tangent Method: Harrison posterior tangent method involves drawing lines parallel to the posterior surfaces of all cervical vertebral bodies from C2 to C7 and then summing the segmental angles for an overall cervical curvature angle.

We evaluated 84 patients' lateral cervical X-ray graphics between the ages of 18 to 50 years retrospectively. Exclusion criteria was any pathology that seen on graphics. Cervical X-ray graphics were taken as standing lateral neutral positioned. Cervical lordosis measured with Cobb, Harrison and Jackson techniques on radiodiagnostic file system. 42 patients (50 %) were female, and 42 patients (50 %) were males. Mean age was 40.12 ± 5.9 years. We found mean values of C0-2, C2-7, Jackson stress lines and Harrison tangents as $32,69^\circ \pm 6,96^\circ$, $19,41^\circ \pm 8,92^\circ$, $19,02^\circ \pm 11,02^\circ$ and $23,12^\circ \pm 9,07^\circ$. Cobb C0-C2 ($p=0.256$), Jackson ($p=0.117$), and Harrison ($p=0.727$) measurements were similar between males and females. But Cobb C2-7 was significantly different between genders ($p=0.011$), and males had significantly higher Cobb C2-7 values. The comparisons of methods showed that Cobb C0-2 had highest

values, and Cobb C2-7 and Jackson was lower than Harrison (Cobb C0-2>Harrison>Cobb C2-7~Jackson) ($p<0.001$).

Clinical importance of sagittal balance is important in the management of spinal degenerative pathologies. Harrison tangent technique results are useful to show the best values because tangents also could measure the internal curve. Different measurement techniques are important to understand the biomechanics of spine.

Presentation ID/Sunum No= 300

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Comparison of Open Versus Laparoscopic Complete Mesocolic Excision for Right Colon Cancer

Yiğit Mehmet Özgün, Erol Pişkin, Erdal Birol Bostancı

*Ankara Şehir Hastanesi
Gastroenteroloji Cerrahisi*

Introduction

In 2009, Hohenberger et al. aimed to provide complete mobilization of the mesocolon and a complete lymphatic dissection with sharp dissection by adhering to the writing and congenital fascial planes, especially for right colon cancers,

In CME, colonic vessels are ligated centrally where they originate from the SMA.

This Wikipedia Site for right colon dissection: ileocolic artery, middle colic artery and right colic artery in 15% circumference

Generally, a dissection is made up to 8-10 cm from the vessels feeding the tumor.

In hepatic flexure tumors, pancreatic head lymph node (LN) metastasis is seen in 5% and gastroepiploic LN metastasis is seen in 4%.

For transverse colon tumors, the entire gastroepiploic arcade should be resected.

Pancreatic tail and SMA root LN dissection should be performed for left colon tumors.

In cecum and ascending colon tumors, only the right branch of the middle colic artery can be ligated from the root.

The average number of LN harvested in Hohenberger's own series is 32, with LN harvesting over 28, 5-year survival increases. Some publications have concluded that CME is not superior to standard right hemicolectomy. However, we see that there are homogenization and surgical standardization problems in these publications.

In studies comparing open and laparoscopy, there are studies showing that the number of LN harvested is similar, but laparoscopy is superior in early complications and recurrence.

In open CME, resection progresses from lateral to medial, while laparoscopic is about medial to lateral.

Metod:

Patients who underwent CME due to right colon adenocarcinomas between 2019-2020 were included in the study.

Preoperative total colonoscopies of all patients were completed and screened for distant metastasis.

Cecum, ascending colon, hepatic flexure tumors were included in the study.

The open approach was done from lateral to medial as described by Hohenberger.

The laparoscopic approach was applied through 4 ports in the modified lithotomy position. Medial to lateral approach was made

Anastomosis performed intra or extracorporeally

Results:

A total of 32 patients, 14 in the open group and 18 in the minimal invasive group. The mean age of the open group was 65.21 ± 10.94 and the minimally invasive group was 50.78 ± 18.64 . Nine (64.3%) of the patients in the open group were male and 5 (35.7%) were female. Ten (55.6%) of the patients in the MIV group were male and 8 (44.4%) were female.

Six (42.9%) of the patients in the open group were ASA I, 6 were ASA II (42.9%) and 3 (14.2%) patients were ASA III. Nine (50%) of the patients in the MIV group were ASA I, 6 were ASA II (33.3%) and 3 (16.7%) patients were ASA III.

When the tumor localization and pathological diagnoses were examined in the open group, 1 (7.1%) patient was cecum adenoca, 10 (71.4%) patients were ascending colon adenoca, and 3 (21.4%) patients were hepatic flexura adenoca.

When the tumor localization and pathological diagnoses in the MIV group were examined, 7 (37.9%) patients had cecum adenoca, 5 (27.8%) patients emerged colon adenoca, 4 (22.2%) patients hepatic flexura adenoca, 1 (5.6%) patient appendix mucinous tumor and 1 (5.6%), the appendix was clear in the patient.

Hospital stay was 10 days (7-23 days) in the open group and 7.5 days (5-25 days) in the MIV group.

The number of harvested lymph nodes in the open group was 32 ± 1.23 and the median value was 32 (min-max; 15-63). Harvested LN in MIV group was 34 (19-82)

Complications were observed in 5 (35.7%) patients in the open group. Complications were observed in 9 (50%) patients in the MIV group.

	Open CME	Minima linvaziv CME	p value
<u>Age (years)</u>	65.21 ±10.94	50.78 ±18.64	0.016
<u>Gender (n)</u>			
Male	9	10	0.618
Female	5	8	
<u>Primary tumor location (n)</u>			
Cecum	1	7	0.094
Ascending colon	10	5	
Hepatic Flexura	3	4	
<u>ASA</u>			
1	6	9	0.859
2	6	6	
3	3	3	
<u>T stage</u>			
1	0	3	0.462
2	1	3	
3	11	10	
4	2	2	
	Open CME	Minima linvaziv CME	p value
<u>N stage</u>			
0	10	13	0.955
1	2	3	
2	2	2	
<u>Postoperative Complications</u>	5	9	0.419
<u>Hospital stay (day)</u>	10	7,5	0.367
<u>Harvested LN</u>	32 (min-max;15-63)	34 (19-82)	0.380

Discussion:

In our study, we compared the results of standardized CME for right colon adenocarcinomas using open and laparoscopic methods, and we found that both methods had similar postoperative results.

There is a study suggesting that better lymph node dissection and resection from embryological plans with the technique defined by Hohenberger in 2009 are more oncological.

Simoni et al. Showed in their meta-analysis that CME provides a better overall (OS) and disease-free survival (DFS) with similar complication rates compared to the conventional technique.

For this reason, we prefer the CME technique in our practical application.

Recent studies have shown that laparoscopic CME yields as good results as the open technique, even better postoperative recovery.

In our study, no difference was found in terms of postoperative hospital stay and early complications.

It is known that the number of LNs harvested affects local recurrence and is indirectly important for OS and DFS.

The number of LN harvested in CME is higher than in conventional technique

In the studies, LN numbers such as 8, 12 were specified for conventional technique, and OS shortened in the number of LNs below 12.

In our study, we saw that there were 32 lymph nodes (min-max; 15-63) in open technique and 34 (19-82) in laparoscopic technique.

Although there is no significant difference between the two techniques in terms of the number of LNs, we can say that more LN harvesting can be achieved with CME compared to conventional techniques.

Conclusion:

In our series, all patients consist of patients who underwent surgical technique according to a certain standard by the same teams, and this is a study comparing minimally invasive and open technique in right colon adenocarcinomas.

In our study, no difference was found between minimally invasive and open techniques in terms of postoperative complications, the number of lymph nodes harvested and the duration of postoperative hospital stay.

These results showed us that complete mesocolic excision, performed as described by Hohenbeger with the open technique lateral to medial, can be performed minimally invasively with similar results.

References:

1. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009 May;11(4):354-64; discussion 364-5. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19016817.
2. Strey CW, Wullstein C, Adamina M, Agha A, Aselmann H, Becker T, Grützmann R, Kneist W, Maak M, Mann B, Moesta KT, Runkel N, Schafmayer C, Türler A, Wedel T, Benz S. Laparoscopic right hemicolectomy with CME: standardization using the "critical view" concept. *Surg Endosc.* 2018 Dec;32(12):5021-5030. doi: 10.1007/s00464-018-6267-0. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30324463; PMCID: PMC6208708.
3. Anania G, Arezzo A, Davies RJ, Marchetti F, Zhang S, Di Saverio S, Cirocchi R, Donini A. A global systematic review and meta-analysis on laparoscopic vs open right hemicolectomy with complete mesocolic excision. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Mar 1. doi: 10.1007/s00384-021-03891-0. Epub ahead of print. PMID: 33644837.
4. De Simoni O, Barina A, Sommariva A, Tonello M, Gruppo M, Mattara G, Toniato A, Pilati P, Franzato B. Complete mesocolic excision versus conventional hemicolectomy in patients with right colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 May;36(5):881-892. doi: 10.1007/s00384-020-03797-3. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170319.
5. Athanasiou CD, Markides GA, Kotb A, Jia X, Gonsalves S, Miskovic D. Open compared with laparoscopic complete mesocolic excision with central lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2016 Jul;18(7):O224-35. doi: 10.1111/codi.13385. PMID: 27187520.
6. Bae SU, Saklani AP, Lim DR, Kim DW, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK. Laparoscopic-assisted versus open complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2288-94. doi: 10.1245/s10434-014-3614-9. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24604585.

7. Sjo OH, Merok MA, Svindland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012 Mar;55(3):307-15. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182423f62. PMID: 22469798.

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 CEZAIRLI¹ DDS PhD, Yavuz Tolga KORKMAZ² DDS PhD, Fulya BALABAN YÜCESAN³ PhD, Serap ÖZER YAMAN³ 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

Effect of Cytokine and Estrogen levels on Arthrocentesis Outcome in Female Patients with Temporomandibular joint disorders

Abstract

Objective

To evaluate the effect of estrogen and cytokine (TNF- α , IL-1 β , 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-1 β 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

Conflict of Interest

This work was supported by Scientific Research Projects Coordination Unit of Karadeniz Technical University project number TDK-2015-102.

Acknowledgements

Authors also thank Dr. Cem ÜNGÖR and Dr. Tamer TÜZÜNER for their kind supports.

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 men¹. 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 men¹. In some studies, the reasons for this prevalence difference were investigated and the effects of sex hormones and especially estrogen on this condition were investigated².

Estrogen has an important effect on physiological levels, especially in cartilage remodeling and it protects TMJ against cartilage degeneration⁴. 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 women⁵. Estrogen may also cause TMJ discomfort and may have an effect on the prevalence of TMDs especially in women². 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 space⁸. 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 solved⁹⁻¹³.

In present study, the relationship between cytokines (IL-1 β , 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 \geq 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-up¹⁴. 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 Laskin¹⁶ 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 examination¹⁷. 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-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 levels were measured by using specific ELISA kits [IL-1 β , 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-1 β , 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 \pm 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-1 β 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-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF- α levels (Table 3).

IL-1 β , 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-1 β 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-1 β , 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-1 β , 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-1 β , 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 cytokines¹⁰. 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-1 β , 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-1 β , IL-6 and IL-10 in healthy patients without TMDs^{12,31}.

In the present study, the presence of IL-1 β , 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 this³³.

TNF- α and IL-1 β are involved in inflammation and are considered the most potent pro-inflammatory cytokines, also play a role in the stimulation of other pro-inflammatory cytokines³⁴. These inflammatory effects of interleukins have been compared with clinical findings and estrogen levels in different studies and increased IL-1 β , 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-1 β 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 study³⁶.

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-1 β , 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-1 β 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-1 β , 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 TMJ²⁰. 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-1 β , IL-6, IL8, IL-10, IL-12 and TNF- α was investigated by multiple linear regression analysis. However, IL-1 β , 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 cytokines⁷. 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 estrogen⁴³⁻⁴⁵. 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-1 β , 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-1 β 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, Kisinisci 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)	<i>p</i>	Unsuccessful (n = 14)	Successful (n = 22)	<i>p</i>
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*
<i>p</i>	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
<i>p</i>	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	Low	<i>p</i>	Unsuccessful	Successful	<i>p</i>
	(n = 14)	(n = 22)		(n = 14)	(n = 22)	
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	<i>p</i>	Yes	No	<i>p</i>
IL-1 β	261.83 \pm 263.97*	128.56 \pm 94.34	0.040	183.32 \pm 198.90	187.29 \pm 183.09	0.962
IL-6	60.16 \pm 52.45	36.72 \pm 13.87	0.058	47.41 \pm 39.70	42.63 \pm 21.99	0.762
IL-8	127.26 \pm 57.30	134.62 \pm 59.93	0.714	130.76 \pm 59.01	134.71 \pm 58.71	0.876
IL-10	12.79 \pm 46.71	2.87 \pm 5.22	0.339	8.68 \pm 33.55	0.05 \pm 0.13	0.505
IL-12	2.59 \pm 1.06	3.04 \pm 1.14	0.242	2.76 \pm 1.01	3.23 \pm 1.50	0.324
TNF- α	2.53 \pm 1.61	2.87 \pm 2.32	0.632	2.93 \pm 2.16	1.89 \pm 1.22	0.229

Note: All data presented as mean \pm 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 (n = 14)	Low (n = 22)	<i>p</i>	Unsuccessful (n = 14)	Successful (n = 22)	<i>p</i>
IL-1 β	175.13 \pm 222.67	189.79 \pm 177.62	0.532	227.59 \pm 266.47	156.40 \pm 127.71	0.556
IL-6	44.47 \pm 26.85	47.76 \pm 42.37	0.490	42.26 \pm 23.12	49.17 \pm 43.54	0.474
IL-8	133.19 \pm 49.89	130.51 \pm 63.93	0.962	129.90 \pm 63.16	132.61 \pm 56.20	0.879
IL-10	1.26 \pm 2.66	10.66 \pm 38.48	0.619	1.88 \pm 3.70	10.26 \pm 38.53	0.795
IL-12	2.93 \pm 1.29	2.80 \pm 1.01	0.936	2.78 \pm 0.93	2.90 \pm 1.23	0.984
TNF- α	1.61 \pm 1.12	3.44 \pm 2.19*	0.006*	2.63 \pm 1.78	2.80 \pm 2.23	0.673

Cytokine levels presented as “pg/ml” with mean \pm 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 (β)	<i>p</i>
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.