VII. ULUSLARARASI HİPOKRAT TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ KONGRESİ

(3-4 Eylül 2021)

VII. INTERNATIONAL HIPPOCRATES CONGRESS ON MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

(September 3-4, 2021)

TAM METİN KİTABI
PROCEEDING BOOK

EDİTÖRLER-EDITORS

Prof. Dr. Ethem Ünal
Doç. Dr. Meriç Eraslan

2021

Publishing Director / Yayın Yönetmeni: Muhammet Özcan

Editors/ Editörler: Prof. Dr. Ethem ÜNAL, Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

Cover Design / Kapak Tasarımı: Emre Uysal

ISBN: 978-625-7501-03-3

Asos Yayınevi

1st Edition / 1.baskı: September/2021

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

E-Mail: asos@asosyayinlari.com

Web: www.asosyayinlari.com

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

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

Twitter: https://twitter.com/Asosyayinevi

7th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences

September 3-4, 2021

7. Uluslararası Hipokrat Tıp ve Sağlık Bilimleri Kongresi

3-4 Eylül 2021

PROCEEDING BOOK
TAM METİN KİTABI

Editors / Editörler

Prof. Dr. Ethem ÜNAL

Assoc. Prof. Dr. Meriç ERASLAN

KURULLAR – BOARDS

Düzenleme Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Ethem Ünal, İstanbul Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Türkiye

Düzenleme Kurulu

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

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

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

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

Bilim ve Hakem Kurulu

Prof. Dr. Belgin Sırıken, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Türkiye

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

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

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

Prof. Dr. Hasan Yeler, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet Güçlükahraman, Ankara Üniversitesi

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

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

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

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

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

Doç. Dr. Fariz Salimov, Çukurova Üniversitesi, , Türkiye

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

Doç. Dr. Gülten Ökmen, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, , Türkiye

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

Doç. Dr. Meriç Eraslan, Akdeniz Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Serap Keskin Tunç, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Türkiye

Doç. Dr. Taşkın Erkinüresi, SBÜ Bursa Yüksek İhtisas E.A.H, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ayhan Güler, Hakkâri Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Mert Nalbantoğlu, Antalya Bilim Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Ali Duran, Balıkesir Üniversitesi, Türkiye

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

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

Dr. Öğr. Üyesi Deniz Yanık, Antalya Bilim Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi Didem Odabaşı, Ordu Üniversitesi, Türkiye

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

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

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

Dr. Öğr. Üyesi Kevser Kurt Demirsoy, Nevşehir Hacıbektaş Veli Üniversitesi, Türkiye

Dr. Öğr. Üyesi M. Okan Donbaloğlu, Trakya Üniversitesi, Türkiye

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

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

Öğr. Gör. Dr. Mahmut Özdemir İstanbul Aydın Üniversitesi, Türkiye

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

Uzm. Dr. Çiğdem Dicle Arıcan, S.B.Ü Sancaktepe Prof.Dr. İlhan Varank E.A.H., Türkiye

Uzm. Dr. Ejder Saylav Bora, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Türkiye

Uzm. Dr. Francesco Grecchi, Galeazzi Hospital, Italya

Uzm. Dr. Gökhan Kılınç, Balıkesir Şehir Hastanesi, Türkiye

Dr. Burcu Yücesoy Köse, Mardin Kızıltepe Devlet Hastanesi, Türkiye

Dr. Çağlar Helvacıoğlu, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

Dr. Funda Göker, Degli studi di Milano Üniversitesi, Italya

Dr. Onat Yılmaz, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

İÇİNDEKİLER- CONTENTS

KURULLAR – BOARDS ..... **IV**
Düzenleme Kurulu Başkanı ..... **IV**
Düzenleme Kurulu ..... **IV**
Bilim ve Hakem Kurulu ..... **IV**
Vaka Sunumu: Laparoskopik Yöntemle Retroperitonel Mezenterik Kist Eksizyonu **2**
Kabuki Make Up Sendromlu Hastada Genel Anestezi Uygulaması **6**
Yoğun Bakımlarda Proton Pompa İnhibitörleri ile H2 Reseptör Blokerlerinin Böbrek Fonksiyonları ve Morbidite Üzerine Etkilerinin Retrospektif Karşılaştırılması **9**
Anesthetic Approach of a Patient With a Story of Rocuronium Induced Anaphylaxis **17**
Evaluation of Systemic Immune-Inflammation Index in Pregnant Women With COVID-19 Disease **21**
İş Kazalarına Bağlı Gelişen Korneal Yabancı Cisimlerin 2020 de Artan Maske Kullanımına Bağlı Oluşan Buhar Nedeniyle Güvenlik Gözlüğü Takma Oranında Azalma **25**
Olgu Sunumu: Ötiroid Graves Oftalmopati **29**
Acil Serviste Mıknatıs Kullanarak Cilt Altından Yabancı Cisim Çıkartmak: Magnas Yöntemi **32**
Transkütanöz ve End-Tidal Karbondioksit Ölçümlerinin, Nöroşirürji Girişimleri Sırasındaki Farklı Pozisyonlarda Karşılaştırılması **37**
Femoral Fıtıklar İçin Özgün Bir Yöntem: Lateral Fascia Transversalis Flebi ile Onarım **55**
Evaluation of the Relation Between the Fibrinogen/albumin Ratio and the Severity of Covıd-19 Disease **67**
Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası Oluşan Maksillar Kemik Mukormikoz Osteomyeliti **71**
Ultrasound Evaluation of Testicular Volume in Children With Testicular Microlithiasis **78**
Gebelikte Covıd-19; Yoğun Bakım Yönetimi ve 4 Hastanın Sonuçları **85**
Erkek Üriner İnkontinansında Askı Ameliyatlarının (Male Sling) Etkinliği **90**
Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Optik Disk Morfolojisi ve Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi **98**
Çok Nadir Görülen Karpal Kemik Kırığı; Bilateral Skafoid Kırığı, İki Vaka Sunumu **104**
Horizontal Şaşılık Cerrahisinde Reoperasyon Nedenlerinin İncelenmesi **108**
Hidrosefali Olgularında Beyin SPECT, EEG, MRG, Transkranial Doppler Sonuçlarının Preoperatif ve Postoperatif Olarak Değerlendirilmesi **115**
Gelişimsel Kalça Displazisi Tedavisinde Medial Açık Redüksiyon Uygulanan Hastaların Uzun Dönem Klinik ve Radyolojik Değerlendirilmesi **131**
Efficacy of Pectoralis Nerve Block Type I in Patients Treated Surgically for Breast Cancer **136**
Kliniğimizde, Renal Hücreli Karsinom Nedeniyle Laparoskopik Total ve Parsiyel Nefrektomi Uygulanan Hastalar da Perioperatif Sonuçlar **142**
Management of Foreign Particles During Endovascular Treatment of Cerebrovascular Diseases **147**
Ergenlik Çağındaki Hastada Proksimal Humerus Deplase Kırığına Yaklaşım **151**
Retrospective Evaluation of the Outcomes in the Patients With Chiari's Malformation Undergoing Surgical Treatment **156**

Evaluation of Epididimo-Orchitis Causing Acute Scrotal Pain in Pediatric Patients 165

Anesthetic Management of a Patient With CHARGE Syndrome 168

Kolon Malignitelerde Nötrofil/lenfosit Oranının Peritoneal Metatsazları Göstermedeki Rolü 174

Cerrahi Tekniğin Adolesan İdiopatik Skolyoz Üzerindeki Rolü 178

Mastektomi Ameliyatlarında Ultrason Eşliğinde Yapılan Paravertebral Blok ile Mid-Point Transverse Process Pleura Bloğunun Analjezik Etkinliğinin Karşılaştırılması 189

Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Tanısında Agnor Boyama Yönteminin Yeri ve Değeri.....201

Siproteron Asetat Uygulaması ile Gelişen Testis Zedelenmesinin Giderilmesinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü İlaçların Etkisi ve Adjuvan LH Uygulamasının Yeri.....216

Serebral İskemi Sonrası Elajik Asit ve Aliskirenin Nöroprotektif Etkilerinin Değerlendirilmesi 223

Tip 2 Odontoid Kırıklarında Anterior Odontoid Vida ile Fiksasyon.....229

Psoas Kompartman Bloğu ile Düşkün Hastada Kalça Cerrahisi: Vaka Sunumu. 232

Torakal Epidural Anestezi ile Kifoz Sonrası Posterior Enstrümantasyon Yapılan Hastada Revizyon: Vaka Sunumu 234

Başlangıçta Elit Kontrolör Olarak Düşünülen, Hızla AIDS'e İlerleyen HIV Olgusu.....238

Diabetes Mellitus'un Karpal Tünel Gelişimi, Şiddeti ve Elin Tutulum Tarafı ile Karpal Tünel'in Diyabetik Periferik Polinöropati ile İlişkisi.....244

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Periton ve Hemodiyalizin Subklinik Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi 253

Akciğer Nakli Yapılan Hastaların Nakil Değerlendirmesi Sırasında Hastaların VKİ Sonuçları İLe Altı Dakika Yürüme Mesafesi Sonuçlarının Karşılaştırılması 256

Metabolik Sendromlu Hastalarda Ekokardiyografide Ölçülen Epikardiyal Yağ Dokusu Miktarı ile Efor Stres Testinde Azalmış Kalp Hızı Değişkenliği Arasındaki İlişki 259

Asendan Aort Anevrizması İle Serum Ürik Asit Ve Kan İnflamasyon Parametreleri Arasındaki İlişki 268

Nadir Görülen Bir Lokalizasyonda Paraganglioma Olgusu.....274

Comparative Analysis of Basal Ganglia Densities in Acute Middle Cerebral Artery Ischemia on Computed Tomography Images 281

Clinical and Demographical Characteristics of Patients With Maxillofacial Trauma in the Emergency Department 290

Çocukluk Çağı, Ası Şeklinde İntihar Olgularının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi.....298

Paranazal Sinüs Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlarının Tanısında Bilgisayarlı Tomografinin Yeri 303

Antipsikotik Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi.....312

İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanısı ile Yatan Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi 319

The Effect of Albumin and Protein Levels on Mortality in COVID-19 Patients 345

Yoğun Bakım İhtiyacı Olan Çocuk Hastalarda Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları.....351

Yoğun Bakım Ünitesinde Şiddetli Covıd-19 Hastalarında Sitokin Adsorpsiyon Tedavisi 360

Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Metabolik Kontrolü Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi.....363

Kemik İliği Nakli Yapılan Kız Olgularda Gonodal Yetmezliğin Belirlenmesi 377

Mazot Aspirasyonuna Bağlı Lipoid Pnömoni Olgusunda Yankot Uygulaması ve Pnömotoraks ile Komplike Olan Klinik Seyir 401

Primeri Bilinmeyen Skuamöz Hüceli Baş Boyun Tümörleri **405**

The Assessment of Myocardial Repolarization Parameters in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease **412**

Koroner Arter Hastalığı Olan Bireylerde Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığının Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi **423**

The Evaluation of Activities of Daily Living in Patients With Mild Cognitive Impairment **429**

Çocuklarda İdrar Kültüründe Üreyen Etkenlerin Değerlendirilmesi **433**

Akut Abdomen Ön Tanılı Hastalarda Ultrasonografinin Tanı Değeri **437**

Ocak 2004- Ocak 2009 Tarihleri Arasında Çocuk Acil Ünitesine Basvuran 0-36 Ay Arasındaki Odağı Bilinmeyen Atesli Çocukların Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları Açısından Değerlendirilmesi. **444**

Hepatobilier Fasioliazisin Tedaviye Yanıtının Radyolojik Değerlendirilmesi **448**

Two Rare Case Reports: Segmental Myoclonus **457**

Gebelikte Görülen Bel Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Sakrum Stres Kırığı **461**

Organofosfat Zehirlenmesine Sekonder Gelişen Epileptik Nöbet: Nadir Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi **465**

Parkinson Hastalığında Antiparkinson Tedaviye Bağlı Cinsel İstek Artışı ve Cinsel İşlev Bozukluğu **468**

Polikistik Over Sendrom'lu Adölesanlarda Erken Böbrek Hasar Göstergesinin Güvenilir Bir Markırı Olan İdrar NGAL Düzeylerinin Değerlendirilmesi **475**

Paranazal Sinüs Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlarının Tanısında Bilgisayarlı Tomografinin Yeri **478**

COVID-19 Pandemi Sürecinde Yoğun Bakımlarda Çalışan Hemşirelerin Tükenmişlik Düzeyleri ve İş-Aile Yaşam Dengesinin Değerlendirilmesi **486**

Uydu Teknolojilerinin Vektörle Bulaşan Hastalık Epidemiyolojisinde Kullanımı **497**

COVID-19 Enfeksiyonunda Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Biyokimyasal Belirteçlerin Uyumu **506**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Servikal Örneklerde Bir Yıllık Human Papillomavirus Sıklığı ve Genotip Dağılımı **511**

Does Electrochemotherapy Enhance the Radiosensitizing Effect of 5- Fluorouracil in HepG2 Cancer Cells' **517**

Dijital Patolojinin Gelişimi ve Geleceği **521**

Sağlık Çalışanlarının Hasta Hakları Yönetmeliğine İlişkin Mevzuatla İlgili Donanımını ve Farkındalığının Değerlendirilmesi **528**

Bursa Uludağ Üniversitesi Suam'a Başvuran Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Görülen Kızamıkçık Seroprevalansı **535**

Endometriyal Kanser Ardındaki Epigenetik Hakında Herşey **538**

Kinezyofobi'nin Limbik Sistem ile İlişkisi **549**

The Role of Micrornas in Prenatal Screening **570**

Berberis Vulgaris Bitki Ekstresinin Ratlarda Oluşturulan Sepsis Modeli Üzerine Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi **584**

Malignite ve İnme Birlikteliğinde Sistemik İnflamatuar İndeks: Prognozdaki Yeri **590**

Çocuk Hastalarda Viral ve Bakteriyel Menenjit Etkenlerinin Multipleks Real Time PCR Yöntemi ile Araştırılması **592**

Kronik Myeloproliferatif Bir Hastalıkta Sterkoral Kolon Perforasyonu: Nadir Karşılaşılan Bir Vaka Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi 597

Lise Öğrencilerinin, Ağız ve Diş Sağlığı Alışkanlıklarının, Bilgi ve Davranış Düzeylerinin ve Diş Hekimi Kontrollerine Gitme Sıklıklarının Değerlendirilmesi 604

Covid-19 Enfeksiyonunda Troponin Değerlerinin İnflamatuar Markerlarla İlişkisi.....617

The Nail and Hair Findings Developing in Patients Treated for COVID-19 Infection 621

Is Post-Void Residual Urine Measurement Necessary Before Treatment in Female Patients With Urinary Incontinence' 628

Salivary Oxidative Stress in Patients With Papillary Thyroid Cancer: Early Effects of Radioiodine Therapy 635

Yoğun Bakım İhtiyacı Olan Çocuk Hastalarda Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları.....648

Ratlarda Kronik Siklosporin Nefrotoksisitesine Atorvastatin ve Karvedilolün Etkileri.....657

Accessory Spleen of the Mesoappendix: Case Report 666

Polietereterketon (PEEK) Polimerinin Kullanıldığı Protetik Restorasyonların Klinik Başarılarının Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme.....671

The Evaluation of Activities of Daily Living in Patients with Mild Cognitive Impairment 680

Sıçanlarda Deneysel Karaciğer İskemi-Reperfüzyon Modelinde Karaciğer ve Uzak Organ Hasarına Quercetinin Etkileri.....685

Temporomandibular Eklemin Redüksiyonlu Disk Dislokasyonu Olgularında, Anterior Konumlandırma Splinti Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi.....697

Meme Kanseri Operasyonu Geçiren Hastalarda Tip I Pektoral Sinir Bloğu ile Geleneksel Analjezinin Karşılaştırılması.....707

PROCEEDINGS

TAM METİNLER

Presentation ID / Sunum No= 26

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8451-0988

Vaka Sunumu: Laparoskopik Yöntemle Retroperitonel Mezenterik Kist Eksizyonu

Dr. Hüseyin Hakan Amioğlu[1], Assoc. Prof. Dr. Gökhan Karaca[2]

[1]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi
**Corresponding author: Hüseyin Hakan Amioğlu*

Özet

GİRİŞ Mezenterik kistler, nadir görülen benign intraabdominal tümörlerdir. İlk kez 1507 yılında İtalyan anatomist Benevenni tarafından tanımlanmış ve ilk başarılı operasyon 1880 yılında Tillaux tarafından gerçekleştirilmiştir. Gastrointestinal traktın mezenterinde, duodenumdan rektuma kadar herhangi bir alanda görülebilir. En sık ileumda(%60) lokalize olurlar. Daha az sıklıkta ise kolon, retroperiton ve omentumda görülür. İnsidansı yetişkinlerde 1/100.000 ve çocuklarda 1/20.000-1/35.000'dir. Yetişkinlerde en sık görülen yaş grubu 40-70 yaşlarıdır. Kadınlarda, 2 kat fazla görülür. Etyolojide konjenital hastalıklar, divertiküller, abdominal/pelvik cerrahi ve PID bulunur. Genellikle asemptomatiktir ve insidental olarak saptanırlar. Karın ağrısı, en sık görülen semptomdur. Kist büyüklüğü, milimetrik boyutlardan 30 cm'e kadar olabilir. Kistler 2500ml'ye kadar sıvı içerebilir. Malign kistler, vakaların %3'ünden azında görülür. Görüntülemede US, BT ve MR kullanılabilir. Kolon duvarıyla ilişkili lezyonlarda preoperatif kolonoskopi kullanılması faydalıdır. Laporoskopik yöntem hastanede kalış süresini azaltması ve komorbitidesinin açık yönteme göre daha düşük olması nedeniyle daha iyi bir seçenektir. Diğer seçenekler arasında basit kist drenajı, parsiyel kistektomi ile birlikte marsüpilizasyon ve endoteliyal kistlerin sklerozasyonu bulunur. VAKA SUNUMU 55 yaşında kadın hasta karın ağrısı ve kabızlık şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde sol flank bölgede hassasiyet mevcuttu. Palpasyonda bu alanda düzgün sınırlı intraabdominal kitle palpe edildi. Laboratuar değerleri normal sınırlardaydı. Yapılan US'de sol böbrek alt komşuluğunda 70*45mm kist izlendi. BT'de batın sol alt kadranda 48*55mm kistik lezyon tespit edildi. Mezenterik kist tanısı ile laparoskopik kist eksizyonu yapıldı. Hasta postoperatif 1. günde externe edildi. Kist içeriğinden gönderilen kültürde üreme saptanmadı. Patoloji sonucu seröz ve müsinöz epitelle döşeli benign kistik lezyon olarak raporlandı. Post operatif 1. ve 6. ayda yapılan kontrollerde semptom ve rekürrens bulgusu yoktu. SONUÇ Mezenterik kist, benign karakterde, intraabdominal tümördür ve iyi prognoza sahiptir. Tedavisinde laporoskopik total kist eksizyonu tercih edilen yöntemdir ancak seçilecek tedavi yöntemi cerrahın tecrübesine, hastanın komorbiditesine ve kitlenin anatomik özelliklerine göre belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Retroperiton, Mezenter, Kist

1.Giriş

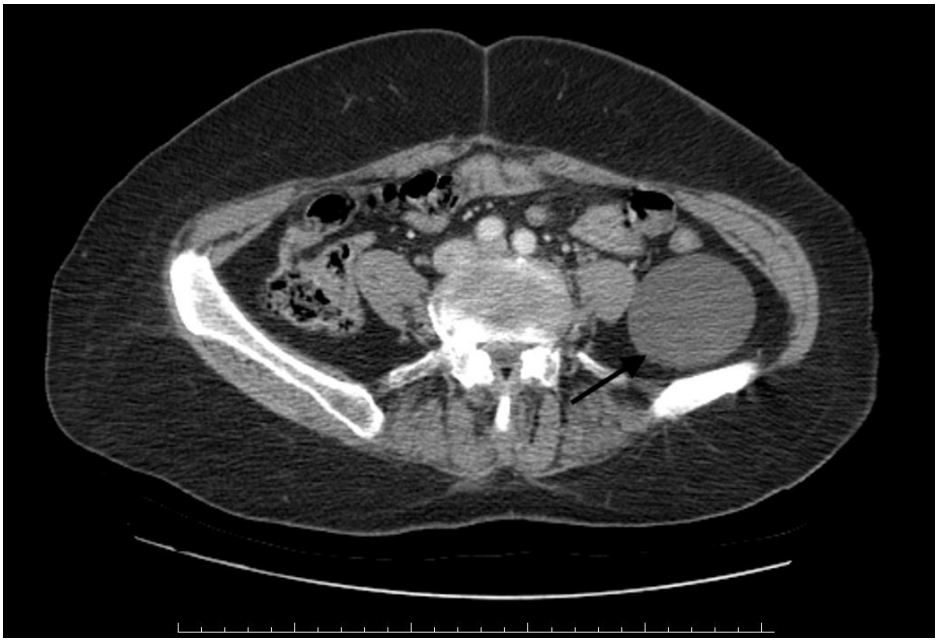
Mezenterik kistler, nadir görülen benign karakterde intraabdominal tümörlerdir. İlk kez 1507 yılında İtalyan anatomist Benevenni tarafından tanımlanmış ve ilk başarılı operasyon 1880 yılında Tillaux tarafından

gerçekleştirilmiştir.[1] Mezenterik kistler en sık ileumda(%60) lokalize olurlar. Daha az sıklıkta ise asendan kolon(%24), retroperiton(%14.5) ve omentumda görülür.[2] Genellikle asemptomatiktir ve insidental olarak saptanırlar. Diğerlerinde ise non spesifik semptomlar görülür. Malign kistler, vakaların %3'ünden daha azında görülür.[2] Temel tedavi yöntemi total kist eksizyonudur.

2. Vaka Sunumu

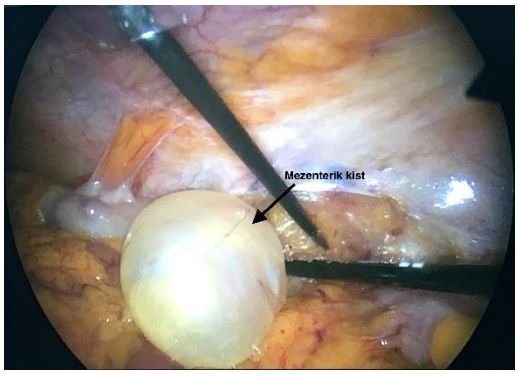
55 yaşında kadın hasta karın ağrısı ve kabızlık şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Medikal geçmişinde herhangi bir hastalık ve geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu. Yine aile öyküsünde konjenital anomali yoktu. Fizik muayenesinde sol flank bölgede hassasiyet mevcuttu. Palpasyonda bu alanda düzgün sınırlı intra-abdominal kitle palpe edildi. Distansiyon, defans ve rebound bulguları mevcut değildi. Oskültasyonda normal barsak sesleri mevcuttu. Hastanın tam kan sayımı, biyokimya değerleri ve tümör markerları(CEA, CA19.9, AFP) normal sınırlar içerisindeydi.

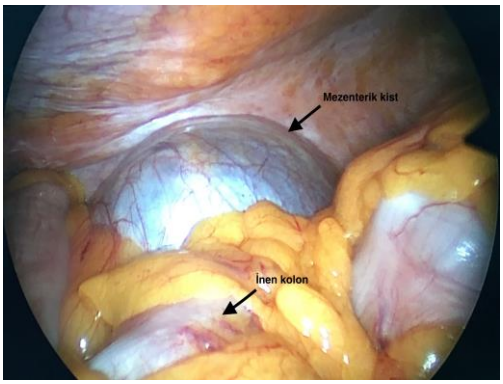
Hastaya öncelikle ultrasonografi(US) planlandı. Yapılan US'de sol böbrek alt pol komşuluğunda 70*45 mm boyutlarında kist izlenmesi üzerine hastaya abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. BT'de batın sol alt kadranda 48*55 mm boyutlarında kistik lezyon tespit edildi.



Şekil 1: Pre operatif bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Mezenterik kist ön tanısı ile hastaya laparoskopik kist eksizyonu planlandı. Bir adet 12 mm kamera portu ile 12 mm ve 5 mm'lik iki adet cerrahi alet portu kullanılarak operasyon gerçekleştirildi. Kist retroperitoneal alandan duvar bütünlüğü korunarak eksize edildi ve daha sonra endobag içerisine alınarak 12 mm port alanında batın dışına çıkarıldı. Hasta post operatif 1. günde externe edildi. Kist içeriğinden gönderilen kültürde üreme saptanmadı. Patoloji sonucu seröz ve müsinöz epitelle döşeli benign kistik lezyon olarak raporlandı. Post operatif 1. ve 6. ayda yapılan kontrollerde hastada herhangi bir semptom ve klinik rekürrens bulgusu yoktu.





Şekil 2: İntra-operatif kamera

3. Tartışma

Mezenterik kistler, nadir görülen intra-abdominal tümörlerdir. Gastrointestinal traktın mezenterinde, duodenumdan rektuma kadar herhangi bir alanda görülerbilir. İnsidansı yetişkinlerde 1/100.000 ve çocuklarda 1/20.000-1/35.000'dir.[3] Yetişkinlerde en sık görülen yaş grubu 40 ile 70 yaşlarıdır. Kadınlarda, 2 kat daha fazla görülür.

Mezenterik kist gelişiminde neden kesin olarak bilinmemekle birlikte lenfatik kanal obstriksiyonu, lenfatik kanal hasarı, lenf nodu dejenarasyonu, ektopik lenfoid doku proliferasyonu ve mezenterik yaprakların füzyonunda hatanın mezenterik kist gelişiminde rol oynadığı tahmin ediliyor. Etyolojide konjenital hastalıklar, divertiküller, abdominal/pelvik cerrahi ve pelvik inflamatuar hastalık bulunur.[4,5] Bizim hastamızda etyolojik açıdan bakıldığında herhangi bir sebep bulunmuyordu.

Mezenterik kistler, etyolojik ve histolojik olarak dört gruba ayrılır; fetal ve gelişimsel kistler, travmatik ve edinilmiş kistler, neoplastik kistler, infeksiyoz ve dejeneratif kistler. Fetal ve gelişimsel kistler ile neoplastik kistlerin iç yüzeyi endotelyal hücrelerden meydana gelir ve gerçek kist olarak kabul edilirler. Travmatik kistler ile infeksiyoz ve dejeneratif kistler ise inflamatuar hücrelerden oluşan fibroz kist duvarından meydana gelir ve yalancı kist olarak kabul edilirler.[4,6] Histopatolojik olarak ise alt gruba ayrılırlar: lenfatik, mezoteliyal, enterik, ürogenital, dermoid(matür kistik teratom) ve pseudokist.[2,7]

En sık ileumda(%60) lokalize olurlar. Daha az sıklıkta ise asendan kolon(%24), retroperiton(%14.5) ve omentumda görülürler.[2] %50 oranında asemptomatiktir. Geri kalanında ise karın ağrısı, erken doyma, bulantı, kusma, kabızlık, diare ve abdominal distansiyon gibi non-spesifik semptomlar ortaya çıkar. Karın ağrısı, en sık görülen semptomdur. Mezenterik kiste sekonder olarak ortaya çıkan infeksiyon, hemoraji, volvulus, perforasyon ve barsak tıkanıklığı gelişen hastalarda akut abdomen bulguları ortaya çıkabilir.[4] Kist büyüklüğü, milimetrik boyutlardan 30 cm'e kadar olabilir ve kistler 2500 ml'ye kadar sıvı içerebilir.[3,8]

Görüntülemede US, abdomen BT ve abdomen magnetik rezonans(MR) kullanılabilir. BT ya da MR, operasyon öncesinde batın içi diğer yapıların değerlendirilmesi ve pre-operatif planlamanın yapılabilmesi için mutlaka kullanılmalıdır. Kolon duvarı ile ilişkili lezyonlarda pre-operatif kolonoskopi kullanılması faydalıdır.

Tedavide litaratürde tercih edilen yöntem kistin total eksizyonudur. Laparoskopik yöntem minimal invaziv olması, hastanede kalış süresini azaltması ve komorbitidesinin açık yönteme göre daha düşük olması nedeniyle daha iyi bir seçenektir. Ancak kistin laparoskopik olarak çıkarılamadığı durumlarda ve önemli anatomik yapılarla ilişkili olduğu durumlarda açık yöntem tercih edilebilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında basit kist drenajı, parsiyel kistektomi ile birlikte marsüpilizasyon ve endotelyal kistlerin sklerozasyonu bulunur. Basit kist drenajı nüks oranın çok yüksek olması ve infeksiyoz riskler nedeniyle sadece komorbitidesi yüksek, cerrahiyi tolere edemeyecek hastalarda ultrasonografi eşliğinde klinik şartlarda kullanılabilir. Biz olgumuzda minimal invaziv olması nedeniyle laparoskopik yöntemi tercih ettik.

4. Sonuç

Mezenterik kist, benign karakterde intra-abdominal tümördür ve çok iyi prognoza sahiptir. Operasyon önce planlamada BT ve MR mutlaka kullanılmalıdır. Tedavisinde laparoskopik total kist eksizyonu tercih edilen yöntemdir yine de seçilecek tedavi yöntemi cerrahın tecrübesine, hastanın komorbiditesine ve kitlenin anatomik özelliklerine göre belirlenmelidir.

Referanslar

1. Yamabuki T, Suzuoki M, Murakami T, Hirano S: Laparoscopic Resection of a Jejunal Mesenteric Pseudocyst. Case Rep Gastroenterol 2017;11:526-530. doi: 10.1159/000479313

2. Shabana A, Dholoo F, Nunn R, Hameed W: Case Report: A rare cause of an intra-abdominal mass. International Journal of Surgery Case Reports 2019; volume 65:329-332. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.10.080

3. Leung B, Sankey R, Fronza M, Maatouk M: Conservative approach to the acute management of a large mesenteric cyst. World J Clin Cases 2017; 5(9):360-363.

4. Kim E, Lee S, Ahn B, Baek S. Acute abdomen caused by an infected mesenteric cyst in the ascending colon: a case report. J Korean Soc Coloproctol 2011;27(3):153-156

5. de Perrot M, Brundler M, Totsch M, Mentha G, Morel P. Mesenteric cysts. Toward less confusion? Dig Surg 2000;17:323-8

6. Beahrs OH, Judd ES Jr, Dockerty MB. Chylous Cysts of the Abdomen. Surg Clin North Am 1950;30:1081-96

7. M Huis, M Balija, C. Lez, F. Szerda, M. Stulhofer. Mesenteric cyst. Acta Med. Crotica 56(2002) 119-124

8. Aydinli B, Yildirgan MI, Kantarci M, Atamanalp SS, Basoglu M, Ozturk G, Onbas O, Oren D. Giant mesenteric cyst. Dig Dis Sci 2006; 51: 1380-1382 [PMID: 16868822 DOI: 10.1007/ s10620-006-9081-9]

Presentation ID / Sunum No= 49

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0392-9099

Kabuki Make Up Sendromlu Hastada Genel Anestezi Uygulaması

Inst. Dr. Harun Özmen[1], Assoc. Prof. Dr. Bahar Aydınlı[1], Assoc. Prof. Dr. Serkan Doğru[1], Inst. Dr. Serdar Mermer[1]

[1]MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE AARAŞTIRMA HASTANESİ

Özet

GİRİŞ: Kabuki make-up sendromu (KMS) genetik kalıtım şekli kesinleştirilememiş nadir bir sendromdur. Ektropion, geniş, düşük kulak kepçeleri, basık burun ile karekteristik yüz görünümü tipiktir. Sendroma çoklu konjenital malformasyon, mental retardasyon eşlik eder. Japonya dışında da tanımlanan KMS lu hastamızda anestezi deneyimimizi paylaşmayı amaçladık. OLGU: Anestezi polikliniğine ankiste hidrosel, fimozis tanısıyla getirilen 6 yaşındaki erkek çocuk önceden KMS tanısı almıştı. Eklem laksitesi sonucu hasta iki kez DKÇ operasyonu geçirmişti. Doğum sonrası diyafragma hernisi açısından takip edildiği, spontan kapandığı öğrenildi. Hasta tipik yüz görünümlüydü. Boyu 100cm, ağırlığı 18 kg idi. Kardiyoloji konsültasyonunda patoloji görülmedi. Preoperatif tetkikleri normaldi.Yüksek damak, torakalde skolyozu vardı, Mallampati 2 olarak değerlendirildi, ASA3 riski verildi. Monitorizasyonda KH:102 dk-1, TA: 95/50 mmHg SPO2:%98 di. TiopentalNa 80 mg, Remifentanil 15 mcg ile indüksiyon sonrası 2,5no LMA yerleştirildi. İdamede %3-4 Sevofloran, %50 Azot protoksit %50 O2 kullanıldı. Analjezi 200 mg iv Parasetamolle sağlandı. Operasyon 35 dk stabil seyretti, uyandırılıp derlenme odasına alındı. 24 saat sonunda taburcu edildi. TARTIŞMA: KMS'u etyolojisinde otozomal dominant, X bağlı resesif geçişi gösterilmiş nadir klinik durumdur. Mental retardasyon, iskelet anomalileri, eklem laksisitesi, kardiyovasküler anomaliler, gelişim geriliği, yüksek, yarık damak,epilepsi gibi bir dizi patolojiyle seyretmektedir. Olgumuzun özel öğrenim gerektirecek hafif mental retardasyonu, İleri derecede olmayan skolyozu vardı. Büyüme döneminde sık solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile tedavi görmüştü, preoperatif enfeksiyon bulgusu yoktu. Malign Hipertermi riskleri vardı. Kaygılarını azaltmak için annesiyle premedikasyon odasına alındı. Üst solunum yolu obstrüksiyonu, entübasyon problemi, malign hipertermi, konvülsiyon riskler göz önünde bulundurularak kas gevşetici kullanmadan sevofloran ile idame sonrası postoperatif etkin analjezi sağlandı. SONUÇ: KMS ‘lu hastada malformasyona bağlı veya bağımsız anestezi gerekebilir. Anestezi uygulamasında entübasyon problemi, malign hipertermi, konvülsiyon riski akılda bulundurulmalı tedbirli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, Kabuki Make –up, Hidrosel

GİRİŞ:

Kabuki make-up sendromu (KMS) genetik kalıtım şekli tam olarak hala kesinleştirilememiş nadir bir sendromdur. Sendromun ektropion, geniş ve düşük kulak kepçeleri, basık burun ile karekteristik yüz görünümü hastaların hemen hepsinde tipiktir. Sendroma çoklu konjenital malformasyon, mental retardasyon eşlik eder. Parmak anomalileri, iskelet anomalileri, boy kısalığı görülen bu hastalarda anesteziyi ilgilendiren zor havayolu, hipotoni, kardiyak malformasyonlar, obstrüktif uyku apnesi, malign hipertermi riski nedeni ile

anestezi uygulamaları özel önem taşır. Dünyada Japonya dışında ülkelerde de tanımlanan KMS lu hastamızda anestezi deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

OLGU:

Anestezi polikliniğine ankiste hidrosel, fimozis ve parafimozis tanıları ile getirilen 6 yaşındaki erkek çocuğunun ebeveynlerinden alınan anamnezinde daha önce KMS tanısı aldığı öğrenildi. Eklem laksitesi sonucu doğuştan kalça çıkığı (DKÇ) olan hasta iki kez bilateral DKÇ operasyonu geçirmişti. Doğum sonrası küçük bir diyafragma açıklığı olduğu için bir süre diyafragma hernisi açısından takip edildiği, spontan kapandığı öğrenildi. Hasta tipik yüz görünümlü idi, koopere idi, motor defisiti yoktu. Boyu 100cm, ağırlığı 18 kg olan hastanın yapılan kardiyoloji konsültasyonunda herhengi bir malformasyon ve kardiyak patoloji olmadığı rapor edildi. Preoperatif kan tetkikleri ve akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Torakalde skolyozu olduğu görüldü, Mallampati 2 olarak değerlendirilen hastaya ASA3 anestezi riski verildi. Preoperatif hazırlık sonrası operasyon odasına alınan hastanın monitorizasyonda KH:102 dk^{-1} , TA: 95/50 mmHg SPO2:%98 di. Sağ el üstünden 24 G anjioket ile damar yolu açılıp 80 cc saat $^{-1}$ serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Pental (Tiopental Na) 80 mg, Ultiva (Remifentanil) 15 mcg ile indüksiyon sonrası 2,5no laringeal maske yerleştirildi. İdamede %3-4 Sevofloran , %50 Azot protoksit %50 O2 kullanıldı. Postoperatif analjezi 200 mg iv Parol (Parasetamol) ile sağlandı. Operasyon 35 dk sürdü, ekstübasyon sonrası stabil olan hasta uyanma sonrası derlenme odasına alındı. 24 saat sonunda sorunsuz şekilde taburcu edildi..

TARTIŞMA:

Kabuki make-up sendromu etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, otozomal dominant ve X bağlı resesif geçişi gösterilmiş nadir bir klinik durumdur. Mental retardasyon, iskelet anomalileri, eklem laksisitesi, kardiyovasküler anomaliler, üriner sistem bozuklukları, gastrointestinal sistem anomalileri, kraniofasial dismorfik bozukluklar, dermatolojik anormallikler, gelişim geriliği, yüksek, yarık damak, oftalmolojik anomaliler,epilepsi, konjenital hipotroidi, ITP başta olmak üzeri bir dizi geniş sistemik yelpazede patolojiler ile seyretmektedir. Olgumuz 6 yaşında idi, özel öğrenim gerektirecek düzeyde hafif mental retardasyonu daha önceden tesbit edilmişti. Hastada deneyimli bir dismorfolog tarafından klinik bulgularla kms tanısı konmuş, raporlanmıştı. Eklem laksisitesi sebebi ile her iki kalçadan DKÇ cerrahisi geçirmişti. İleri derecede olmayan skolyozu vardı. Malign Hipertermi açısından bunlar risk teşkil etmekteydi. Daha önce aldığı anestezilerde sorun yaşanmamıştı. Tipik yüz görünümü vardı. Yüksek damak olan hastada yarık damak tespit edilmedi. Tıbbi kayıtlarından büyüme döneminde sık alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile tedavi gördüğü anlaşılan hastanın preop muayenesinde enfeksiyon bulgusu yoktu. Kardiyolojik problem görülme ihtimali üzerine istenen kardiyoloji konsültasyonunda herhangi bir anomali tesbit edilmemişti. Hasta, kaygılarını azaltmak için annesi eşliğinde premedikasyon odasına alındı. Laringeal maske ile genel anestezi planlanan hastada, bu tür hastalarda görülme riski yüksek olan üst solunum yolu obstrüksiyonu, entübasyon problemi, malign hipertermi, konvülsiyon gibi riskler göz önünde bulundurularak tiopental sodyum , remifentanil, indüksiyonu sonrası kas gevşetici kullanmadan sevofloran anestezisi ile idame sonrası postoperatif etkin analjezi sağlanarak operasyon cerrahi ve anestezi açısından komplikasyonsuz olarak gerçekleştirildi.

SONUÇ:

KMS ‘lu hastaların yeni tanı almış veya önceden tanı almış ve mükerrer cerrahi geçirmiş olarak anestezi gereksinimi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda her yaşta anestezi uygulamasında entübasyon problemi, malign hipertermi, konvülsiyon riski akılda bulundurulmalı, anestezi planı buna göre yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1-Aycan ÜNALP, Özlem GİRAY. Kabuki-make up sendromu: Olgu sunumu. Kabuki-make-up syndrome: A case report. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008 - Cilt: 22 - Sayı: 1:23-26

2- A Rare Case: Kabuki Make-Up Syndrome. Esra Türe, Abdullah Yazar, Fatih Akın, Ayşe Gül Zaimoğlu, Dursun Odabaş . Haydarpasa Numune Med J. 2017; 57(3): 183-185 | DOI: 10.14744/hnhj.2017.74745

3-Failure to detect an 8p22-8p23.1 duplication in patients with Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome.Sanlaville D at all.Eur J Hum Genet. 2005 May;13(5):690-3.doi: 10.1038/sj.ejhg.5201383.

4-Kabuki makeup sendromlu hastada genel anestezi uygulaması İsmail Aydın ERDEN , Ayhan KÖSEOĞLU , Bekir Suat KÜRKÇÜOĞLU , Seda Banu AKINCI , Ülkü AYPAR Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2013, Cilt 4 , Sayı 1, Sayfalar 116 - 118

5-KABUKİ SENDROMLU HASTADA ANESTEZİ DENEYİMİMİZ AN ANESTHESIA EXPERIENCE OF A PEDIATRIC PATIENT WITH KABUKI SYNDROME OLGU SUNUMU -CASE REPORT. Türkay Yücel, Emine Aysu, Deniz Sarıaslan, Mehmet Ter,Rauf Tuğrıl Aksoy January 2011.Anestezi Dergisi 19(3):182-186

Presentation ID / Sunum No= 51

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0392-9099

Yoğun Bakımlarda Proton Pompa İnhibitörleri ile H2 Reseptör Blokerlerinin Böbrek Fonksiyonları ve Morbidite Üzerine Etkilerinin Retrospektif Karşılaştırılması

Inst. Dr. Harun Özmen[1], Assoc. Prof. Dr. Bahar Aydınlı[1], Inst. Dr. Serkan Çitilcioğlu[1]

[1]Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Amaç. Proton pompa inhibitörleri (PPİ) Yoğun bakımlarda stres ülseri profilaksisinde sıkça kullanılırlar. Genel olarak güvenli ve etkili görülen PPİ aynı zamanda birçok yan etkiye de sahiptir. Özellikle toplum kökenli çalışmalarda böbreklerde akut interstisyel nefrit(AİN), buna bağlı böbrek yetmezliğine sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan böbrek problemlerinde PPİ'ların rolü olup olmadığı hakkında yeterli veri yoktur. Biz çalışmamızda yoğun bakım hastalarında stres ülseri profilaksisinde kullanılan PPİ ve histamin reseptör blokerleri'nin(H2RB) böbrek fonksiyonları ve morbidite üzerine etkilerini retrospektif olarak inceleyip karşılaştırmayı amaçladık. Gereç ve Yöntemler. Hastanemiz erişkin yoğun bakım ünitelerinde tedavi olmuş hastaların dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden laboratuvar verileri tarandı. Çalışmaya yatış süresi 10 günden uzun ve önceden böbrek yetmezliği olmayan hastalar dahil edildi. (n=210) Tüm hastaların üre ve kreatin değerleri ilk gün, 5. gün, 10. gün, son gün kaydedildi. Hastaların yatış gün sayısı tedavi sonucu değerlendirildi. Yoğun bakımda hastaların sıvı rejimleri, patolojileri göz önünde bulundurularak, kan biyokimyası, santral ven basıncı 24 saatlik AÇT takibi ile düzenlenmektedir. Bulgular. Hastaların BFT lerindeki değişikler, yatış süreleri, mortalite oranları istatiksel olarak değerlendirildi. H2RB grubunda yatış süresi daha uzundu ve H2RB grubunda PPİ grubuna göre mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç ilaç kullanımı ile bağlantılandırılmadı. PPİ kullanılan hastalarda H2RB kullanılan hastalara göre zaman içinde üre ve kreatinin değerlerindeki değişim açısından anlamlı bir fark görülmedi. Sonuç. Çalışmamızın sonuçları, YBÜ' lerinde yatan, bilinen böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda PPİ kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine H2RB ile karşılaştırıldığında olumsuz yönde etkisinin olmadığını gösterdi. Bunda hastaların yatış sürelerinin kısa olmasının ve yaş ortalamasının yüksek olmasının da etkisi olabilir. YBÜ' lerinde bu konuda yapılan ilk çalışma olduğunu düşündüğümüz çalışmamızın öncü bir çalışma olduğunu, daha sonraki çalışmalara ışık tutabileceğini ve yapılacak ileri çalışmaların klinisyenlerin ilaç tercihleri üzerine yararlı sonuçları olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım; Proton Pompa İnhibitörü; Böbrek Hasarı

Retrospective Comparison of the Effects of Proton Pump Inhibitors and H_2 Receptor Blockers on Kidney Functions and Morbidity in Intensive Care Units

Abstract

Objective. Proton pump inhibitors (PPI), which are commonly used in stress ulcer prophylaxis in intensive care units and generally seen as safe and effective, are also have many side effects. Especially in public-based studies, it has been shown many times that it causes acute interstitial nephritis (AIN) and renal failure related to AIN. However, there is insufficient data on whether PPIs play a role in common kidney problems on patients hospitalized in intensive care units. For this reason, in our study, we aimed to retrospectively compare the effects of two groups of drugs on kidney function and morbidity, PPIs and histamine receptor blockers (H_2RB) which are used in stress ulcer prophylaxis on patients hospitalized in intensive care units. **Methods.** The files of the patients who were hospitalized in the adult intensive care units of our hospital and the laboratory data were scanned through the hospital information management system.Patients with a longer hospitalization period of more than 10 days and no previous kidney failure were included in the study.(n=210) Urea and creatine values of all patients were recorded on the first day, 5th day, 10th day and last day. The number of hospitalization days and treatment results of the patients were evaluated. **Results.** Changes in patient's kidney function tests, length of stay, morbidity and mortality rates were evaluated statistically and there was no significant difference in patients using PPI compared to those using H_2RB. **Conclusion.** We think that PPI use in intensive care units does not negatively affect kidney function compared to H_2RB use.

Keywords. Intensive Care Unit; Proton Pump Inhibitor; Renal Failure

GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPİ) ilk defa 1989 da Omeprazol' un geliştirilmesi ile kullanıma girmiş ve dünyada en çok kullanılan ilaçlardan biri haline gelmiştir. Bu grup ilaçlar gastrointestinal sistemi asit salan hastalıklardan ve glukokortikoidler, non-steroidal antiinflamatuarlar gibi ilaçların etkilerinden korumak için kullanılırlar. Ayrıca Helikobakter Pylori eradikasyonunda ve gastroösafagial reflü hastalığı tedavisinde de etkin olarak yer almaktadır.(1-3) PPİ' lar asit sekresyonunu bloke etmekte H_2RB' lerine göre çok daha güçlü olarak kabul edilir.(4-5)

PPİ' ların birçok yan etkisi olduğu, zaman içinde yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Uzun süreli kullanımlarına bağlı olarak Vitamin B12 ve demir eksikliğinin yanında hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi nutrisyonel eksiklikler de bildirilmiştir. Bunların haricinde kırıklar, solunum yolları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları, mide polibi ve mide kanseri PPİ' ların iyi bilinen yan etkilerindendir.(6) PPİ kullanımı aynı zamanda akut böbrek hasarı(ABH), kronik böbrek hastalığı(KBH) ve son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) gelişim riskinin de artması ile ilişkilendirilmiştir.(7-13) Çalışmalar göstermiştir ki, PPİ kullanımı ve KBH arasındaki ilişki öncelikle ABH gelişimi ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır. ABH gelişen bazı hastalar iyileşmekteyken bazıları iyileşemeyip KBH olmakta ve daha sonrada SDBY gelişmektedir.(7,14-16) Özellikle yoğun bakım hastalarında yapılan çalışma yok denecek kadar azdır. Yoğun bakımlarda tüm hastaların antiasit tedavi kullandığını ve birçok yoğun bakım hastasında böbrek fonksiyonlarında bozulma gelişebildiğini düşünürsek, bu spesifik hasta grubu üzerinde yapılacak çalışmaların klinisyenlerin ilaç tercihleri açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Biz bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatmakta olan hastalarda PPİ kullanımının histamin reseptör blokeri (H_2RB) kullanımı ile karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER.

Bu çalışma Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği YBÜ' sinde yatmış olan hastaların dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden laboratuvar verileri retrospektif taranarak yapıldı. Yatış süresi 10 günden uzun olan, önceden bilinen böbrek patolojisi olmayan, 18 yaş üstü, PPİ veya H_2RB' den birinin sürekli kullanıldığı hastalar dahil edildi.. YBÜ lerinde yatmış olup mevcut kriterleri karşılayan 210 hasta PPİ kullananlar ve H_2RB kullananlar olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların yaşları, yatış tanıları, yatış süreleri, YBÜ' den çıkış durumları (taburcu veya exitus) ile 1.,5.,10. ve son gün üre ve kreatin değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Sürekli verilerin normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadıkları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda ortalama±standart sapma, sağlanmadığı durumda medyan(25.Persentil-75.Persentil) şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırılmasında normallik varsayımı sağlanmadığından Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden fazla zamansal ölçümün karşılaştırılmasında Friedman testinden yararlanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki-kare testinden yararlanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. İstatistik analizler için Statistica 13.3.1 yazılımından yararlanılmıştır.

BULGULAR.

Çalışmaya aldığımız 210 hastadan 54'ü H_2RB, 156'sı PPİ grubundan hastalardı. Hastaların yaş, cinsiyet ve yatış süreleri tablo 1'de verilmiştir. Grup ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.($p>0,05$) Yatış süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. (**p=0,013**) Reseptör bloker grubunun yatış süresi anlamlı derecede daha uzundur.

TABLO 1: Hastaların demografik bilgileri ve yatış süreleri.

			Grup		Toplam	P değeri
			Reseptör Bloker	PPI		
Cinsiyet	Kadın	Sayı	29	63	92	>0,05
		Grup içi %	0,54	0,40	0,44	
	Erkek	Sayı	25	93	118	
		Grup içi %	0,46	0,60	0,56	
Yaş		Medyan(25P-75P)	65 (57-81)	70(60-81)	68(59-81)	0,122
Yatış süresi(gün)		Medyan(25P-75P)	18,5 (15-44)	16(13-27,5)	16,6(14-32)	**0,013**

Hastaların üre ve kreatin değerleri bakımından karşılaştırmaları tablo 2' de gösterilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur.($p>0,05$)

TABLO 2: Üre ve kreatinin farklı zaman noktaları için grup karşılaştırması

	GRUP		
	Reseptör Bloker (n=54) Medyan(25P-75P)	PPI (n=156) Medyan(25P-75P)	p değeri
Üre 1. gün(mg/dl)	65,5 (44,25-108,50)	62,5 (44-96)	0,360
Üre 5. gün(mg/dl)	70,5 (42,25-108,50)	78,5 (45-114,75)	0,900
Üre 10. gün(mg/dl)	70 (44-150)	79 (46-120)	0,920
Üre son gün(mg/dl)	98 (64-170)	88,5 (40-178)	0,180
Kreatin 1. gün(mg/dl)	1,1 (0,5-1,6	1,0 (0,6-1,3)	0,890
Kreatin 5. gün(mg/dl)	0,8 (0,3-2)	0,8 (0,56-1,3)	0,730
Kreatin 10. gün(mg/dl)	0,73 (0,3-1,925)	0,8 (0,4-1,6)	0,530
Kreatin son gün(mg/dl)	1,2 (0,575-2,55)	0,7 (0,5-2,2)	0,100

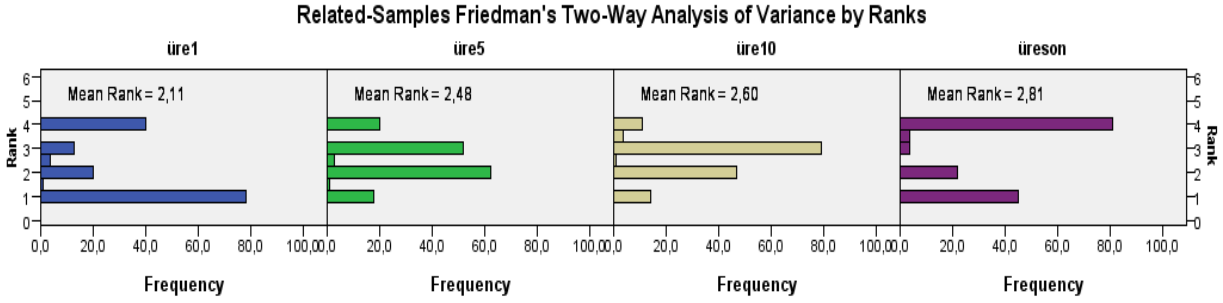
PPI grubu için:

Üre değerlerinin zamansal ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (**p<0,001**)İlk gün ölçülen üre değerleri ile 10. gün ölçülen üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (**p=0,004**). Yine ilk gün ölçülen üre değerleri ile son gün ölçülen üre değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (**p<0,001**) (şekil:1) (tablo:3)

PPI grubunda kreatin değerlerinin zamansal ölçümleri arasında fark yoktur. (p=0,357) (tablo:4)

TABLO 3: Üre değerlerinin gruplara göre zamansal dağılımı. (Üre1: 1. gün üre değerleri, üre5: 5. gün üre değerleri, üre10: 10. gün üre değerleri, üreson: son gün üre değerleri)

Grup		N	Minimum	Makimum	Yüzdeler			P
					25th	50th (Median)	75th	
Reseptör Bloker	üre1	54	35,00	261,00	44,25	65,50	108,50	**0,025**
	üre5	54	32,00	192,00	42,25	70,50	121,50	
	üre10	54	29,00	230,00	44,00	70,00	150,00	
	üreson	54	25,00	220,00	64,00	98,00	170,00	
PPI	üre1	156	21,00	215,00	44,00	62,50	96,00	**<0,001**
	üre5	156	2,20	430,00	45,00	78,50	114,75	
	üre10	156	17,00	321,00	46,00	79,00	120,00	
	üreson	156	12,00	360,00	40,00	88,50	178,00	

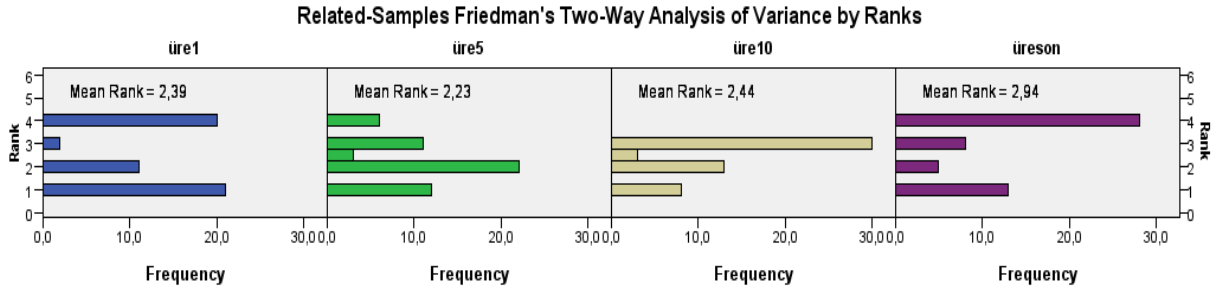


ŞEKİL1: PPİ grubu üre değerleri zamansal karşılaştırması.

Reseptör bloker grubu için;

Üre değerlerinin zamansal ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (**p=0,025**) Üre değerleri bakımından üre 5. Gün değerleri ile taburcu günü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (**p=0,025**) (tablo:3) (şekil:2)

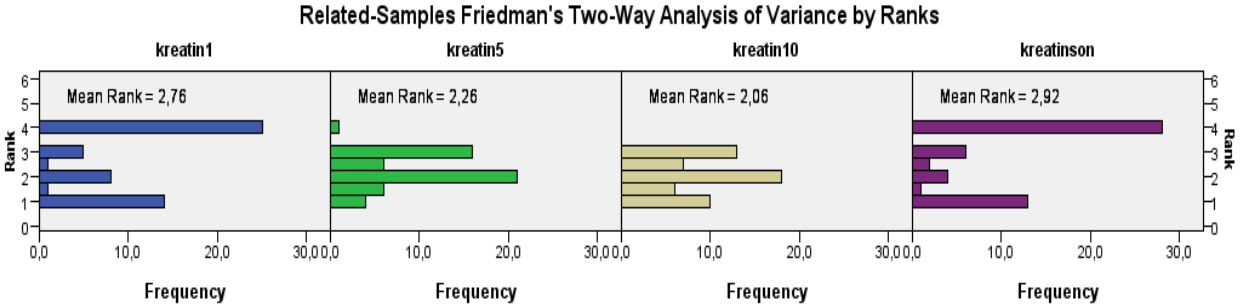
Reseptör bloker grubunda kreatin değerlerinin zamansal ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. (**p=0,001**) Bu farklılık kreatin 1.gün ve 10.gün (**p=0,031**), 10.gün ve taburcu günü (**p=0,004**) ile 5. ve sonuncu gün (**p=0,049**) arasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.(tablo:4) (şekil:3)



ŞEKİL 2: H_2RB grubu üre değerlerinin zamansal karşılaştırması.

TABLO 4: Kreatin değerlerinin gruplara göre zamansal dağılımı. (Kreatin1: 1. gün kreatin değerleri, kreatin5: 5. gün kreatin değerleri, kreatin10: 10. gün kreatin değerleri, kreatinson:son gün kreatin değerleri)

Grup		N	Minimum	Maximum	Yüzdeler			P
					25th	50th (Median)	75th	
Reseptör Bloker	kreatin1	54	0,30	4,00	0,50	1,10	1,60	**0,001**
	kreatin5	54	0,20	3,70	0,30	0,80	2,00	
	kreatin10	54	0,10	3,10	0,30	0,73	1,92	
	kreatinson	54	0,30	4,10	0,57	1,20	2,55	
PPI	kreatin1	156	0,20	4,50	0,60	1,00	1,30	0,357
	kreatin5	156	0,10	6,30	0,56	0,80	1,30	
	kreatin10	156	0,20	6,50	0,40	0,80	1,60	
	kreatinson	156	0,20	6,30	0,50	0,70	2,20	



ŞEKİL 3: H_2RB grubu kreatin değerlerinin zamansal ölçümleri.

Grup ile sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.(**p<0,001**) Ex olanların oranı reseptör bloker grubunda anlamlı derecede daha fazladır. (Tablo:5)

TABLO 5: Ölüm oranları

			Grup		
			Reseptör Bloker	PPI	**Toplam**
Sonuç	Exitus	N	43	81	124
		% grup içi	0,8	0,52	0,59
	Yaşıyor	N	11	75	86
		% grup içi	0,2	0,48	0,41

TARTIŞMA.

Biz yapmış olduğumuz çalışmada, yoğun bakım hastalarında en yaygın kullanılan iki tercihden biri olan PPİ' ların, H_2RB kullanımına göre böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz yönde bir etki oluşturmadığını gözlemledik. Ulaşabildiğimiz literatüre göre bu, yoğun bakım hastalarında bu konuda yapılan ilk çalışmadır. İlk defa 1992' de bir olgu sunumunda Omeprazole' un yaşlı bir kadında akut interstisyel nefrit 'e(AİN) yol açtığı gösterilmiştir.(18) Bu tarihten sonra yapılan bir çok çalışmayla PPİ kullanımı ile AİN gelişimi ve ABH riski arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır.(14,15,19,20)

Bizim çalışmamızda daha önce yapılmış toplum kökenli birçok çalışmanın önerdiğinin aksine bir sonuç çıkmıştır. Bizim de çalışmamızda yaş ortalamasının 68.7 olması, yoğun bakım kullanımında PPİ lerinin böbrek fonksiyonlarına olumsuz etkisini görmemiş olmamızı destekleyen bir sonuç olabilir.

Yapmış olduğumuz çalışmaya, çok sayıda farklı klinisyen tarafından takip ve tedavi edilmiş hastalar dahil edilmişti. Kliniğimizde sıvı elektrolit tedavileri standart olarak günlük bakılan biyokimya testleri, santral venöz basınç ölçümleri ve idrar çıkışına göre yapılmaktadır. Klinisyenlerin ilaç tercihlerine baktığımızda genel olarak kişisel deneyim ve alışkanlıkların ön plana çıktığını düşünmekteyiz. Elimizdeki verilerin sadece toplum kökenli olması, bazı klinisyenlerin gereksiz yere PPİ lardan kaçınmasına ve gastrointestinal sistem problemlerinin etkin ve hızlı tedavi edilememesine sebep olabilir. Özellikle yoğun bakım hastaları için sık kullanılan böyle ilaçlar üzerine yapılacak çalışmaların artması ile ilaç tercihlerinin de daha sistematik ve kanıta dayalı olacağını ön görmekteyiz.

PPİ'ların böbreklerde geliştirdiği ve daha önce toplum kökenli birçok çalışma ile gösterilmiş olan bu yan etkinin arkasındaki mekanizma ise tam olarak belli değildir. Bu konu hakkında birçok hipotez ortaya sürülmüştür. PPİ' lardan sonra görülen AİN muhtemelen ilaca karşı verilen bir immün reaksiyonun sonucudur. Olayın patogenezinde Nükleer Kappa B' nin aktivasyonu ve artışı bulunmaktadır. (24) Bunun haricinde PPİ kullanımına bağlı gelişen hipomagnezemi de ABH ve KBH gelişiminde bir diğer faktör olabilir.(25)

Bununla beraber YBÜ' lerinde ki yatışların göreceli olarak daha kısa olduğu düşünüldüğünde PPİ' ların böbrek üstüne etkilerinin ilaç seçimi sırasında ne kadar göz önünde bulundurulması gerektiğinin tartışılması için benzer çalışmaların artması gerekmektedir. Genel olarak daha az süre yatacağı düşünülen hastalarda özellikle asit sekresyonunun daha iyi baskılanması gerektiği durumlarda PPİ lar tercih edilebilir.

SONUÇ.

Çalışmamızın sonuçları bize, YBÜ' lerinde yatan, bilinen böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda PPİ kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine H_2RB ile karşılaştırıldığında olumsuz yönde bir etkisinin olmadığını gösterdi. Bunda hastaların yatış sürelerinin kısa olmasının ve yaş ortalamasının yüksek olmasının etkisi olabilir. YBÜ' lerinde bu konuda yapılan ilk çalışma olması sebebiyle biz bu çalışmanın öncü bir çalışma olduğunu, daha sonraki çalışmalara ışık tutabileceğini ve yapılacak ileri çalışmaların klinisyenlerin ilaç tercihlerinde yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KISITLAMALAR.

Çalışmamıza bakacak olursak bazı kısıtlamaların olduğunu söyleyebiliriz. Öncelikle yoğun bakımda yatan bu hastalarda böbrek profilini etkileyecek bu ilaçların dışında pek çok ilaç da kullanılmaktadır. Yine yoğun bakım hastalarında böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaçların dışında; hipotansiyon, enfeksiyon ,diyabet, sepsis gibi birçok faktör olabilir. Çalışmamızda bu bilgiler yer almamaktadır. Bu nedenle, ilerde bu gibi verileri de içerecek prospektif çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003;63(24):2739–2754.

2. Dries AM, Richardson P, Cavazos J et al. Therapeutic intent of proton pump inhibitor prescription among elderly nonsteroidal anti-inflammatory drug users. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 652–661

3. Benmassaoud A, McDonald EG, Lee TC. Potential harms of proton pump inhibitor therapy: rare adverse effects of commonly used drugs. CMAJ 2016; 188: 657–662

4. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:917–26.

5. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2- [2] receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a metaanalysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7:467– 75.

6. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dis Sci. 2011;56:931–50.

7. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. J Am Soc Nephrol. 2016;27:3153–3163.

8. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. CMAJ Open. 2015;3:E166–E171.

9. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. BMC Nephrol. 2013;14:150.

10. Blank ML, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. Kidney Int. 2014;86:837–844.

11. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. JAMA Intern Med. 2016;176:238–246.

12. Okusa MD, Chertow GM, Portilla D, et al. The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:520–522.

13. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012;81: 442–448.

14. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. Nat Rev. Nephrol. 2010;6:461–470.

15. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. Clin Nephrol. 2007;68:65–72.

16. Perazella MA, Luciano RL. Review of select causes of drug-induced AKI. Exp Rev Clin Pharmacol. 2015;8:367–371.

17. Moledina DG, Perazella MA. Proton pump inhibitors and CKD. J Am Soc Nephrol. 2016;27:2926–2928.

18. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH: Acute interstitial nephritis due to omeprazole. Am J Med 1992, 93:472–473.

19. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int. 2010;77: 956–961.

20. Harmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, et al. Proton pump inhibitorinduced acute interstitial nephritis. Br J Clin Pharmacol. 2007;64:819–823.

21. Yang Y, Kaisha CG,Shang WF.Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. Drug Design, Development and Therapy 2017:11 1291–1299

22. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2268–2272

23. Sherman DS, Avorn J, Campion EW. Cimetidine use in nursing homes: prolonged therapy and excessive doses. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 1023–1027

24. Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. Int J Mol Sci. 2016;17:1826-35.

25. Peng Y, Lin C, Yeh H, Chang C, Wu Y, Kao C. Association between the use of proton pump inhibitors and the risk of ESRD in renal diseases: a population-based, case-control study. Medicine. 2016;95(15):e3363.

26. Forgacs I, Loganayagam A: Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ 336: 2–3, 2008

27. Choudhry, MN, Soran, H, Ziglam, HM: Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. QJM 101: 445–448, 2008

28. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME: Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. Aliment Pharmacol Ther 21: 1203–1209, 2005

29. Strid H, Simrén M, Björnsson ES: Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 18: 570– 575, 2003

Presentation ID / Sunum No= 55

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6040-9815

Anesthetic Approach of a Patient With a Story of Rocuronium Induced Anaphylaxis

Exp. Dr. Selin Erel[1], Asst. Prof. Dr. Gökçen Emmez[2], Asst. Prof. Dr. Gözde İnan[2], Assoc. Prof. Dr. H.Kutlukpampal[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Abstract

Anaphylaxis related to neuromuscular blocking agents (NMBAs) during induction of anesthesia is frequently seen and may have devastating consequences We describe the anesthetic management of a patient who had a history of rocuronium induced anaphylaxis. A 36-yr-old male was scheduled for functional endoscopic sinus surgery under general anesthesia. He had a history of surgery postponement due to anaphylactic shock induced by rocuronium with an uneventful postoperative recovery in intensive care. Preoperative evaluation was normal except a positive skin test for rocuronium. Skin test was performed for only rocuronium not with other muscle relaxants. After standard monitorization and preoxygenation, he was premedicated with iv application of 2mg midazolam and 100mcg fentanyl. Anesthesia was induced with iv 80mg lidocaine and 300mg propofol. Simultaneously sevoflurane 5% and 0.1mcg/kg/min remifentanyl were administered. Intubation was performed without using NMBAs. No hemodynamic alterations were observed. Anesthetic drug induced anaphylaxis is commonly seen with NMBAs, especially with rocuronium. Thus anesthesiologist should be familiar with presence of anaphylaxis related to NMBAs. Patients with NMBA anaphylaxis frequently cross react with other muscle relaxants and alternative anesthetic techniques or safe NMBAs should be used. Intubating without NMBAs is a safe and effective technique which can be used in patients who do not need intense muscle relaxation. As the skin test was performed for only rocuronium we preferred to intubate the patient without using any NMBA. We consider intubating without NMBAs is a safe and effective technique in patients with NMBA allergy in case of false negative reaction, and cross reaction probabilities and inadequate documentation of skin tests.

Keywords: Roküronyum, Anafilaksi, Allerji

Roküronyuma Bağlı Anafilaksi Öyküsü Olan Bir Hastaya Anestezi Yaklaşımı

Özet

Anestezi indüksiyonu sırasında nöromüsküler bloke edici ajanlara (NMBA'lar) bağlı anafilaksi görülebillir ve yıkıcı sonuçları olabilir. Roküronyuma bağlı anafilaksi hikayesi olan bir hastanın anestezi yaklaşımını

sunmayı amaçladık. 36 yaşında erkek hastaya genel anestezi altında endoskopik sinüs cerrahisi planlandı. Hastanın rokuronyumun neden olduğu anafilaktik şok nedeniyle yoğun bakım yatış öyküsü mevcuttu. Roküronyum için dpozitif deri testi dışında preoperatif değerlendirme normaldi. Deri testi diğer kas gevşeticilerle değil sadece roküronyum için yapılmıştı. Hasta standart monitörizasyon ve preoksijenasyon sonrası 2mg midazolam ve 100 mcg fentanil i.v. uygulaması ile premedike edildi. Anestezi i.v. 80 mg lidokain ve 300 mg propofol ile indüklendi. Eş zamanlı olarak %5 sevofluran ve 0.1 mcg/kg/dk remifentanil uygulandı. NMBA kullanılmadan entübe edildi. Hemodinami stabil seyretti.Anesteziklere bağlı anafilaksi, NMBA'larda, özellikle roküronyumda yaygın olarak görülür. Bu nedenle anestezistler, NMBA'larla ilgili anafilakiye aaşina olmalıdır. NMBA anafilaksisi olan hastalar sıklıkla diğer kas gevşeticilerle çapraz reaksiyon gösterir ve alternatif anestezi teknikleri veya güvenli NMBA'lar kullanılmalıdır. NMBA'sız entübasyon, yoğun kas gevşemesine ihtiyaç duymayan hastalarda kullanılabilecek güvenli ve etkili bir tekniktir. Deri testi sadece roküronyum için yapıldığından hastayı NMBA kullanmadan entübe etmeyi tercih ettik. NMBA alerjisi olan hastalarda yanlış negatif reaksiyon, çapraz reaksiyon olasılıkları ve cilt testlerinin yetersiz belgelenmesi durumunda NMBA'sız entübasyonun güvenli ve etkili bir teknik olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Rocuronium, Anaphylaxis, Allergia

Introduction

Although allergic reactions during surgery are uncommon, they are linked with severe morbidity. After a perioperative allergic reaction, determining the causative elements can be difficult. Even though there is a wide variation in the frequency and recognized causal factors of perioperative allergic reactions between nations, neuromuscular blocking medications and antibiotics are the most common (1-3). The tracheal intubation procedure, in general, necessitates the use of a muscle relaxant. Anesthesia must be sufficient to block sympathetic reflexes during intubation. However, at this moment, one of the anesthetic approaches employed in many surgeries is induction of anesthesia and tracheal intubation without the use of muscle relaxants (4). The intubation and anesthetic management of a patient with a history of rocuronium-induced allergy are described here.

Case report

A 36-yr-old male with a height of 185 cm and a weight of 90 kg was scheduled for functional endoscopic sinus surgery under general anesthesia. There were no abnormal results from his preoperative blood tests, electrocardiogram, or chest radiogram. The patient was classified as Mallampati 2 with no difficult airway markers. He had a history of surgery postponement due to anaphylactic shock induced by rocuronium with an uneventful postoperative recovery in intensive care. He had a positive skin test for rocuronium. The skin test was performed for only rocuronium not with other muscle relaxants. After standard monitorization and preoxygenation, he was premedicated with i.v. application of 2 mg midazolam and 100 mcg fentanyl. Anesthesia was induced with i.v. 80 mg lidocaine and 300 mg propofol. Simultaneously sevoflurane 5 % and 0.1mcg/kg/min remifentanil were administered. After manual ventilation with 6 L/min of oxygen and partial pressure of inhaled oxygen of 100 % for 3.5 minutes, intubation was attempted via a laryngoscope using an inner diameter (ID) 8.0 mm single-lumen endotracheal without muscle relaxants. Throughout the induction and operation, his vital signs were stable. The total operation time was 140 minutes, and no specific issues developed during the operation.

Discussion

Allergic reactions to aminosteroidal NMBD are well-known neuromuscular blocking agents and are the most common cause for the perioperative period. In general, tracheal intubation necessitates the use of a muscle relaxant. Anesthesia medicines must be sufficient to block sympathetic reflexes during intubation (5). However, due to the risks of using muscle relaxants, anesthetic induction methods without them have been researched, particularly in short-term procedures (4,6).

Anaphylaxis can be caused by neuromuscular blocking agents through both IgE-mediated and IgE-independent pathways The tertiary or quaternary ammonium structure is responsible for the anaphylaxis that occurs when these drugs are initially used, as well as the cross-reactions that occur at a rate of about 70% within the group (7). Skin tests' projected value in determining alternative medicine is uncertain. Because of their strong specificity and sensitivity, prick skin tests are regarded the gold standard for diagnosis. False

positives should be taken into account when evaluating intradermal tests (8,9). Because of cross-reactivity, skin testing with other neuromuscular blocking agents should be performed if a positive reaction is obtained due to a neuromuscular blocking agent in the skin test (10). Because our patient had a history of rocuronium-induced anaphylaxis, we decided to intubate him without the use of muscle relaxants and to avoid the use of other types of muscle relaxants as well.

Several studies have shown that using a combination of remifentanil, sevoflurane, and hypnotic drugs to induce anesthesia is the most desired and acceptable method. Another popular strategy is to combine short-acting opioids with hypnotics like thiopental or propofol. The majority of studies on opioids have been done on alfentanil and remifentanil. Furthermore, administering lidocaine one to three minutes prior to intubation helps to reduce cough reflexes and dysrhythmias, as well as improve intubation circumstances (11). It has also been claimed that sevoflurane combined with hypnotic agents can be used for intubation without the need of muscle relaxants. In our patient, we used a mixture of 5% sevoflurane, propofol, remifentanil, and fentanyl. In 3.5 minutes, the patient was intubated with only one try. Muscle rigidity was not observed. Furthermore, there are no notable changes in hemodynamics before or after intubation. Observation of the other patients revealed no notable hemodynamic changes.

Remifentanil might produce chest wall muscle stiffness as a side effect. This has to do with dose administration and speed. When taken in a big dose and administered quickly, remifentanil might cause apnea, bradycardia, hypotension, and skeletal muscular rigidity (12). We did not observe any side effects since remifentanil was administered at a low dose. It was discovered that as the dose of propofol increased, the percentage of overall excellent intubating conditions increased, and that 2 mg/kg propofol provided superior intubating conditions to sevoflurane by 8% (13).

Sevoflurane is a non-irritating inhalational anesthetic with a low blood gas solubility and less interference with respiration that has been used for anesthesia induction in difficult airways (14,15). However, only sevoflurane induction for tracheal intubation cannot provide satisfactory intubating conditions in a short time and is accompanied by acute hemodynamic changes during intubation (16). It has been reported that the time to achieve acceptable tracheal intubating conditions with 6-7 percent sevoflurane in young non-premedicated adult patients is 6.4 minutes (13). The patients were given a continuous inhalation of 8% sevoflurane and propofol for around 4.7 minutes, and the majority of them were able to attain clinically acceptable intubating conditions (17). We believe that by combining propofol, fentanyl, and remifentanil, we can reduce the percentage of sevoflurane.

Conclusion

As a conclusion, to study perioperative anaphylaxis, a complete anamnesis should be performed, the specifics of the incident should be learned, and the findings of tests detecting mast cell mediators during the event should be evaluated. Skin testing for the allergens involved, as well as in vitro sIgE determination, should be conducted when an IgE-mediated reaction is suspected. In a patient with perioperative anaphylaxis, the relevant agent should be identified using available methods before the next anesthetic, and if it cannot be identified, high-risk agents should be avoided, and general measures used. The use of spinal or epidural anesthesia is recommended (18). In circumstances where regional anesthesia is not an option, intubation without the use of muscle relaxants should be considered. A mixture of propofol, opioids, and sevoflurane at different doses can be employed for this purpose.

References

1. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. La Presse Medicale 2016;45:758-767.

2. Gonzalez-Estrada A, Pien LC, Zell K, Wang X-F, Lang DM. Antibiotics are an important identifiable cause of perioperative anaphylaxis in the United States. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2015;3:101-105. e1.

3. Lopez-Raigada A. Severe Perioperative Anaphylaxis Due to Allergy to the Sugammadex-Rocuronium Complex. J Investig Allergol Clin Immunol 2022;32.

4. Woods A, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. British journal of anaesthesia 2005;94:150-158.

5. Eyigor C, Cagiran E, Balcioglu T, Uyar M. Comparison of the effects of remifentanil and remifentanil plus lidocaine on intubation conditions in intellectually disabled patients☆. Revista Brasileira de Anestesiologia 2014;64:263-268.

6. Simon L, Boucebci KJ, Orliaguet G, AUBINEAU JV, DEVYS JM, DUBOUSSET AM. A survey of practice of tracheal intubation without muscle relaxant in paediatric patients. Pediatric Anesthesia 2002;12:36-42.

7. Baldo B, Fisher M. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. Nature 1983;306:262-264.

8. Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? British journal of anaesthesia 2001;86:678-682.

9. Berg C, Heier T, Wilhelmsen V, Florvaag E. Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. Acta anaesthesiologica scandinavica 2003;47:576-582.

10. Laxenaire M, Gastin I, Moneret-Vautrin D, Widmer S, Gueant J. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. European journal of anaesthesiology Supplement 1995;11:55-64.

11. Davidson J, Gillespie J. TRACHEAL INTUBATION AFTER INDUCTION OF ANAESTHESIA WITH PROFOL, ALFENTANIL AND IV LIGNOCAINE. BJA: British Journal of Anaesthesia 1993;70:163-166.

12. Cascone S, Lamberti G, Titomanlio G, Piazza O. Pharmacokinetics of Remifentanil: a three-compartmental modeling approach. Translational medicine@ UniSa 2013;7:18.

13. Muzi M, Robinson B, Ebert T, O'brien T. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. The Journal of the American Society of Anesthesiologists 1996;85:536-543.

14. Kimura T, Watanabe S, Asakura N, Inomata S, Okada M, Taguchi M. Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults. Anesthesia and analgesia 1994;79:378-381.

15. El-Radaideh KM, Al-Ghazo MA. Single breath vital capacity induction of anesthesia with 8% sevoflurane versus intravenous propofol for laryngeal tube insertion in adults. Saudi medical journal 2007;28:36.

16. Lin T-C, Lu C-C, Li C-Y, Chang C-C, Ho S-T. Arterial blood concentration of sevoflurane during single-breath induction and tracheal intubation in gynecologic patients. Journal of clinical anesthesia 2008;20:496-500.

17. Li P, Luo L, Wang J, Huang W. Assessment of tracheal intubation in adults after induction with sevoflurane and different doses of propofol: a randomly controlled trial. International journal of clinical and experimental medicine 2015;8:14042.

18. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2015;115:341-384.

Presentation ID / Sunum No= 58

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5509-7888

Evaluation of Systemic Immune-Inflammation Index in Pregnant Women With COVID-19 Disease

Dr. Ezgi Turgut[1], Prof. Dr Dilek Şahin[1]

[1]Ankara Şehir Hastanesi

Abstract

Objective: To compare the systemic immune inflammation index (SII) (neutrophil × platelet/lymphocyte) among pregnant women with mild to moderate COVID-19 disease. Material and methods: This retrospective study was conducted among pregnancies with COVID-19 disease. 474 mild and 57 moderate COVID-19 cases were evaluated. Inflammation-related parameters and systemic immune inflammatory index were compared between mild and moderate disease. **Results:** Demographic data of patients were similar in groups (p>0,05). The mean gestational week of pregnancies was 25±5 in the mild disease group and 28±4 in the moderate disease group (p=0,208). Leukocyte, neutrophil and monocyte values were similar between the groups (p=0,712, p=0,429 and p=0,652, respectively). Lymphocyte level was significantly lower in the moderate disease group (p=0,002). Also in the moderate disease group neutrophil/lymphocyte ratio was significantly higher (p=0,007). However SII value was similar between groups (p=0,123). Mean C-reactive protein (CRP) value was higher in moderate disease group (p=0,002). Conclusion: In conclusion, we did not detect any difference in the systemic immune inflammation index according to disease severity in pregnant women with COVID-19.

Keywords: COVID-19, Fetal Doppler Ultrasound, Pregnancy, Systemic Immune Inflammation Index

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and is an emerging disease. There has been a rapid increase in cases and deaths worldwide (1). Physiological changes occur in the immune system, respiratory system, cardiovascular function and coagulation during pregnancy. These can have positive or negative effects on the COVID-19 disease (2). Especially in the third trimester, women are more susceptible to severe symptoms, and pregnant women with COVID-19 who develop serious illness at the same reproductive age are more likely to need intensive care treatment than non-pregnant women with COVID-19 (3,4). In the studies shows that in pregnant women laboratory findings included high leukocyte count, elevated neutrophil ratio, lymphopenia, and elevated CRP (3,5,6). A novel index named Systemic Immune-Inflammation Index (SII)(neutrophil × platelet /lymphocyte) was developed based on peripheral lymphocyte, neutrophil and platelet counts (7). In this study we aim to compare the systemic immune inflammation index (SII) (neutrophil × platelet/lymphocyte) among pregnant women with mild to moderate COVID-19 disease.

Materials and methods

This retrospective study was conducted among pregnancies with COVID-19 disease. 474 mild and 57 moderate COVID-19 cases were evaluated. All women in the study group had been diagnosed with COVID-19 via a reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test. Women with a history of multifetal pregnancies and maternal systemic diseases were excluded.

Statistical analysis was enforced using IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were given as mean ± standard deviation for numerical data with normal distribution or median and minimum- maximum values for numerical data which do not follow a normal distribution. The normality of the variables was tested with both Shapiro – Wilk and Kolmogorov – Smirnov tests. Groups were compared with The Student's t-test and Mann-Whitney U test. Comparison of variables were performed by Pearson Chi-square test and Fisher's exact test for categorical variables. Differences with P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Table 1 presents the demographics of the study population. Demographic data of patients were similar in groups (p>0,05). The mean gestational week of pregnancies was 25±5 in the mild disease group and 28±4 in the moderate disease group (p=0,208). The laboratory parameters of COVID-19 are outlined in Table 2. Leukocyte, neutrophil and monocyte values were similar between the groups (p=0,712, p=0,429 and p=0,652, respectively). Lymphocyte level was significantly lower in the moderate disease group (p=0,002). Also in the moderate disease group neutrophil/lymphocyte ratio was significantly higher (p=0,007). However SII value was similar between groups (p=0,123). Mean C-reactive protein (CRP) value was higher in moderate disease group (p=0,002).

Discussion

We found that lymphocyte level and neutrophil/lymphocyte ratio different between mild the moderate disease group. However SII value was similar between groups. We could not determine that the SII value was associated with the severity of the disease.

Detection of viral nucleic acid using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) remains the gold standard of COVID-19 diagnosis (8). In addition laboratory tests, such as whole white blood cells (WBCs) count, neutrophil ratio, lymphocyte count, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin, platelets, procalcitonin, creatine kinase (CK), myoglobin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin, creatinine, cardiac troponin I, D-dimer, albumin, lactate dehydrogenase (LDH) and several other laboratory tests have been reported to change in COVID-19 patients (9,10). Laboratory findings in the presence of COVID-19 in pregnant women have been evaluated in various studies (2,11,12). Liu H et al found leukocytosis and high neutrophil rate in pregnant women infected with COVID-19 (5). In the study of Wang X, et al., laboratory findings included high leukocyte count, elevated neutrophil ratio, lymphopenia, and elevated CRP (6). In our study leukocyte, neutrophil and monocyte values were similar between the groups. These findings may be related to the absence of pregnant women with severe disease in this study. However we detected difference for CRP and lymphocytes levels.

SII was developed based on peripheral lymphocyte, neutrophil and platelet counts (7). Tanacan et al found that SII was beneficial for prediction of adverse neonatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes (PPROM) (13). But in our study we did not observe any difference between mild and moderate disease.

Conclusion

Laboratory findings would associate the severity of Covıd-19 disease in pregnancy. There is a need for more studies on this subject, including the severe disease group.

References

1. CL W, YY L, CH W, CY W, CH W, CY L. Impact of COVID-19 on Pregnancy. International journal of medical sciences [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 28];18(3):763–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437211/

2. EAN W, RM R, SR van B, SJ S, FC D, JA M, et al. Pregnancy and COVID-19. Physiological reviews [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Aug 28];101(1):303–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32969772/

3. J A, E S, M B, M Y, S C, T K, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Aug 28];370. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32873575/

4. Covid-19 and pregnancy. BMJ [Internet]. 2020 May 4 [cited 2021 Aug 28];369. Available from: https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1672

5. Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) During Pregnancy: A Case Series [Internet]. Preprints; 2020 [cited 2021 Aug 28]. Available from: https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1

6. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. Clinical Infectious Diseases A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. [cited 2021 Aug 28]; Available from: https://www.

7. B H, XR Y, Y X, YF S, C S, W G, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Aug 28];20(23):6212–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271081/

8. Lippi G, Simundic A-M, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Aug 28];58(7):1070–6. Available from: https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0285/html

9. BE F, VCL C, SSW C, GH L, KGE L, GB T, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. American journal of hematology [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 28];95(6):E131–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129508/

10. BM H, MHS de O, S B, M P, G L. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinical chemistry and laboratory medicine [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2021 Aug 28];58(7):1021–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286245/

11. SA F, JA G, LB M, AL I, ED S, S O, et al. Laboratory Analysis of Symptomatic and Asymptomatic Pregnant Patients with SARS-CoV-2 Infection. American journal of obstetrics & gynecology MFM [Internet]. 2021 Aug [cited 2021 Aug 28];100458. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403821/

12. Sinaci S, Ocal DF, Seven B, Anuk AT, Besimoglu B, Keven MC, et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: a prospective cross-sectional study from a tertiary center. Journal of medical virology [Internet]. 2021 Jun 3 [cited 2021 Jun 23];1(9). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34081331

13. A T, E U, C U, MS B. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. The journal of obstetrics and gynaecology research [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Aug 28];46(8):1333–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32483902/

Table 1. Baseline data and characteristics of the groups

	Mild disease of COVID-19 (n=474)	Moderate disease of COVID-19 (n=57)	P-Values
Maternal age	28,4±4,8	29,6±1,5	0,342
BMI (kg/m^2)	29,5±5,4	29,8±4,9	0,477
Nulliparity	17 (41,2%)	16 (39%)	0,230

Gestational age at ultrasound assessment (week)	25±5	28±4	0,208
BPD (week)	24,9±3,5	26,7±4,8	0,903
AC (week)	24,6±2,9	27,3±6,4	0,801
FL (week)	25,0±3,9	27,8±4,7	0,854
EFW (g)	940±285	1015±214	0,872
DVP (mm)	48,9±11,7	50,6±10,8	0,907

Data given as median (interquartile range), mean ± SD.

BMI: body mass index, BPD: biparietal diameter, AC: abdominal circumference, FL: femur length, EFW: estimated fetal weight, DVP: deepest vertical pocket

Table 1. Laboratory findings of the groups

	Mild disease of COVID-19 (n=474)	Moderate disease of COVID-19 (n=57)	P-Values
Leukocyte	6793±2190	8327±1790	0,712
Neutrophil	4942±919	6665±1302	0,429
Monocyte	369±142	366±290	0.652
Lymphocyte	1537±617	1145±870	0,002
Platelet	225051±59858	219142±88692	0,151
Neutrophil/Lymphocyte	4,4±3,1	7,6±6,5	0,007
SII	987278±75217	1008264±183235	0,123
CRP	21,4±25,5	70,3±82,7	0,002

Data given as median (interquartile range), mean ± SD.

SII: systemic immune inflammation index, CRP: C-reactive protein

Presentation ID / Sunum No= 73

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8393-1246

İş Kazalarına Bağlı Gelişen Korneal Yabancı Cisimlerin 2020 de Artan Maske Kullanımına Bağlı Oluşan Buhar Nedeniyle Güvenlik Gözlüğü Takma Oranında Azalma

Exp. Dr. Mehmet Tahir Eski[1], Exp. Dr. Adem Uğurlu[2]

[1]Özel neon hastanesi
[2]Erzincan Binali Yıldırım üniversitesiTıp Fakültesi
**Corresponding author: mehmet tahir*

Özet

GİRİŞ VE AMAÇ: Önlenebilir en sık oküler travma sebeplerinden birisi olan korneal yabancı cisimler(yc); korneada keratit, skar veya endoftalmi gibi ciddi sonuçlara neden olabilmektedir. Bunun yanında kişiye uygun iş güvenliği gözlüğü kullanıldığında çoğunluğu önlenebilmektedir. Çalışmadaki amacımız 2020 de artan maske kullanımına bağlı oluşan buhar nedeniyle güvenlik gözlüğü takma oranında 2019 yılına göre azalmayı incelemek. YÖNTEM: Korneal yc ile göz polikliniğine başvuran 2019 yılında 53 ve 2020 yılında 34 toplam 87 hastayı içermektedir. Olguların ön ve arka segment muayeneleri slit-lamp biyomikroskobi ile yapıldı ve yaş, cinsiyet, yabancı cisim etkeni, çalışanın mesleği, yc korneal lokalizasyonu, iş yerinde gözlük olması, kaza sırasında gözlük takması, takmadıysa sebebi, sonrasında keratit gelişmesi, öncesinde korneada nefelyon/skar olması, sağlık güvencesi olması, polikliniğe başvurmadan ilaç kullanması ve kendi kendine çapağı çıkartmaya çalışma müdahalesi sorgulandı. BULGULAR: Gözlük kullanım durumu 2019 yılında %22,6 iken 2020 yılında bu oran %5,6 olarak tespit edilmiştir[$p<0,05$]. 2019da gözlük kullanmayan oranı %77,4 iken 2020 de %94,1'dir. Benzer şekilde gözlük kullanmama sebepleri 2019 ve 2020 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir[$p<0,05$]. 2019 da ihmal sebebi ile gözlük kullanmayanların sıklığı %47,2 iken 2020de bu oran %17,6 olarak tespit edilmiştir. Buhar sebebi ile gözlük kullanmayanların oranı 2019da %13,2 iken 2020 de %55,9'dur. 2019 da gözlük kullanmama sebebi olarak en çok %47,2 iken "ihmal" olarak görülürken 2020 de en sık gözlük kullanmama sebebi %55,9 ile "buhar" olarak görülmektedir. TARTIŞMA VE SONUÇ: Korneal yabancı cisimler, körlüğe kadar gidebilecek ciddi bir sonuçlara neden olabilmektedir. İş güvenliği için gerekli koruyucu gözlük artık çoğu işyerinde bulunmaktadır. Fakat salgınla artan maske kullanımına bağlı bu gözlükler tam olarak işlevini yerine getirememekte ve bunun için gerekli tedbirlerin alınmadığı görülmüştür. Hastalar oluşan buhara bağlı bulanık gördükleri için gözlükleri takmak istemediklerini belirtmektedir. Salgınla artan maske kullanımına bağlı bu gözlükler tam olarak işlevini yerine getirememekte ve bunun için gerekli tedbirlerin alınmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Korneal Yabancı Cisim, İş Güvenliği, Koruyucu Gözlük

GİRİŞ VE AMAÇ:

Önlenebilir en sık oküler travma sebeplerinden birisi yüzeyel korneal yabancı cisimlerdir. Korneal yabancı cisimlerin büyük kısmını metalik cisimler, taş ve ahşap parçaları oluşturmaktadır. Genelde hastada ağrı, sulanma, kızarıklık şikayetleri oluşturan korneal yabancı cisimler, korneada keratit, skar veya endoftalmi gibi ciddi sonuçlara neden olabilmektedir. Bunun yanında çalışan kişiye uygun iş güvenliği gözlüğü kullanılması durumunda bunların büyük çoğunluğu önlenebilmektedir. [1–6] Bu çalışmadaki amacımız iş kazalarına bağlı gelişen korneal yabancı cisimlerin İş güvenliği, Demografik ve Klinik özelliklerine göre 2020 de artan maske kullanımına bağlı oluşan buhar nedeniyle güvenlik gözlüğü takma oranında 2019 yılına göre azalma ve bunların oluşturabileceği medikolegal sorunları incelemek.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma, korneal yabancı cisim ile göz polikliniğine başvuran 2019 yılında 53 ve 2020 yılında 34 olmak üzere toplam 87 hasta ile yapılmıştır. Olgulardan ayrıntılı bir öykü alındıktan sonra ön ve arka segment muayeneleri slit-lamp biyomikroskobi ile yapıldı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, yabancı cisim etkeni, çalışanın mesleği, yabancı cismin korneal lokalizasyonu, iş yerinde gözlük olması, kaza sırasında gözlük takması, takmadıysa sebebi, sonrasında keratit gelişmesi, öncesinde korneada nefelyon/skar olması, sağlık güvencesi olması, polikliniğe başvurmadan ilaç kullanması ve kendi kendine çapağı çıkartmaya çalışma müdahalesi sorgulandı. Yabancı cismin korneal lokalizasyonunu belirlemek için kornea üç bölgeye ayrıldı. Bu bölgeler santral korneal (merkezi $<$ 3 mm'lik alan), parasantral (3-5 mm arası) ve periferal ($>$ 5mm dışında kalan kısım) isimlendirilerek değerlendirildi.

Lokal anestezik damlatıldıktan sonra biyomikroskop yardımı ile 25 gauge iğne ucu kullanarak yüzeyel yabancı cisim çıkarıldı. Göze kapama ve antibiyotikli damla önerildi. Helsinki Deklarasyonu 2008 ilkeleri göz önünde bulundurularak Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmaya alınan her olgudan gönüllü olarak katıldıklarına dair onay alınmıştır.

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 22 programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Dağılımın normalliğine karar vermek için Shapiro-Wilk testi, normal dağılımın diğer varsayımları olan basıklık ve çarpıklık değerleri ve histogram grafiğinden yararlanılmıştır. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında t-testi (Independent sample t-testi) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiye Ki Kare testi varsayımların sağlanmadığı durumlarda Fisher's Exact testi kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıştır.

BULGULAR

2019 yılındaki korneal yabancı cisim ile başvuranların yaş ortalaması 36,87±10,79 olan 53 hastanın 53 gözü değerlendirildi. Hastaların 2si (%3,8) kadın, 51'i (%96,2) erkek idi. 2020 yılındaki korneal yabancı cisim ile başvuranların yaş ortalaması 35,67±10,95 olan 34 hastanın 34 gözü değerlendirildi. Hastaların 2si (%5,9) kadın, 32si (%94,1) erkek idi.

2019 yılı ve 2020 yılları arasında cinsiyet, sektör, iş, iş yerinde gözlük bulunma durumu, lokalizasyon ve önceden nefelyon/skar olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$)

Gözlük kullanım durumu 2019 ve 2020 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir [$X^2(1) = 4,30$ $p<0,05$]. Gözlük kullanım durumu 2019 yılında %22,6 iken 2020 yılında bu oran %5,6 olarak tespit edilmiştir. Yine 2019 yılında gözlük kullanmayan oranı %77,4 iken 2020 yılında %94,1'dir. Benzer şekilde gözlük kullanmama sebepleri 2019 ve 2020 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir [$X^2(2) = 18,72$ $p<0,05$]. 2019 yılında ihmal sebebi ile gözlük kullanmayanların sıklığı %47,2 iken 2020 yılında bu oran %17,6 olarak tespit edilmiştir. Buhar sebebi ile gözlük kullanmayanların oranı 2019 yılında %13,2 iken 2020 yılında %55,9'dur. 2019 yılında gözlük kullanmama sebebi olarak en çok %47,2 iken "ihmal" olarak görülürken 2020 yılında en sık gözlük kullanmama sebebi %55,9 ile "buhar" olarak görülmektedir. Yani 2020 yılında artan maske kullanımı sonucu koruyucu gözlük kullanımı azaldığı görülmektedir ve gözlük kullanmayanların 2019 yılında en sık takmama sebebi işim kısa/ihmal iken 2020 yılında maskenin oluşturduğu buhar olarak görülmektedir.

Sağlık güvencesi olma durumu 2019 ve 2020 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir [$X^2(1) = 13,46$ $p<0,05$]. 2019 yılında sağlık güvencesi olmayanların sıklığı %22,6 iken 2020 yılında bu oran %61,8 olarak tespit edilmiştir.

Doktora gitmeden ilaç kullanma durumu 2019 ve 2020 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir [$X^2(1) = 10,03$ $p<0,05$]. 2019 yılında doktora gitmeden ilaç alanların sıklığı %30,2 iken 2020 yılında bu oran %64,7 olarak tespit edilmiştir.

Keratit gelişme durumu 2019 ve 2020 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir [$X^2(1) = 3,98$ $p>0,05$].

Çapağı kendi kendine çıkarma durumu 2019 ve 2020 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir [$X^2(3) = 10,12$ $p<0,05$]. 2019 yılında çapağı kendi kendine çıkarma sıklığı %16,7 iken 2020 yılında bu oran %48,5 olarak tespit edilmiştir.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Küçük iş kazalarının en sık görülen yaralanmalardan birisi de yüzeyel korneal yabancı cisimlerdir. Görme kaybına kadar gidecek sonuçlara neden olabileceği gibi basit koruyucu gözlüklerle bunlardan korunulabilir. Bu iş kazaları genellikle erkek ve üretken çağdaki kişileri etkilemektedir. Çalışmamızda da en sık erkek ve yaş olarak 2019 yılında 36,87±10,79 ve 2020 yılında 35,67±10,95 bulunmuş yani literatüre benzer sonuçlar elde edilmiştir.[1,4,7–10]

Korneal yabancı cisimlerin en fazla oranını metal sektörü oluşturmaktadır. Yiğit ve ark.[11] ile Kızıltaş ve ark[5] yaptıkları çalışmalarında en sık görülen yabancı cisimleri metal çapakları çalışmamızda istatiksel olarak anlamlı çıkmasa da iki grupta da oran olarak en fazla metal olarak görülmüştür.

Uzun ve ark.[7] ile Kızıltaş ve ark[5] çalışmalarında korneal yabancı cisimlerin lokalizasyonu santral yerleşimli olmasına rağmen bizim çalışmamızda her iki yılda istatiksel anlamlı fark görülmemiştir.(p:0,16)

Çalışanların işi konusunda, çalışmamızda istatistiksel anlamlılık görülmemesine rağmen Nepp ve Ark[12] yaptığı çalışmada metal kesme/tornacı işinde fazla korneal yabancı cisim olduğu görülmüştür.

Koruyucu gözlük kullanılması korneal yabancı cisim yaralanmalarını belirgin ölçüde azalttığı, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[1,5] Bizim çalışmamızda benzer şekilde gözlük kullanmayanlarda korneal yabancı cisim yaralanmalarının fazla olduğunu istatiksel olarak anlamlı (p:0,03) bulmamıza rağmen iş yerinde gözlük olması ile yıllar arasında istatistiksel fark olmadığını (p:0,41) tespit ettik. Bunu bulunduğumuz bölgede, az sayıda sanayi kuruluşunun olmasına ve kullanılan gözlüklerin iş için çok elverişli olmamasına bağladık.

Korneal yabancı cisim yaralanmalarında, hastaların neden gözlük takmadığı sorgulandığında 2019 yılında en sık sebep ihmal/işim kısa (%47,2) iken 2020 yılında en sık sebep maskenin neden olduğu buhar (%55,2) olduğu görülmüş ve istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p:0,01). Duman ve Ark[6] yaptığı çalışmada benzer şekilde en sık gözlük takmama sebebi ihmal/işim kısa olduğu görülmüştür. Fakat gözlükte oluşan buhara bağlı takmama ile ilgili literatürde yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. 2019 ve 2020 yıllarındaki gözlük takmama sebebinin değişmesini, 2020 yılında coronavirüs vakalarından dolayı artan maske kullanımına bağlı oluşan buhar olduğunu düşündük.

Önemli bir sorun olan sağlık güvencesinin olmaması, 2020 yılında istatiksel olarak anlamlı (p:0,01) yüksek bulunmuş 2019 yılında sağlık güvencesi olmayanların oranı (%22,6) iken bu oran 2020 yılında (%61,8) çıkmıştır. Bu konuda yıl bazlı yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. 2020 yılında baş gösteren salgının en önemli faktör olduğuna kanaat getirdik.

Keratit gelişme komplikasyonu açısından her iki yıl arasında istatiksel anlamlılık olmamasına (p:0,06) rağmen 2020 yılında oransal (%12,1) olarak daha fazla olduğu görüldü. Bu konuda literatürde yeterli bilgi bulunmamasına rağmen yine corona enfeksiyonu nedeniyle hastaların hastaneye gitmeye çekindiklerine ve/veya yine aynı enfeksiyona bağlı sosyal güvencesi olmayan kişi sayısının artmasına bağladık.

Korneal nefelyon/skar açısından açısından yıllar arasında istatiksel fark olmamakla birlikte (p:0,2) oransal olarak Duman ve Ark[6] yaptığı çalışmasından (%81) farklı olarak 2019 yılında (%18,9) 2020 yılında (%8,8) bulunmuştur. Bunu da çalışmamızdaki gözlük takma oranının daha yüksek olmasına bağlı olduğuna yorumladık.

Doktora başvurmadan ilaç kullanma oranı ve kendi kendine çıkartma müdahalesi 2020 yılında istatiksel olarak anlamlı yüksek çıkmış olup (p:0,01) oransal olarak sırasıyla Duman ve Ark[6] (% 37.9) ve (%23.2) ve 2019 yılında benzer(%30,2) ve (16,7) bulunmuştur. 2020 yılında ise (%64,7) ve (48,5) yüksek olarak tespit edilmiştir. Bunu da diğer durumlara benzer şekilde Covid-19 salgınında hastaneye gitmek istememek ile yine aynı enfeksiyona bağlı sosyal güvencesi olmayan kişi sayısının artmasına ve öncesinde ilaç ile geçmesi ve/veya kendi kendine çıkartma beklentisine bağladık.

Sonuç olarak iş kazalarına bağlı korneal yabancı cisimler, körlüğe kadar gidebilecek ciddi bir sonuçlara neden olabilmektedir. İş güvenliği için gerekli koruyucu gözlük artık çoğu işyerinde bulunmaktadır. Fakat salgınla artan maske kullanımına bağlı bu gözlükler tam olarak işlevini yerine getirememekte ve bunun için gerekli tedbirlerin alınmadığı görülmüştür. Hastalar oluşan buhara bağlı bulanık gördükleri için gözlükleri takmak istemediklerini belirtmektedir. Bunun yanında sağlık güvencesi olanların sayısının azalmasına ve hastaların doktora gitmeden bilinçsiz ilaç kullanması ve kendi kendine çapak çıkartmaya çalışması ile başvurduğu hekimin işini zorlaştırmaktadır. Hasta ise kendi penceresinden, doktora başvurduğum halde gözümde kalıcı hasar kaldı gözüyle bakacak Dolayısıyla meydana gelen oküler travmalar sonuçlarıyla ileride istenilmeyen medikolegal sonuçlara neden olabilecektir. Yine de korneal yabancı cisimlerin özelliklerini daha iyi anlayabilmek için daha geniş serilerde ve uzun izlem süreli çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Gumus K, Karakucuk S, Mirza E. Corneal injury from a metallic foreign body: an occupational hazard. *Eye Contact Lens*. 2007;33(5):259-260. doi:10.1097/ICL.0b013e31802c140c

2. Welch LS, Hunting KL, Mawudeku A. Injury surveillance in construction: eye injuries. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001;16(7):755-762. doi:10.1080/10473220117500

3. Woo JH, Sundar G. Eye injuries in Singapore--don't risk it. Do more. A prospective study. *Ann Acad Med Singap*. 2006;35(10):706-718.

4. Macedo Filho ET, Lago A, Duarte K, Liang SJ, Lima ALH, Freitas D de. Superficial corneal foreign body: laboratory and epidemiologic aspects. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(6):821-823. doi:10.1590/s0004-27492005000600019

5. Kızıltaş B, Duman R, Kaygısız M, et al. Yüzeyel Korneal Yabancı Cisimlerde Epidemiyoloji ve Dominant Göz Değerlendirilmesi. *MNO*. 2016;23(3):131-133.

6. Göz H. Dr. Ramazan DUMAN (1), Doç.Dr. Kadir ELTUTAR (2). :9.

7. Uzun İ, Gül A. Yüzeyel korneal yabancı cisimlerde tedaviye kadar geçen süre ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2013;35(2):239-243.

8. Nicaeus T, Erb C, Rohrbach M, Thiel HJ. [An analysis of 148 outpatient treated occupational accidents]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1996;209(4):A7-11.

9. Ramakrishnan T, Constantinou M, Jhanji V, Vajpayee RB. Corneal metallic foreign body injuries due to suboptimal ocular protection. *Arch Environ Occup Health*. 2012;67(1):48-50. doi:10.1080/19338244.2011.573023

10. Türkoğlu E, Tök L, Yalçın Ö. Göz Kapağı Yaralanması ile Birlikte Olan OkülerTravmaların Epidemiyolojik Yönden İncelenmesi. *MN oftalmoloji*. 2014;21(1):56.

11. Yiğit O, Yürüktümen A, Arslan S. Foreign body traumas of the eye managed in an emergency department of a single-institution. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012;18(1):75-79. doi:10.5505/tjtes.2011.49354

12. Nepp J, Rainer G, Krepler K, Stolba U, Wedrich A. [Etiology of non-penetrating corneal injuries]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1999;215(6):334-337. doi:10.1055/s-2008-1034727

Presentation ID / Sunum No= 77

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7564-3663

Olgu Sunumu: Ötiroid Graves Oftalmopati

Asst. Prof. Dr. Tayfun Bilgiç[1], Asst. Prof. Dr. Özlem Sezgin Meriçliler[2]

[1]Özel İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul
[2]Acıbadem Şinasi Can Hastanesi Endokrinoloji Kliniği

GİRİŞ

Graves oftalmopatisi (GO) orbital kavitenin görme kaybı ile sonuçlanma riski taşıyan sağlık sorunlarından biridir [1].Genellikle hipertiroidi ile eş zamanlı gelişir, ancak bazı durumlarda normal tiroid fonksiyonları ya da hipotiroidi ile birlikte karşımıza çıkar. Hasta ötiroid olsa dahi takibinde zaman içinde hipertiroidi veya daha nadir olarak hipotiroidi gelişmesi beklenen bir durumdur. Tiroid stimüle edici antikorlar (TSİ) yüksek bulunur, sıklıkla anti-Tiroglobulin antikor (anti-Tg) ve anti Tiroid Peroksidaz antikor (anti-TPO) yüksekliği de eşlik edebilir [1].

Bu makalede ötiroid bir Graves oftalmopati vakası literatür eşliğinde sunulmaktadır.

VAKA SUNUMU

44 yaşında kadın hasta; 2015 Ağustos ayında birkaç hafta önce başlayan gözlerde ağrı, sol üst göz kapağında ödem ve sol gözde sağa göre daha canlı bakış şikayetleri ile başvurduğu Göz Hastalıkları Kliniği'de Graves oftalmopati düşünülmüş. Göz Hastalıkları Uzmanı'nın yönlendirmesi sonucu başvurduğu Endokrinoloji Polikliniği'nde görüldü. Hastanın kendisinde ve ailesinde daha önce bilinen bir tiroid hastalığı öyküsü yoktu. Hastanın bilinen sistemik bir hastalığı yoktu. Sigara içiyordu. Tetkiklerinde TSH: 3.36 uIU/ml, serbest T3 ve serbest T4 değerleri normal, anti TPO: 47 IU/mL (0-60), anti-Tg: 154 IU/mL (0-115), TSİ: 3.16 IU/L (0-1.0) bulundu. Tiroid ultarasonografisinde tiroid bezi boyutları normal, parankim minimal heterojen, her iki lobda en büyüğü 2.9 mm çapında birkaç nodül görüldü.

Ötiroid Graves oftalmopati düşünülen hastaya Göz Hastalıkları Kliniği'nde steroid tedavisi başlandı, doz azaltılarak kesildi. Hastanın göz bulguları kısmen geriledi ve stabil kaldı.

Takiplerinde hastanın tiroid hormon düzeyleri hep eutiroid seyretti. TSİ 2015 Aralık ayında 2.43IU/L (0-1.0), 2017 Mart ayında 1.79 UI/L (0-1.75) bulundu. Bu tarihten sonra hasta takibe gelmedi.

2021 Temmuz ayında tekrar polikliniğimize başvuran hastanın tetkiklerinde tiroid hormonları ve TSİ normal bulundu. Oftalmopati bulgularında değişiklik yoktu.

TARTIŞMA

GO tiroid hastalığı olsun olmasın gözü etkileyen otoimmun inflamatuar bir bozukluktur. Tiroid göz hastalığı ya da tiroid ile ilişkili oftalmopati olarak da bilinir. Graves hastalığı ile yakın ilişkili olsa da göz bulguları tiroid disfonksiyonundan bağımsız olabilir. Göz bulguları tiroid hastalığından önce, tiroid hastalığı sırasında ya da

tiroid hastalığından sonra ortaya çıkabilir. Tiroid hastalığı olmadan oluşursa ötiroid Graves hastalığı olarak isimlendirilmektedir.

Graves'li hastaların %5'inden daha azında şiddetli oftalmopati gelişmektedir. Kadınları erkeklerden daha fazla etkilemektedir. Fakat genellikle erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir.

Sigara içenlerde daha sık görülür. Graves hastalığı olan hastaların radyoaktif iyot tedavisi alması durumunda ortaya çıkabildiği bilinmektedir[5]. .

Ötiroid Graves hastalarında oftalmopati daha hafif seyreder, genellikle asimetrik tutulum gelişir [2].

Fizyopatolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ortak bir otoantijenin lenfositleri aktive ederek ekstraokuler kas dokusunu ve diğer orbital dokuları infiltre ettiği ve inflamasyonla bu dokularda şişmelere neden olduğu düşünülmektedir. Tiroid stimüle edici hormon reseptör (TSHR) ortak bir antigen olup, orbital yağ ve bağ dokusunda bulunmaktadır. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) reseptorü de diğer bir yeni otoantijen adayı olup GO gelişiminde önemlidir [3]. Lenfositler, plazma hücreleri ve mastositler tarafından bağ dokusunda bir inflamasyon başlatılır. Ayrıca fibroblast ve preadipozitler tarafından lipogenez indüklenir ve yağ depolanması yüzünden orbital volum artar. Orbital dokudaki lenfosit infiltrasyonu interleukin 1 (IL-1) ve interleukin 6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınmasına neden olur. Fibroblastlar sitokinler tarafından uyarılarak, hiyoluronik asit ve glukozaminoglikan sekrete ederler. Böylece ozmotik hasar ile kaslarda ödem ve proptosise daha sonra da kas liflerinde fibrozise neden olurlar [1].

Tiroid hormon düzeyleri normal, tiroid stimulan antikoru yüksek bulunan ve sol gözde oftalmopatisi olan hastamızda ayırıcı tanıda intraorbital maliniteler,Wegener granulomatozisi veya sarkoidoz gibi granülamatöz hastalıklar, idiopatik orbital enflamatuar hastalıklar ayırıcı tanıda ele alındı. Üveit, lenfadenopati, cilt lezyonları olmaması, sistemik muayene bulgularının normal olması nedeniyle intraorbital malinite ve granülomatöz hastalıklar düşünülmedi. Orbital enflamatuar hastalıkların en önemli klinik bulguları olan ağrı, konjuntivada hiperemi bulgularının olmaması, hastanın oftalmolojik muayene bulgularının da uyumlu olmaması nedeniyle orbital enflamatuar hastalıklar ekarte edildi.TSİ pozitifliği ile birlikte hasta ötiroid Graves oftalmopati olarak kabul edildi.

Graves oftalmopatisi olan hastaların % 10'unun ötiroid olduğu gözlenmekte, takiplerde bu hastaların bir kısmında hipotiroidi gelişebilmektedir [4]. Bu gruptaki hastalarda düşük titrede de olsa antitiroid otoantikorların pozitif görülebildiği bilinmektedir [5]. Hastamız altı yıllık takip süresince ötiroid seyretti, hafif anti-Tg yüksekliği devam etti.

Tiroid hormonları normal olan bir Graves oftalmopati hastasında tedavide steroidler ve gerekirse orbital radyoterapi kullanılır. Tedaviye dirençli vakalarda total tiroidektomi uygulanabilir [4]. Hastamızda iki aylık bir steroid tedavisi sonrası bulgular geriledi. Radyoterapiye gerek duyulmadı. Altı yıllık takip süresinde tiroid hormon fonksiyonlarında bozulma veya nüks oftalmopati görülmedi.

SONUÇ

Graves oftalmopati nadiren de olsa ötiroid hormon düzeyleri ile karşımıza çıkabilmektedir. Oftalmopatiye yol açan diğer hastalıkların ekarte edilmesi yanında tiroid stimülan antikorların varlığının gösterilmesi tanıya yardımcıdır.

Kaynaklar

1. Bahn, RS. "Graves' ophthalmopathy." New England Journal of Medicine. (2010); 362.8 :726-774.
2. Eckstein, A K. Loesch, C. Glowacka, D. Schott, M. Mann, K. Esser, J. & Morgenthaler, N. G. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. British Journal of Ophthalmology. (2009); 93(8): 1052-1056.
3. Feliciello, A. Ciullo, I. Fenzi, G F. Bonavolonta, G. Porcellini, A., & Avvedimento, E. V. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. The Lancet, 1993;342(8867): 337-338.
4. Smith,T J. Hegedus ,L. "Graves' disease." The New England Journal of Medicine. 375.16 (2016): 1552-1565.

5. Tellez, M. Cooper, J. & Edmonds, C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. Clinical endocrinology . (1992); 36(3): 291-294.

Presentation ID / Sunum No= 81

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Acil Serviste Mıknatıs Kullanarak Cilt Altından Yabancı Cisim Çıkartmak: Magnas Yöntemi

Exp. Dr. Çağdaş Can[1], Exp. Dr. Aydın Sarıhan[2]

[1]Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi
[2]Manisa Şehir Hastanesi
**Corresponding author: Çağdaş Can*

Özet

Giriş: Yumuşak dokuya saplanmış yabancı cisimlerin hızlı bir biçimde çıkarılması gerekmektedir. Yabancı cismin doku içindeki kalış süresi ve saplandığı bölgedeki anatomik yapılarla ilişkisi olası zararların potansiyelini belirlemektedir (1). Ağrı, nörovasküler yaralanma, kötü yara iyileşmesi, fonksiyonel kayıp ve apse oluşumu yumuşak doku içinde kalmış yabancı cisimlerin neden olduğu erken ve geç dönem komplikasyonlardan birkaçıdır (2). Bu olgu sunumunda doku içine saplanmış metalik özellikteki yabancı cismin, Magnas (Şekil-1) adlı patenti alınmış tıbbi cihaz ile, cilt altından çıkarılması anlatıldı. Olgu: Bilinen hastalığı olmayan demir çelik fabrikasında çalışan 24 yaşındaki erkek hasta cilt altı dokuya saplanan yabancı cisim yakınmasıyla acil servise başvurdu. Pres makinasının içinden parçalanarak kopan metallik özellikteki cisim hastanın sol göğüs kafesi T12 ön kot lokalizasyonundaki bölgeye saplanmıştı. Vitalleri stabil olan hastanın genel durumu iyi idi. Nefes darlığı yakınması bulunmayan hastanın derin inspiryumda göğüs kafesinde batar tipte ağrısı vardı. Tetanoz profilaksisi yapılan, intravenöz antibiyoterapi uygulanan hastanın yara yeri bakısında yabancı cisim tespit edilemedi. Hasta direkt batın grafisine gönderildi. Direkt grafide yabancı cismin yeri tespit edilen hasta için ayırıcı tanı amaçlı kontrastsız toraks tomografisi istendi (Şekil-2) . Yabancı cismin komşu solid organlarla herhangi bir ilişkisi saptanmaz iken pnömotoraks veya hemotoraks bulgusu görülmedi. Yabancı cismin yeri Magnas adı verilen tıbbi cihaz ile tespit edildi. Lokal anestezik sonrası bistüri ile yapılan 3 mm genişlik ve 3 mm derinlikteki kesi sonrası metalik özellikteki yabancı cisim yara yerinden ayrılarak Magnas'a kendiliğinden yapıştı (Şekil-3). Yabancı cismin çıkarılma işlemi yaklaşık bir dakika içinde komplikasyonsuz tamamlandı (Video-1). Tartışma: Magnas adlı tıbbi cihazın kullanımıyla cilt altı bölgeye saplanmış metalik özellikteki cisimlerin yeri kolaylıkla tespit edilebilir. Bu cisimler hızlı, pratik ve bedel etkin biçimde çıkarılabilir (3). Magnas, anestezik madde ihtiyacını ve insizyon sayısını azaltarak skar dokusu oluşumunu sınırlamaktadır. Sonuç: Magnas adlı patenti alınmış minör cerrahi girişim cihazı yumuşak dokudan yabancı cisimleri çıkartmak için kullanılabilecek alternatifi olmayan güvenli bir tercih aracıdır.

Anahtar Kelimeler: Magnas, Yabancı Cisim, Mıknatıs, Cilt Altı

Giriş: Yumuşak dokuya saplanmış yabancı cisimlerin hızlı bir biçimde çıkarılması gerekmektedir. Yabancı cismin doku içindeki kalış süresi ve saplandığı bölgedeki anatomik yapılarla ilişkisi olası zararların potansiyelini belirlemektedir [(1)]. Ağrı, nörovasküler yaralanma, kötü yara iyileşmesi, fonksiyonel kayıp ve apse oluşumu yumuşak doku içinde kalmış yabancı cisimlerin neden olduğu erken ve geç dönem komplikasyonlardan birkaçıdır [(2)]. Bu olgu sunumunda doku içine saplanmış metalik özellikteki yabancı cismin, Magnas (Şekil-1) adlı patenti alınmış tıbbi cihaz ile, cilt altından çıkarılması anlatıldı.

Olgu: Bilinen hastalığı olmayan demir çelik fabrikasında çalışan 24 yaşındaki erkek hasta cilt altı dokuya saplanan yabancı cisim yakınmasıyla acil servise başvurdu. Pres makinasının içinden parçalanarak kopan metallik özellikteki cisim hastanın sol göğüs kafesi T12 ön kot lokalizasyonundaki bölgeye saplanmıştı. Vitalleri stabil olan hastanın genel durumu iyi idi. Nefes darlığı yakınması bulunmayan hastanın derin inspiryumda göğüs kafesinde batar tipte ağrısı vardı. Tetanoz profilaksisi yapılan, intravenöz antibiyoterapi uygulanan hastanın yara yeri bakısında yabancı cisim tespit edilemedi. Hasta direkt batın grafisine gönderildi. Direkt grafide yabancı cismin yeri tespit edilen hasta için ayırıcı tanı amaçlı kontrastsız toraks tomografisi istendi (Şekil-2) . Yabancı cismin komşu solid organlarla herhangi bir ilişkisi saptanmaz iken pnömotoraks veya hemotoraks bulgusu görülmedi. Yabancı cismin yeri Magnas adı verilen tıbbi cihaz ile tespit edildi. Lokal anestezik sonrası bistüri ile yapılan 3 mm genişlik ve 3 mm derinlikteki kesi sonrası metalik özellikteki yabancı cisim yara yerinden ayrılarak Magnas'a kendiliğinden yapıştı (Şekil-3). Yabancı cismin çıkarılma işlemi yaklaşık bir dakika içinde komplikasyonsuz tamamlandı (Video-1).

Tartışma: Magnas adlı tıbbi cihazın kullanımıyla cilt altı bölgeye saplanmış metalik özellikteki cisimlerin yeri kolaylıkla tespit edilebilir. Bu cisimler hızlı, pratik ve bedel etkin biçimde çıkarılabilir [(3)]. Magnas, anestezik madde ihtiyacını ve insizyon derinliği/genişliğini azaltarak skar dokusu oluşumunu sınırlamaktadır.

Acil servislere yumuşak dokuya saplanmış yabancı cisim yakınmasıyla başvuran hastalar sıklıkla ağrı, kanama ve doku bütünlüğünde bozulma gibi şikâyetler tanımlar. Yabancı cisimler metalik özellikte olabileceği gibi cam, taş, kum gibi farklı özelliklerdeki parçacıklar da olabilir. Tespit edilememiş veya gözden kaçmış cilt altı yabancı cisimler malpraktis davalarının %14'ünü oluşturmakta, bu davaların ise %5 cezai yaptırımla sonuçlanmaktadır.

Hastalar genellikle doku altındaki yabancı cismi hisseder ve klinisyeni yönlendirir. Ancak epileptik nöbet, istismar, yaralama veya kendine zarar verme gibi durumlar bu farkındalığı azaltabilir. Yara yeri temizlenmeli, kanama kontrolü sağlanmalı ve yara içi/çevresi gözlemi dikkatlice yapılmalıdır. Klinik şüphe halinde direkt grafi, ultrasonografi ve tomografi gibi ileri inceleme yöntemleriyle yabancı cisim yeri tespit edilmeye çalışılmalıdır. Bir kısmı cilt üstünde diğer kısmı cildin içinde olan cisimler, nörovasküler yapılarla ilişkileri yok ise, cerrahi ekipmanlar ile ek incelemeye gerek duyulmadan çıkarılabilir.

Yara yer incelemesinden önce lokal anestezikler ile yara çevresi uyuşturulmalı, işlem sırasında hastanın ve klinisyenin rahatça çalışabileceği alan hazırlanmalıdır. Bistüri ile yara kenarları genişletildikten sonra forseps yardımıyla yabancı cisim çıkarılmalıdır. Tetanoz profilaksisi unutulmamalı, hasta olası enfeksiyon bulguları açısından bilgilendirilmelidir. Küçük, derin lokalizasyonlu semptomsuz yabancı cisimler çıkarılmadan bırakılabilirken, sivri kenarlı cisimler (cam), deniz kabuğu, taş, kum gibi kontamine olduğu düşünülen yabancı cisimler ivedilikle çıkarılmalıdır. Antibiyoterapi rutin olarak önerilmemekte, derin yerleşimli olup çıkarılamayan veya kemik/eklem/tendon gibi yapılarla ilişkili yaralanmalarda başlanmalıdır. Ek hastalıkları olan, immünsüprese, senil hastalara ise profilaktik antibiyotik, yaranın durumundan bağımsız, başlanmalıdır.

Yabancı cisimler ultrasonografi yardımıyla çıkarılabilir. Bu tip hastalarda lineer hiperekoik görünümlü cilt altı yabancı cisim, çevresel hipoekoik hale ile çevrili görünüm verir.

Metalik özellikteki cilt altı yabancı cisimler mıknatıs ile çıkarılabilmektedir. Yara çevresinin temizlenmesinin ardından Magnas steril eldiven içerisine yerleştirilir. Yara çevresinde Magnas gezdirilirken, hastaya doku altında hareketlenme hissi sorulur. Bu hisse deri üstünde tümseklenme görüntüsü eşlik eder. Tümseklenmenin en yüksek olduğu yer işaretlenir. İşlem yapılacak bölgeye lokal anestezik uygulanır. Portegü/bistüri yardımıyla yara işaretlenmiş bölgeye doğru genişletilir. Magnas işaretlenmiş bölgeye yaklaştırılır ve magnetik çekim gücü yardımıyla yabancı cisim çıkarılmaya çalışılır. Magnas'ın çekim gücüyle hiçbir cerrahi müdahaleye gerek kalmadan kendiliğinden çıkan yabancı cisimler olabileceği gibi, özellikle, uzun süre doku altında kalmış metalik özellikteki yabancı cisimlerin çıkarılmasında zorluklar yaşanabilir [(4)].

Magnas'ın içindeki eklenti, kulak/nazal kavite içine kaçmış magnetik özellikteki cisimlerin çıkarılmasında da güvenle kullanılabilir. Bu eklenti nazogastrik sonda içine yerleştirilmiş mıknatıstan oluşmakta, Magnas'ın üst kısmından çevrilen kapak yardımıyla çıkarılmaktadır (Şekil-4).

Biomekanik cihazların hayatımıza girmesiyle teknolojik ilerlemelerden faydalanan insanın sağlık kalitesi de aynı oranda gelişime uğramıştır. Geçmişin imkânsızlıkları geleceğin medeniyet birikimleriyle baş döndürücü bir hızla insanlığın faydasına everilmektedir. Bu gelişim inorganik-organik birlikteliğinden oluşan insan prototipini oluşturacak, siborglaşma tanımını kapsayan biyolojik ve metalik kısımları aynı bedende var olan insanlar yakın gelecekte görülmeye başlanacaktır [(5)]. Bu bilgiler ışığında Magnas'ın metal özellikteki cisimleri saptama ve çıkarma özelliği ilerleyen zaman içinde kendine daha çok kullanım alanı bulacaktır.

Sonuç: Magnas adlı patenti alınmış minör cerrahi girişim cihazı yumuşak dokudan yabancı cisimleri çıkartmak için kullanılabilecek alternatifi olmayan güvenli bir tercih aracıdır.

Referanslar:

Dolderer JH, Kelly JL, Morrison WA, et al. Foreign-body retrieval using a rare earth magnet. Plast Reconstr Surg 2004;113:1869-70.

Veselco M, Trobec R. Intraoperative localization of retained metallic fragments in missile wounds. J Trauma 2000;49:1052.

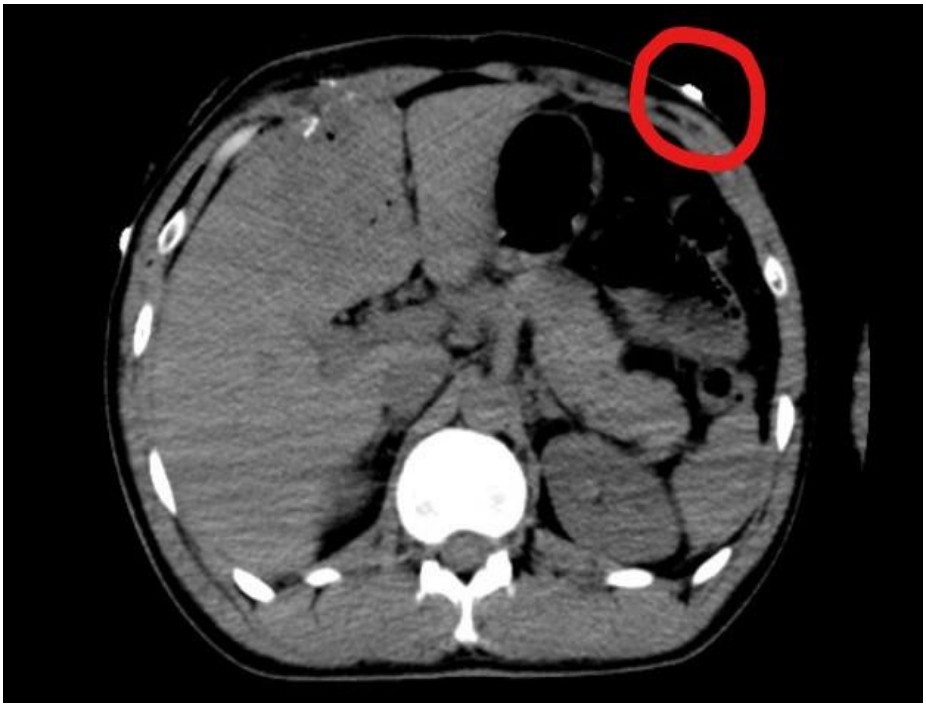
Sarıhan A, Can Ç. Soft tissue foreign body removal with magnet in ED settings. AJEM 2014;32:952.e3-952.e5

Møller, Sidsel, and Per Rasmussen. "Fjernelse af metalfremmedlegeme med magnet." Ugeskr Læger 177 (2015): V12140658.

Can Ç. (2020). Son Sayfaya Kadar Gerilim 0,5 (1. Bs.) İstanbul: Cinius Yayınları.

Şekil-1: Magnas adlı tıbbi cihaz

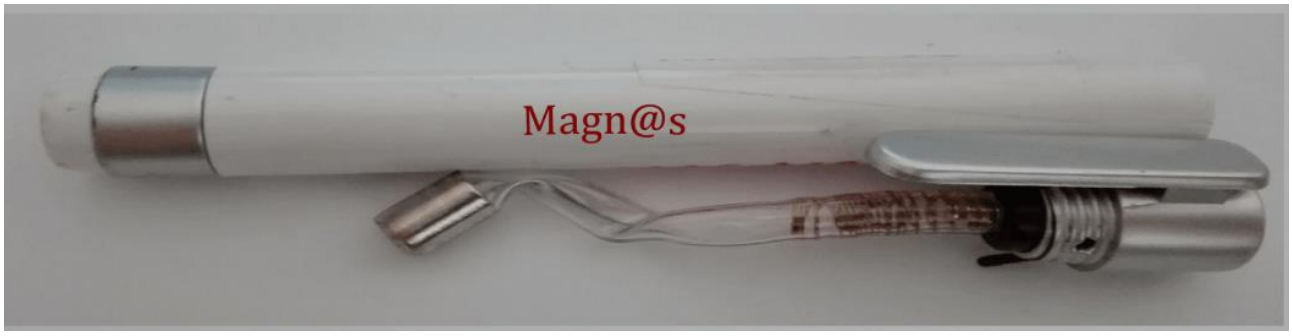
Şekil-2: Kontrastsız toraks tomografisinde metalik özellikteki yabancı cisim görülmekte



Şekil-3: Magnas ve yabancı cisim

Video-1: Magnas yöntemi

Şekil-4: Magnas'ın eklentisi



Presentation ID / Sunum No= 83

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000000250315161

Transkütanöz ve End-Tidal Karbondioksit Ölçümlerinin, Nöroşirürji Girişimleri Sırasındaki Farklı Pozisyonlarda Karşılaştırılması

Exp. Dr. Rümeysa Karaçuha Sürücü[1], Prof.Dr. Binnur Sarıhasan[2], Prof.Dr. İ. Serhat Kocamanoğlu[2], Prof.Dr. Sibel Barış[2], Prof.Dr. A. Haydar Şahinoğlu[3]

[1]SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
[3]Ankara Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
**Corresponding author: RÜMEYSA KARAÇUHA SÜRÜCÜ*

Özet

Çalışmanın amacı; nöroşirürji girişimleri sırasında $PaCO_2$ değerlendirmesinde kullanılan, invaziv, end-tidal ve transkütanöz karbondioksit ölçümlerinin doğruluğunu farklı pozisyonlarda ve pozisyon süresince karşılaştırmaktır. Nöroşirürji tarafından operasyon planlanan 116 hastada yapılan çalışmada, hastalar intraoperatif pozisyonlarına göre 4 gruba ayrıldı. Supin grupta baş yüksekliği 30º ye kadar olan 35 hasta, Pron grupta yüzükoyun opere edilen 32 hasta, Yarı-oturur grupta baş yüksekliği 30-60º olan 33 hasta, Oturur grupta baş yüksekliği 60º den fazla olan 16 hasta vardı. Entübasyonun 5. dakikasında hasta supin pozisyondayken, pozisyon verildikten sonraki 30, 90 ve 150. dakikalarda ve cerrahi sonunda hastanın pozisyonu düzeltildikten 5 dakika sonra ekstübe etmeden önce arteriyel karbondioksit ($PaCO_2$), transkütanöz karbondioksit ($TcCO_2$) ve end-tidal karbondioksit ($EtCO_2$) ölçümleri kaydedildi. Eş zamanlı $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ (Pa-$EtCO_2$) ile $PaCO_2$ ve $TcCO_2$ (Pa-$TcCO_2$) farkları hesaplandı. Bulgular değerlendirildiğinde, gruplar arasında demografik özellikler, anestezi, pozisyon ve cerrahi süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastalar hemodinamik olarak stabildi. $PaCO_2$, EtCO2, $TcCO_2$, Pa-$EtCO_2$ ve Pa-$TcCO_2$ çalışmaya aldığımız pozisyonlardan etkilenmedi. Eş zamanlı alınan 580 örnekte Pa-EtCO2 ±3 aralığında bulunan örnek sayısı 207 (%35.6) iken, Pa-$TcCO_2$ ±3 aralığında bulunan örnek sayısı 436 (%75.1) olarak bulundu. $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasındaki korelasyon (r=0.515-0.895 arasında), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasındaki korelasyondan (r=0.265-0.869 arasında) daha güçlü idi. Sonuç olarak; nöroanestezide supin, pron, yarı-oturur ve oturur pozisyonlardaki girişimler sırasında transkütanöz ve end-tidal karbondioksit monitörlerinin doğruluğunu karşılaştırdığımız çalışmamızda; transkütanöz karbondioksit monitörizasyonu end-tidal karbondioksit monitörizasyonundan daha doğru arteriyel karbondioksit basıncı tahminini sağladı.

Anahtar Kelimeler: End-Tidal Karbondioksit, Kan Gazları, Nöroşirürji, Pozisyon, Transkütanöz Karbondioksit

1.Giriş ve Amaç

Kraniyotomi yapılacak hastalarda standart monitörizasyon yöntemlerine ek olarak direkt arter kan basıncı

ölçümü mutlaka uygulanmalıdır. İndüksiyon, hiperventilasyon, entübasyon, pozisyon, cerrahi manüplasyon ve uyanma sırasındaki ani kan basıncı değişiklikleri, optimal beyin perfüzyonunu sağlamak için devamlı kan basıncı monitörizasyonunu gerektirir. Bunun yanısıra, $PaCO_2$'yi yakından izlemek ve düzenlemek için arter kan gazları ölçümü gereklidir. End-tidal CO_2 ölçümü tek başına solunumun düzenlenmesinde kesin belirleyici olamaz, arteriyel ve end-tidal CO_2 basınç farkı bilinmelidir [1,2]. Beyin cerrahisi girişimleri sırasında $PaCO_2$'nin intraoperatif kontrolünün büyük önemi vardır. Çünkü $PaCO_2$ birçok fizyolojik sistemin modülasyonunda rol oynar, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı etkiler [3,4]. Operasyon sırasındaki rutin monitörizasyon end-tidal CO_2 ölçümünü içerir. Yapılan klinik araştırmalar erişkinlerde nöroşirürji girişimleri esnasında end-tidal CO_2 monitörizasyonunun doğruluğunu sorgulamaktadır [4]. Beyin cerrahisi hastalarında intraoperatif hiperkapni vazodilatasyon yoluyla serebral kan volümünü arttırdığından ve derin hipokapni vazokonstrüksiyon yoluyla serebral iskemiye neden olabildiğinden $PaCO_2$ güvenilir biçimde izlenmelidir [2, 4-6]. Arteriyel kan gazlarının ölçümü invazivdir ve devamlı kayıt elde etmek zordur [7]. Araştırmacılar kan gazı konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde güvenilir, noninvaziv metodlara daha çok dikkat çekmektedirler [3]. Transkütanöz karbondioksit monitörizasyonu arteriyel karbondioksit basıncının devamlı noninvaziv tahmini için diğer bir alternatiftir. Fakat intraoperatif kullanımına dayalı sınırlı bilgi vardır [4, 8]. Transkütan sensörler gerçekte, eğer kalp debisi ve perfüzyon yeterli ise arteriyel değerlere yakın olarak kütanöz parsiyel basınçları ölçerler [9, 10].

Operasyon sırasında verilen pozisyon akciğer ventilasyon/perfüzyonunu, FRC'yi, kan basıncını önemli ölçüde etkiler. Frontal, temporal ve parieto-oksipital kraniyotomiler supin pozisyonunda gerçekleştirilir. Venöz dönüşün ve BOS drenajının sağlanması için hastanın başı 15-30º kaldırılmalıdır. Posterior fossa operasyonlarının çoğu modifiye lateral veya pron pozisyonda olsa da bazı cerrahlar oturur pozisyonu tercih edebilirler. Vertebrospinal cerrahilerin çoğu pron pozisyonda gerçekleştirilir [1]. Pron pozisyonda kalp debisi ve kan basıncı azalabilir. Ayrıca total akciğer kompliyansı azaldığından solunum işi artar. Oturur pozisyonda kalp debisi ve arteriyel kan basıncı düşerken kalp hızı, sistemik vasküler direnç ve solunum işi artar. Serebral kan akımı azalır. Oturur ve pron pozisyon hava embolisi riski taşır [11].

Bu çalışmanın amacı; nöroşirürji girişimleri sırasında $PaCO_2$ değerlendirmesinde kullanılan, invaziv, end-tidal ve transkütanöz karbondioksit ölçümlerinin doğruluğunu farklı pozisyonlarda ve pozisyon süresince karşılaştırmaktır.

2.Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul izni ve hasta onayı alındıktan sonra, Nöroşirürji tarafından operasyon planlanan, 18-70 yaş arasında, ASA (American Society of Anesthesiologist) I-III grubuna giren toplam 145 hasta alındı. Venöz hava embolisi gelişen 2 hasta, transkütanöz karbondioksit sensörünün antiseptik veya yıkama solüsyonu ile ıslanması nedeniyle kalibrasyonunun bozulduğu 6 hasta, hemodinamik olarak stabil olmayan 4 hasta ve pozisyon süresi 150 dakikayı veya anestezi süresi 180 dakikayı tamamlayamayan 17 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, vücut ağırlığı, boyu, cinsiyeti, anestezi, cerrahi ve intraoperatif pozisyon süreleri kaydedildi.

116 hasta intraoperatif pozisyonlarına göre 4 gruba ayrıldı:

1- Grup S (n:35): Supin pozisyonda opere edilen hastalar (baş yüksekliği 30'ye kadar olanlar)

2- Grup P (n:32): Pron pozisyonda opere edilen hastalar

3- Grup YO (n:33): Yarı-oturur pozisyonda opere edilen hastalar (baş yüksekliği 30-60º olanlar)

4- Grup O (n: 16): Oturur pozisyonda opere edilen hastalar (baş yüksekliği 60º den fazla olanlar)

Uygulanan cerrahi girişimin tipine göre hasta sayıları Tablo-I'de verilmiştir.

Tablo:I Uygulanan cerrahi girişimin tipi (hasta sayısı)

Gruplar	Supin(S)	Pron(P)	Yarıoturur(YO)	Oturur(O)
Kraniyotomi	31	10	33	15
Vertebrospinal cerrahi	-	22	-	1
Transsfenoidal girişim	4	-	-	-
Toplam	35	32	33	16

Ameliyat odasına alınan hastalara EKG, puls oksimetre ile periferik oksijen satürasyonu ve noninvaziv arter basıncı monitörizasyonları uygulandı. Transkütanöz karbondioksit monitörü (SenTec V-Sign Digital Monitor) kalibrasyondan sonra insizyonun ters tarafındaki kulak memesine takılıp dengeye ulaştıktan sonraki değeri kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu 2-3 mg/kg propofol, 0.2 mg/kg sisatrakuryum, 1 µg/kg fentanil, 1.5 mg/kg lidokain ile yapıldı. Kraniyotomi yapılacak hastalara ilaveten steroid ve diüretik uygulandı. Hastalara entübasyondan sonra kullanım kılavuzuna uygun şekilde kalibre edilmiş main-stream kapnograf (Siemens SC 7000) ile end-tidal karbondioksit ($EtCO_2$) ölçümü yapılarak entübasyon doğrulandı. Her iki akciğerin eşit havalandığı seviyede endotrakeal tüpün tespiti yapıldı. Hastalar Drager Sulla 808 V anestezi makinesi ile 8-10 ml/kg tidal volüm ve 9-12/dk solunum sayısı ile, arteriyel karbondioksit değerinin 30-35 mmHg arasında olmasını sağlayacak şekilde mekanik olarak ventile edildiler. Anestezi idamesi 50-200 µg/kg/dk propofol infüzyonu, 0.1-0.2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu, %30 O_2 ve %70 kuru hava karışımı ile sağlandı. Nöromüsküler blokaj train-of-four (TOF) ile monitörize edildi ve TOF cevabına göre kas gevşetici tekrarlandı.

Mekanik ventilasyon başlatıldıktan sonra kan gazı ve hemodinamik takip için invaziv arteriyel monitörizasyon yapıldı. Nazofarengeal veya orofarengeal ısı probu ile vücut ısısı takibi yapıldı. Santral venöz ve mesane kateterizasyonundan sonra hastalara pozisyon verildi.

Hastaların preoperatif olarak kalp atım hızı (KAH), sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB ve DKB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO_2), transkütanöz karbondioksit basıncı ($TcCO_2$) değerleri kaydedildi. Entübasyondan sonra 5. dakikada supin pozisyonda iken, pozisyon verildikten sonraki 30, 90, 150, dakikalarda KAH, SKB, DKB, OAB, SpO_2, $TcCO_2$, $EtCO_2$, vücut ısısı, eş zamanlı alınan arteriyel kan gazı analizindeki parsiyel CO_2 basıncı ($PaCO_2$), parsiyel O_2 basıncı (PaO_2), pH, bikarbonat konsantrasyonu (HCO_3^-) değerleri kaydedildi. (Arteriyel kan gazı değerleri AVL Compact-2 cihazı ile ölçüldü.)

Cilt kapatılırken propofol ve remifentanil infüzyonları durduruldu. Hastanın pozisyonu düzeltildikten 5 dakika sonra, spontan solunumu döndüğünde, ekstübe etmeden önce KAH, SKB, DKB, OAB, SpO_2, $TcCO_2$, $EtCO_2$, vücut ısısı, eş zamanlı arteriyel kan gazı analizindeki $PaCO_2$, PaO_2, pH, HCO_3^- değerleri kaydedildi. Orofarengeal aspirasyon ve kas gevşeticinin 0.03-0.05 mg/kg neostigmin ve 0.015- 0.025 mg/kg atropin ile antagonize edilmesinden sonra hastalar ekstübe edildiler. Yüz maskesi ile %100 O_2 solutuldu. Solunum derinliği ve sayısı yeterli olduğunda ve sözlü uyarana cevap verdiğinde ayılma odasına alındılar. Ayılma odasına alınan hastalara yüz maskesi ile O_2 verildi. EKG, puls oksimetre ve direkt arteriyel monitörizasyon uygulandı.

Eş zamanlı arteriyel ve transkütanöz CO_2 basıncı farkları ($Pa\text{-}TcCO_2$) ile arteriyel ve end-tidal CO_2 basıncı farkları ($Pa\text{-}EtCO_2$) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz; Hastaların demografik özellikleri için tanımlayıcı testler kullanıldı. Gruplar arası ASA karşılaştırması için nonparametrik Kruskal-Wallis testi, gruplar arası cinsiyet karşılaştırması için nonparametrik Ki-kare testi yapıldı. $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. Tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde varyans analizi kullanıldı. Anlamlı çıkan sonuçlarda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Paired-T testi yapıldı. $p<0.01$ değerleri anlamlı kabul edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi yapıldı. $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi. $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ve $EtCO_2$ arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson korelasyon yapıldı. (-) değer olumsuz (ters yönde), (+) değer olumlu (aynı yönde); r= 0.00-0.24 ise zayıf, r= 0.25-0.49 ise orta, r= 0.50-0.74 ise güçlü, r= 0.75-1.00 değerleri çok güçlü korelasyon; $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Tüm gruplarda hastaların; demografik özellikleri, anestezi, cerrahi ve pozisyon süreleri, preoperatif ve intraoperatif dönemdeki kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyon değerleri (SpO_2) (vital bulguları), transkütanöz ($TcCO_2$), end-tidal ($EtCO_2$) ve arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) değerleri, arter- transkütanöz CO_2, arter-end-tidal CO_2 farkları ve korelasyonları değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

3.1. Demografik Özellikler

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet ve ASA fizik durumları bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-II).

Tablo:II Demografik veriler (ortalama ± SD)

Gruplar	Grup S (n=35)	Grup P (n=32)	Grup YO (n=33)	Grup O (n=16)
Yaş (yıl)	51.4 ±11.9	47.4 ±14.7	51.2 ±12.5	41.0 ±17.2
Ağırlık (kg)	77.1 ±15.3	74.9 ±15.7	74.7 ±13.9	70.2 ±9.9
Boy (cm)	164.9 ±9.5	166.0 ±10.5	165.6 ±10.4	168.0 ±10.2
Cinsiyet K/E *	22/13	13/19	18/15	5/11
ASA I-II-III *	4/15/16	9/15/8	6/19/8	2/11/3

*: Hasta sayısı

3.2. Grupların Anestezi, Pozisyon ve Cerrahi süreleri

Grupların anestezi, pozisyon ve cerrahi süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo-III).

Tablo:III Grupların anestezi, pozisyon ve cerrahi süreleri (dk) (ortalama±SD)

Gruplar	Grup S (n=35)	Grup P (n=32)	Grup YO (n=33)	Grup O (n=16)
Anestezi süresi (dk)	228.4 ±48.4	232.4 ±44.0	241.9 ±62.0	274.8 ±85.8
Pozisyon süresi(dk)	201.9 ±50.3	202.6 ±39.0	215.7 ±60.9	239.0 ±77.7
Cerrahi süresi (dk)	184.6 ±49.6	186.5 ±39.9	200.7 ±60.7	217.2 ±70.1

3.3. Arteriyel Karbondioksit Basıncı ($PaCO_2$)

Grup içi karşılaştırmada Grup S'de pozisyonun 30 ve 90. dakikalarındaki değerler entübasyonun 5. dakikasına göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$); pozisyonun 150. dakikasındaki değerde entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş tespit edildi ($p>0.0l$). Grup P ve Grup YO'da pozisyonun 30, 90 ve 150. dakikalarındaki değerlerde entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu ($p<0.01$). Grup O'da pozisyonun 30. dakikasındaki değer, entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$); pozisyonun 90 ve 150. dakikalarındaki değerler, entübasyonun 5. dakikasındaki değerden istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde düşük bulundu ($p>0.0l$). Tüm gruplarda ekstübasyon öncesi $PaCO_2$'de diğer tüm zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.01$). Grup S, Grup YO ve Grup O'da pozisyon süresince 30, 90 ve 150. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.0l$); Grup P'de pozisyonun 150. dakikasındaki değer, pozisyonun 30. dakikasındakinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$).

Gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda $PaCO_2$'ları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-IV).

Tablo:lV Arteriyel karbondioksit basınçları ($PaCO_2$) (mmHg) (ortalama ± SD)

(mmHg)	Grup S (n=35)	Grup P (n=32)	Grup YO (n=33)	Grup O (n=16)
Entübasyon 5. dk	34.0 ±4.6	35.8 ± 5.3	33.1 ±3.1	35.2 ±2.9
Pozisyon 30. dk	*32.2 ±3.8	**30.8 ±3.3	***31.1 ±2.8	#31.5 ±3.6
Pozisyon 90. dk	*32.2 ±4.2	**31.5 ±3.0	***31.1 ±3.0	32.6 ±3.5
Pozisyon 150. dk	32.3 ±4.1	**32.3 ±3.2	***31.0 ±3.4	33.5 ±4.2
Ekstübasyon öncesi	*40.9 ±5.3	**41.0 ±6.3	***39.4 ±4.5	#40.6 ±3.9

*: $p<0.01$ (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

**: $p<0.01$ (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

***: $p<0.01$ (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

#: $p<0.01$ (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

3.4. End-tidal Karbondioksit Basıncı ($EtCO_2$)

Grup içi karşılaştırmada Grup S, Grup P ve Grup YO'da pozisyonun 30, 90 ve 150. dakikalarında $EtCO_2$'ları entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi ($p<0.0l$). Ekstübasyon öncesi değerde diğer tüm zamanlardan istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($p<0.01$). Pozisyon süresince 30, 90 ve 150. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı ($p>0.01$). Oturur grupta pozisyonun 30. dakikasındaki değer, entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterirken ($p<0.01$); pozisyonun 90 ve 150. dakikalarındaki değerler, entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş gösterdi ($p>0.01$). Ekstübasyon öncesi $EtCO_2$'nda diğer tüm zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.01$). Pozisyon süresince 30. 90 ve 150. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadı ($p>0.01$). Gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda $EtCO_2$'ları arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-V).

Tablo: V End-tidal karbondioksit basınçları ($EtCO_2$) (mmHg) (ortalama ± SD)

(mmHg)	Grup S (n=35)	Grup P (n=32)	Grup YO (n=33)	Grup O (n=16)
Entübasyon 5. dk	30.1 ±2.4	32.5 ±4.7	30.3 ±3.3	32.3 ±6.0
Pozisyon 30. dk	*27.3 ±2.7	**28.0 ±3.3	***28.2 ±2.3	#28.3 ±3.0
Pozisyon 90. dk	*26.9 ±3.0	**26.9 ±3.7	***27.7 ±2.2	28.9 ±4.2
Pozisyon 150. dk	*27.1 ±2.9	**28.1 ±4.2	***27.8 ±2.2	28.9 ±3.3
Ekstübasyon öncesi	*35.2 ±5.6	**36.7 ±6.8	***34.4 ±4.4	#36.1 ±3.9

*: $p<0.01$ (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

**: $p<0.01$ (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

***: p<0.01 (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

#: p<0.01 (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

3.5. Transkütanöz Karbondioksit Basıncı ($TcCO_2$)

Grup içi karşılaştırmada Grup S, Grup P ve Grup YO'da pozisyonun 30, 90 ve 150. dakikalarında preoperatif ve entübasyonun 5. dakikasına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi (p<0.0l). Ekstübasyon öncesi $TcCO_2$'nda diğer tüm zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (p<0.01). Pozisyon süresince 30, 90 ve 150. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı (p>0.01). Grup P'de pozisyonun 150. dakikasındaki değer, pozisyonun 30. dakikasından istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (p<0.01). Grup O'da preoperatif değer, pozisyonun 30 ve 150. dakikalarındaki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken (p<0.0l), pozisyonun 90. dakikasından istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde yüksek bulundu (p>0.0l). Pozisyonun 30, 90 ve 150. dakikalarındaki $TcCO_2$'larında entübasyonun 5. dakikasına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi (p<0.01). Ekstübasyon öncesi değer diğer tüm zamanlardan istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi (p<0.0l). Pozisyon süresince 30. 90 ve 150. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı (p>0.0l). Gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda transkütanöz karbondioksit basınçları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı (p>0.05) (Tablo-VI).

Tablo:VI Preoperatif ve intraoperatif transkütanöz karbondioksit basınçları ($TcCO_2$) (mmHg) (ortalama ± SD)

(mmHg)	Grup S (n=35)	Grup P (n=32)	Grup YO (n=33)	Grup O (n=16)
Preoperatif	35.3 ±3.9	35.4 ±4.1	34.5 ± 4.0	35.5 ±4.7
Entübasyon 5. dk	35.7 ±4.4	36.0 ±5.2	33.9 ±3.4	36.9 ±4.9
Pozisyon 30. dk	*32.1 ±3.8	**31.0 ±3.6	***31.1 ±3.1	#32.0 ±4.0
Pozisyon 90. dk	*32.0 ±4.3	**31.9 ±3.8	***31.4 ±2.8	33.3 ±3.6
Pozisyon 150. dk	*32.5 ±4.5	**32.5 ±4.0	***31.5 ±3.4	#32.8 ±4.6
Ekstübasyon öncesi	*40.6 ±5.4	**40.8 ±6.1	***38.7 ±4.5	#40.3 ±6.1

*: p<0.01 (preoperatif değere göre)

**: p<0.0l (preoperatif değere göre)

***: p<0.01 (preoperatif değere göre)

#: p<0.01 (preoperatif değere göre)

3.6. Arteriyel CO_2-End-tidal CO_2 Basıncı Farkları (Pa-$EtCO_2$)

Grup içi karşılaştırmada Grup S ve Grup O'da zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı (p>0.01). Grup P'de pozisyonun 150. dakikasında pozisyonun 30. dakikasına göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (p<0.0l). Grup YO'da ekstübasyon öncesindeki fark diğer tüm zamanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0.01). Gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda Pa-$EtCO_2$ arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo-VII).

Tablo:VII Arteriyel-end-tidal karbondioksit basınç farkları (Pa-$EtCO_2$) (mmHg) (ortalama ± SD)

(mmHg)	Grup S (n=35)	Grup P (n=32)	Grup YO (n=33)	Grup O (n=16)
Entübasyon 5. dk	4.9 ±2.9	4.3 ±3.8	3.5 ±2.2	4.9 ±3.3
Pozisyon 30. dk	5.2 ±3.6	3.5 ±2.8	3.4 ±2.1	3.5 ±1.9
Pozisyon 90. dk	5.6 ±3.9	4.8 ±3.4	4.0 ±2.0	4.5 ±1.5
Pozisyon 150. dk	5.6 ±3.3	**5.0 ±3.0	4.1 ±2.3	4.5 ±3.4
Ekstübasyon öncesi	6.0 ±3.8	4.7 ±2.8	*5.9 ±3.5	5.5 ±3.5

*: p<0.01 (entübasyonun 5. dakikasındaki değere göre)

**: p<0.01 (pozisyonun 30. dakikasındaki değere göre)

Eş zamanlı ölçülen $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ farklarının (Pa-$EtCO_2$) 580 örnekte 207'sinde (%35.6) ±3 aralığında olduğu tespit edildi. Pa-$EtCO_2$, Grup S'de 175 örneğin 56'sında (%32), Grup P'de 160 örneğin 64'ünde (%40), Grup YO'da 165 örneğin 58'inde (%35.1), Grup O'da 80 örneğin 29'unda (%36.2) ±3 aralığında idi (Tablo-IX) (Şekil 1).

116 hastada Pa-$EtCO_2$, entübasyonun 5. dakikasında 45'inde (%38.8), pozisyonun 30. dakikasında 56'sında (%48.3), pozisyonun 90. dakikasında 34'ünde (%29.3), pozisyonun 150. dakikasında 38'inde (%32.8), ekstübasyon öncesinde 34'ünde (%29.3) ±3 aralığında bulundu (Tablo-X) (Şekil 2).

3.7. Arteriyel CO_2- Transkütanöz CO_2 Basıncı Farkları (Pa-$TcCO_2$)

Grup içi karşılaştırmada zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı (p>0.0l). Gruplar arası karşılaştırmada tüm zamanlarda Pa-$TcCO_2$ arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo-VIII).

Tablo:VIII Arteriyel-transkütanöz karbondioksit basınç farkları (Pa-$TcCO_2$) (mmHg) (ortalama ± SD)

(mmHg)	Grup S (n=35)	Grup P (n=32)	Grup YO (n=33)	Grup O (n=16)
Entübasyon 5. dk	2.4 ±1.4	2.0 ±1.9	2.1 ±1.7	3.0 ±2.5
Pozisyon 30. dk	1.8 ±1.3	2.1 ±1.7	2.0 ±1.7	2.6 ±1.8
Pozisyon 90. dk	1.8 ±1.4	2.1 ±1.5	1.9 ±1.6	1.9 ±1.9
Pozisyon 150. dk	2.3 ±1.9	2.1 ±1.8	2.6 ±2.1	2.0 ±1.9
Ekstübasyon öncesi	2.6 ±1.7	2.4 ±2.1	2.8 ±2.2	3.2 ±3.6

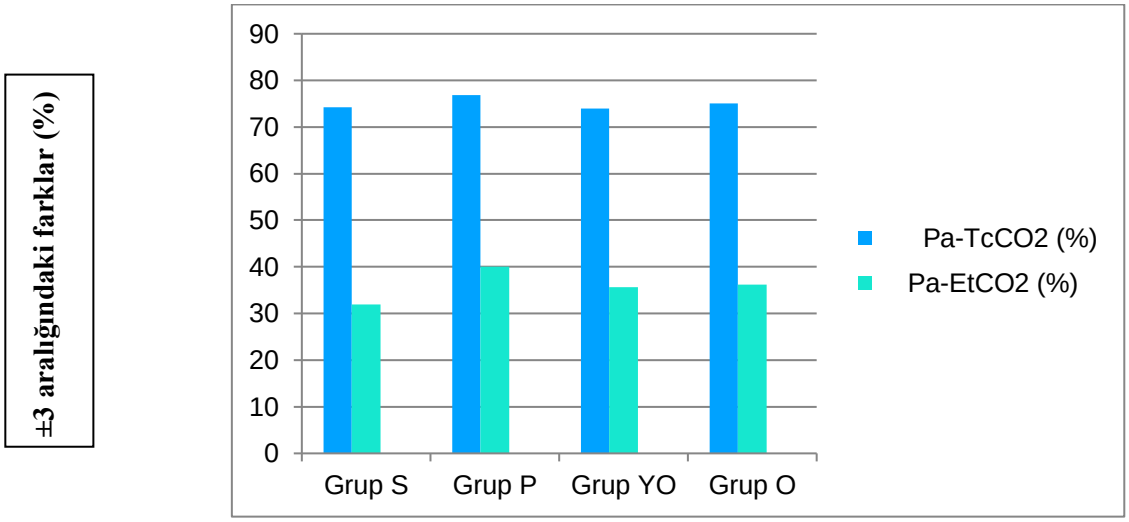
Eş zamanlı ölçülen $PaCO_2$ ve $TcCO_2$ farklarının (Pa-$TcCO_2$) 580 örnekte 436'sında (%75.1) ±3 aralığında olduğu tespit edildi. Pa-$TcCO_2$, Grup S de 175 örneğin 131'inde (%74.8), Grup P'de 160 örneğin 123'ünde (%76.8), Grup YO'da 165 örneğin 122'inde (%73.9), Grup O'da 80 örneğin 60'ında (%75) ±3 aralığında idi (Tablo-IX) (Şekil 1).

116 hastada Pa-$TcCO_2$, entübasyonun 5. dakikasında 87'sinde (%75), pozisyonun 30. dakikasında 87'sinde (%75), pozisyonun 90. dakikasında 90'ında (%77.6), pozisyonun 150. dakikasında 86'sında (%74.1),

ekstübasyon öncesinde 86'sında (%74.1) ±3 aralığında bulundu (Tablo-X) (Şekil 2).

Tablo:IX Gruplara göre ±3 aralığındaki Pa-$TcCO_2$ ve Pa-$EtCO_2$ yüzdeleri (%)

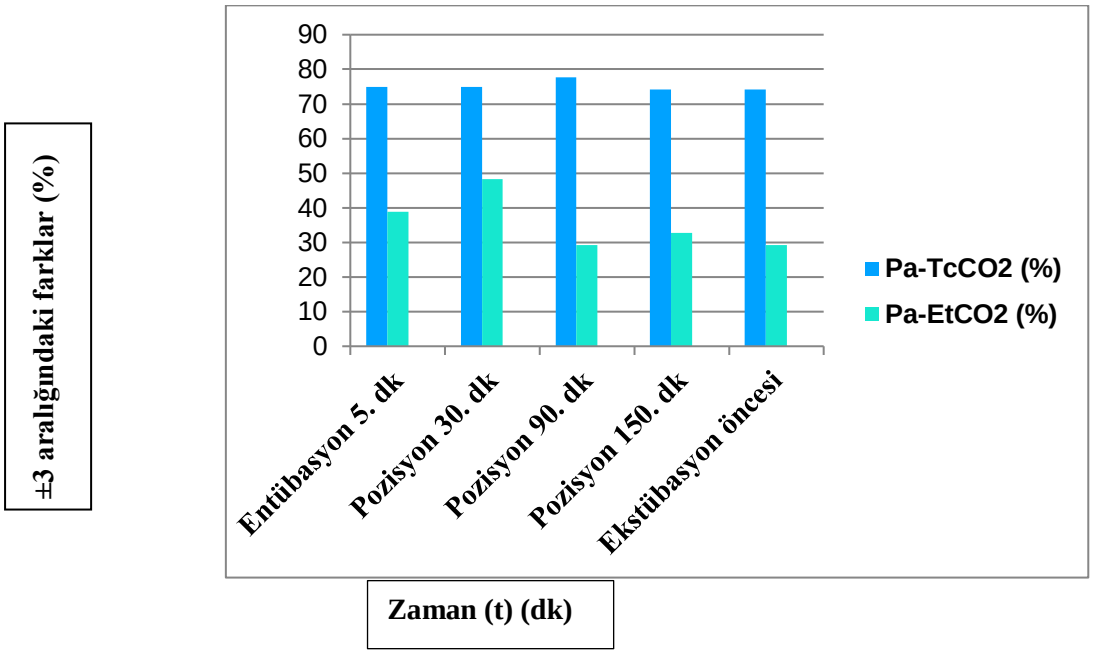
	Pa-$TcCO_2$ (%)	Pa-$EtCO_2$ (%)
Grup S	74.8	32.0
Grup P	76.8	40.0
Grup YO	73.9	35.1
Grup O	75.0	36.2



Şekil 1. Gruplara göre ±3 aralığındaki Pa-$TcCO_2$ ve Pa-$EtCO_2$ yüzdeleri (%)

Tablo:X Zamanlara göre ±3 aralığındaki Pa-$TcCO_2$ ve Pa-$EtCO_2$ yüzdeleri (%)

	Pa-$TcCO_2$ (%)	Pa-$EtCO_2$ (%)
Entübasyon 5. dk	75.0	38.8
Pozisyon 30. dk	75.0	48.3
Pozisyon 90. dk	77.6	29.3
Pozisyon 150. dk	74.1	32.8
Ekst Ekstübasyon öncesi	74.1	29.3



Şekil 2. Zamanlara göre ±3 aralığındaki Pa-$TcCO_2$ ve Pa-$EtCO_2$ yüzdeleri (%)

3.8. Arteriyel Karbondioksit Basıncının Transkütanöz Karbondioksit Basıncı ve End-tidal Karbondioksit Basıncı ile Korelasyonu

$PaCO_2$ ile $TcCO_2$ ve $EtCO_2$ arasındaki ilişkiyi saptamak için Pearson korelasyon yapıldı. (-) değer, iki parametrenin ters yönde değişimini, örneğin $PaCO_2$ artarken $TcCO_2$ veya $EtCO_2$'de azalma olduğunu (olumsuz); (+) değer, iki parametrenin aynı yönde değişimini, örneğin $PaCO_2$ artarken $TcCO_2$ veya $EtCO_2$'de de artış olduğunu (olumlu); r değeri bu korelasyonun derecesini (r= 0.00-0.24 ise zayıf, r= 0.25-0.49 ise orta, r= 0.50-0.74 ise güçlü, r= 0.75-1.00 değerleri çok güçlü korelasyon) gösterir.

Entübasyonun 5. dakikasında Grup S'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.895, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.465, p=0.005) bulundu. Grup P'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.846, p<0.00l), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.570, p=0.001) vardı. Grup YO'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.674, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.556, p=0.001) saptandı. Grup O'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.686, p=0.003), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.502, p=0.048) tespit edildi.

Pozisyonun 30. dakikasında Grup S'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.832, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon (r= 0.319, p=0.62) bulundu. Grup P'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.684, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.410, p=0.02) vardı. Grup YO'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.598, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.381. p=0.029) saptandı. Grup O'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.656, p=0.006), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.761, p=0.001) tespit edildi.

Pozisyonun 90. dakikasında Grup S'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.864, p<0.00l), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.349, p=0.004) bulundu. Grup P'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.734, p<0.00l), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.387, p=0.029) vardı. Grup YO'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.635, p<0.00l), $PaCO_2$

ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.375, p=0.032) saptandı. Grup O'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.716, p=0.002), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.704, p=0.002) tespit edildi.

Pozisyonun 150. dakikasında Grup S'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.767, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.388, p=0.021) bulundu. Grup P'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.729, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.445, p=0.011) vardı. Grup YO'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.515, p=0.002), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.358, p=0.041) saptandı. Grup O'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.811, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.615, p=0.011) tespit edildi.

Ekstübasyon öncesinde Grup S'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.831, p<0.00l), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.691, p<0.001) bulundu. Grup P'de $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.871, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, çok güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.869, p<0.001) vardı. Grup YO'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.697, p<0.001), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.432, p=0.012) saptandı. Grup O'da $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında olumlu, güçlü derecede, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (r= 0.606, p=0.013), $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında olumlu, orta derecede, istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon (r= 0.265, p=0.32) tespit edildi.

4.Tartışma

Anestezi sırasındaki pozisyon değişiklikleri arteriyel basınçta ve kardiyak outputta azalma ile hemodinamik değişikliklere neden olabilir. Örneğin, baş-yukarı veya oturur pozisyon kardiyak outputu azaltabilir [12-15].

Hardie ve ark. [16] sağlıklı yaşlılarda vücut pozisyonu değişikliğinin PaO_2 ve $PaCO_2$'ye etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 67-88 yaş arası 46 akciğeri sağlıklı yaşlıdan önce oturur pozisyonda, ardından supin pozisyonda radial arterden kan almışlardır. Ortalama oturur PaO_2 10.53 kPa, ortalama supin PaO_2 9.85 kPa, oturur ve supin PaO_2 arasındaki fark 0.68 kPa olarak bulmuşlar ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit etmişlerdir. $PaCO_2$ oturur pozisyonda 5.06 kPa iken supin pozisyonda 5.05 kPa olarak bulunmuş ve pozisyondaki değişikliklerden etkilenmemiştir. Dalrymple ve ark. [13]'nın yaptıkları çalışmada supin pozisyondan oturur pozisyona geçildiğinde PaO_2 istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış; fakat her hastada aynı dakika ve tidal volüm kullanıldığından $PaCO_2$'de değişiklik olmamıştır. Haure ve ark. [17] 'nın yaptıkları çalışmada pozisyondaki değişiklikten önce ve sonra ortalama PaO_2 ve $PaCO_2$'de değişiklik bulunmamış ve çalışma boyunca stabil kalmıştır. Çalışmamızda tüm gruplarda, pozisyon süresince $PaCO_2$ değerleri mekanik ventilasyon parametrelerine bağlı olarak azalma gösterirken, pozisyona bağlı bir fark bulunmadı. Tüm gruplarda ekstübasyondan önce spontan solunumun başlamasına bağlı asiste solunum etkisiyle $PaCO_2$ değerlerinde artış bulundu.

Kapnografi klinik anestezide temel bir monitördür. Kan örneklemesi olmaksızın $PaCO_2$'nin tahminini sağlar. Hipoventilasyon, özefagus entübasyonu, solunum devresi diskonneksiyonu ve pulmoner emboli gibi potansiyel olarak olumsuz hadiselerin saptanmasında da kullanışlıdır [18, 19]. Serebral hemodinamiklerin optimal yönetimi için $PaCO_2$'nin dar aralıklarda kontrolü gerektiğinden nöroşirürji girişimleri sırasında kapnografinin kullanımı önemlidir. Bununla birlikte kapnografinin doğruluğu ventilasyon/perfüzyon bozukluğu, kardiyovasküler instabilite ve hipotermiden etkilenebilir[18]. Pozisyona bağlı olarak Pa-$EtCO_2$ farkında oluşan değişiklikleri araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [2, 20]. Grenier ve ark. [2] nöroşirürjik girişimlerde farklı intraoperatif pozisyonlarda kapnografinin güvenilirliğini araştırmışlardır. 3 saatten uzun süren 104 hasta ile yapılan çalışmada hastalar supin, lateral, pron ve oturur pozisyonda olmalarına göre gruplandırılmışlardır. Anestezi indüksiyonundan sonra (T_0), pozisyondan sonra (T_1), takip eden her saat (T_2, T_3, T_4) ve girişim sonunda supin pozisyona döndükten sonra (T_5) $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve Pa-$EtCO_2$'yi ölçmüşlerdir. Pozisyon ve cerrahinin ortalama süreleri sırasıyla 4.1±1 ve 3.7±1.3 saat idi. Ortalama olarak $PaCO_2$'yi 33±5 mmHg, $EtCO_2$'yi 27±4 mmHg, Pa-$EtCO_2$'yi 6±4 mmHg olarak bulmuşlardır. Lateral grubun Pa-$EtCO_2$'sini diğer

gruplardan daha büyük (7±3 mmHg) bulmuşlardır. Bunun, $PaCO_2$ bütün gruplarda benzer olmasına rağmen lateral grupta ventilasyon/perfüzyon oranı değişikliği ve alveoler ölü boşlukta artışa bağlı düşük $EtCO_2$'den kaynaklandığını belirtmişlerdir. 4 grupta da korelasyon katsayıları iyi uyumlu bulunmamıştır (r= 0.46-0.62; p<0.001). Zaman içinde oluşan Pa-$EtCO_2$ değişikliğini belirlemek için T_1 ile T_o, T_2 ile T_1, T_3 ile T_2, T_4 ile T_3, T_5 ile T_4'ün karşılaştırıldığı çalışmada lateral ve pron gruplarda değişiklik bulunmazken, supin grupta T_0'da, oturur grupta T_5'te daha yüksek değerler bulunmuştur. Düşük korelasyon katsayıları elde edilmiştir (r=0.46-0.62 arasında idi). Bireysel değerlerin dağılımı, negatif Pa-$EtCO_2$ oluşumu, $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ varyasyonlarının zıt yönde olması, iki örnek arasında Pa-$EtCO_2$'de büyük değişiklikler ve süre arttıkça Pa-$EtCO_2$'nin sebat etmemesi nedeniyle $EtCO_2$'nin $PaCO_2$ yerini tutamayabileceği sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak 3 saatten uzun süren beyin cerrahisi girişimlerinde optimal ventilatör ayarı için arteriyel kan gazının düzenli analizleri ile kapnografi monitörizasyonunun birlikte uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Pansard ve ark.[20] lateral pozisyonda renal cerrahi uygulanan 35 hasta ile yaptıkları çalışmada indüksiyondan 10 dakika sonra (T_1), böbrek pozisyonunda lateral dekübite geçildikten sonra 5 (T_2), 25 (T_3), 45 (T_4), 65 (T_5)'inci dakikalarda, cilt kapatıldıktan sonra (T_6) ve supin pozisyona dönüldükten 5 dakika sonra (T_7) $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve Pa-$EtCO_2$'yi ölçmüşlerdir. Ortalama cerrahi süre 102±41 dakika idi. T_1'de Pa-$EtCO_2$ 4.8±3.9 mmHg iken böbrek pozisyonuna geçtikten ve hemodinamik stabiliteden sonra (T_2) anlamlı artış görmüşlerdir(7.9 ± 3.5 mmHg). Zamanla (T_5, T_6) bu fark daha da artmıştır. Bu durum artan alveoler ölü boşlukla meydana gelen ventilasyon/perfüzyon oranı değişikliği ile açıklanmıştır. $EtCO_2$'nin pozisyondan etkilenebileceği ve bu nedenle anestezi sırasında $PaCO_2$ tahmininde devamlı olamayabileceği sonucuna varmışlardır.

$PaCO_2$ genellikle $EtCO_2$'den fazla olmakla birlikte, $EtCO_2$ sıklıkla $PaCO_2$ tahmininde kullanılmaktadır. Kraniyotomiler sırasında düşük intrakraniyal basınç sağlanmasında hiperventilasyon kullanıldığından $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ arasındaki fark (Pa-$EtCO_2$) bilinmelidir[1, 21, 22, 23]. Sharma ve ark.[24] Pa-$EtCO_2$ farkının stabilitesini 15'i supin, 3'ü lateral, 3'ü pron pozisyonda elektif kraniyotomi uygulanan, 4 saatten uzun süren 21 hastada araştırmışlardır. Pa-$EtCO_2$ farkını ortalama 4.6±2.5 mmHg olarak bulduklarını, zamanla Pa-$EtCO_2$ farkında hiç değişiklik olmadığını, hiçbir zamanda negatif fark oluşmadığını ve hiç pozisyonel değişiklik gelişmediğini belirtmişlerdir. 4 saatten uzun süren nöroşirürjik girişimler sırasında $PaCO_2$ tahmininde $EtCO_2$'nin güvenilir bir yol gösterici olarak kullanılabileceğine karar verdikleri çalışmada pozisyonun üzerinde fazla durmamışlardır. Kerr ve ark.[25] Glaskow koma skoru ≤8 olan şiddetli kafa travmalı hastalarda eş zamanlı ölçülen $EtCO_2$ ve $PaCO_2$ değerlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma, solunumsal komplikasyonu veya spontan solunumu olmayan hastalarda $PaCO_2$ ile end-tidal CO_2 monitörizasyonunun iyi korele olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu monitörizasyona en fazla ihtiyaç gösteren hastalarda (örneğin; solunum yetmezlikli olan veya spontan soluyan ve ventilatörden baskın olan hastalar) klinik değerliliği kuşkulu bulunmuştur. Russell ve ark.[21] supin pozisyonda elektif kraniyotomi uygulanan 35 hasta ile yaptıkları çalışmada $PaCO_2$'yi 31.9±3.9 mmHg, $EtCO_2$'yi 24.7±3.8 mmHg, Pa-$EtCO_2$'yi 7.2±3 mmHg olarak bulmuşlardır. $PaCO_2$ ile $EtCO_2$ arasında anlamlı pozitif korelasyon (r= 0.632) ve Pa-$EtCO_2$ ile $PaCO_2$ arasında da pozitif korelasyon (r= 0.46) tespit etmişlerdir. Pa-$EtCO_2$ zamanla değişiklik göstermemiştir. Kraniyotomi uygulanan mekanik ventile nöroşirürjik hastalarda $EtCO_2$'nin, $PaCO_2$'nin istatistiksel olarak stabil tahminini sağlayamayabileceği; bu hastaların solunumsal asit-baz durumunun monitörizasyonu için kapnografinin arteriyel kan gazı ölçümleriyle birlikte kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır. Christensen ve ark. [26] hiperventile edilen nöroşirürji hastalarında end-tidal karbondioksit monitörizasyonunun doğruluğunu saptamak amacı ile kafa travmalı 19 hastada eş zamanlı $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ ölçümlerini karşılaştırmışlardır. $EtCO_2$ değerleri $PaCO_2$ ile orta derecede kabul edilebilir bir korelasyon göstermiştir. Bu hastalarda $EtCO_2$ değerlerindeki değişikliklerin $PaCO_2$ düzeylerindeki değişiklikleri doğrulukla yansıtmadığını belirtmişlerdir. Noninvaziv karbondioksit monitörizasyonundaki teknolojik ilerlemelerin geleneksel arteriyel kan gazı analizi maliyetinin anlamlı derecede azalmasına yol açabileceğini vurgulamışlardır. Russell ve ark. [27] 11 yetişkin nöro-yoğun bakım hastasında mekanik ventilasyon sırasında $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Pa-$EtCO_2$ farkını 6.9±4.4 mmHg olarak bulmuşlardır. $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ arasında anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir (r=0.72, p=0.001). Bununla birlikte hastaların bireysel analizinde $PaCO_2$ ve $EtCO_2$ arasındaki ilişki sadece 11 hastanın 7'sinde anlamlı korelasyona sahip bulunmuştur. $PaCO_2$'nin yön değişikliği ölçümlerin %31.9'unda $EtCO_2$ tarafından hatalı tahmin edilmiştir. $EtCO_2$ tüm nöro-yoğun bakım hastalarında $PaCO_2$'nin kararlı yansımasını sağlamamıştır. Mekanik ventilasyon uygulanan bu grup hastalarda solunumsal asit-baz dengesinin monitörizasyonunda arteriyel kan gazlarının ihmal edilemeyeceği sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda nöroşirürjide supin, pron, yarı oturur, oturur pozisyonlarda opere edilen hastalarda $PaCO_2$, $EtCO_2$, $TcCO_2$, Pa-$EtCO_2$, Pa-$TcCO_2$ değerleri entübasyondan sonra 5. dakikada, pozisyon verildikten sonra 30, 90, 150. dakikalarda ve supin pozisyona dönüldükten 5 dakika sonra ekstübasyon öncesi ölçüldü ve karşılaştırıldı. $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve $TcCO_2$'nin operasyonun 30. dakikasından sonra anlamlı olarak düşmesi

kontrollü ventilasyon parametrelerine bağlandı. Ekstübasyon öncesi değerlerin yükselmesi de hastanın spontan solunuma başlaması ile asiste solunumun bir süre devam ettiğini doğruladı. Her üç parametrenin de dört grup arasında farklı olmaması pozisyonların bu parametreleri değiştirmediğini düşündürdü. Pa-$EtCO_2$ farkının sadece Grup YO'da ekstübasyondan önce istatistiksel anlamlı bulunması klinik olarak anlamlı görülmedi. Ancak Pa-$EtCO_2$ farklarının ±3 değerler arasında olduğu örnek yüzdesinin Grup S'de % 32, Grup P'de % 40, Grup YO'da % 35.1, Grup O'da % 36.2 olması $EtCO_2$'nin $PaCO_2$ değerini her zaman doğru yansıtmadığını ve güvenilirliğinin az olduğunu düşündürdü.

Arteriyel ve end-tidal karbondioksit arasındaki korelasyonda önemli varyasyonların olması zamana göre farkın stabil kalmaması nöroşirürji prosedürleri sırasında end-tidal karbondioksit monitörizasyonunun işe yararlılığının sorgulanmasına neden olmuştur. Transkütanöz CO_2 cihazları $PaCO_2$'nin devamlı noninvaziv tahmini için diğer bir alternatiftir. Transkütanöz CO_2 monitörizasyonunun başarısı monitör ve hasta faktörlerinin her ikisi tarafından etkilenir. İnfant ve çocuklarda bu aletler doğru sonuçlar göstermesine rağmen erişkinlerde transkütanöz CO_2 monitörizasyonunun intraoperatif kullanımına dayalı sınırlı bilgi vardır [4, 28, 29]. Mc Bride ve ark.[4] 30 yetişkin kraniyotomi hastasından elde edilen 57 eş zamanlı örnekte $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve $TcCO_2$ değerlerini karşılaştırmışlardır. Bu hastalar adrenerjik agonist veya inotropik ajan almamaktadır. Pa-$EtCO_2$ farkını 6.1±5.6 mmHg ve Pa-TcCO2 farkını 3.7±2.9 mmHg olarak bulmuşlardır. Pa-$TcCO_2$ farkı 57 örneğin 47'sinde 5 mmHg veya daha az iken Pa-$EtCO_2$ farkı 57 örneğin 31'inde 5 mmHg veya daha az olarak bulunmuştur. Beyin cerrahisi prosedürü uygulanan genel anestezi alan yetişkin hastalarda transkütanöz CO_2 monitörizasyonunun end-tidal CO_2 monitörizasyonuna göre $PaCO_2$ değerlerinin daha kesin tahminini sağlayacağı sonucuna varmışlardır. Nakamura ve ark. [30] abdominal veya jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanan 30 yetişkin hastada $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve $TcCO_2$ değerlerini karşılaştırmışlardır. Operasyon sırasında $TcCO_2$ değerleri $PaCO_2$ ile yüksek derecede korelasyon(r=0.92) göstermiştir. $EtCO_2$ değerleri de $PaCO_2$ ile genellikle iyi korelasyon (r=0.85) göstermiştir. Pa-$EtCO_2$ farkı 3.9±2.7 mmHg iken Pa-$TcCO_2$ farkı 0.6±2.2 mmHg idi. Ayılma odasında $TcCO_2$ değerleri $PaCO_2$ ile hala yüksek oranda korele idi (r=0.91). Bu çalışma sonucunda, transkütanöz yöntemlerin laparoskopik cerrahinin perioperatif periyodu gibi karbondioksidin devamlı monitörizasyonunun istendiği durumlarda noninvaziv monitörizasyon için etkili bir yöntem sağladığını belirtmişlerdir. Mizushima ve ark. [31] yüksek frekanslı jet ventilasyon ile total intravenöz anestezi altında mikrolaringocerrahi uygulanan 15 hastada $PaCO_2$ ve $TcCO_2$ değerlerini karşılaştırmışlardır. $TcCO_2$ değerleri entübasyondan önce (r=0.97), yüksek frekanslı jet ventilasyon boyunca (r=0.96) ve anesteziden sonra (r=0.93) $PaCO_2$ ile yüksek derecede korelasyon göstermiştir. Yüksek frekanslı jet ventilasyon sırasında kapnografi değerleri geçersiz olduğundan mikrolaringocerrahinin perioperatif periyodlarındaki gibi karbondioksit düzeylerinin devamlı ve kesin kontrolünün istendiği durumlarda $PaCO_2$'nin noninvaziv monitörizasyonu için transkütanöz tekniklerin etkili bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Nosovitch ve ark. [32] 30 çocuk hastada cerrahi prosedürler boyunca transkütanöz ve end-tidal karbondioksit monitörizasyonunun intraoperatif kullanımının doğruluğunu karşılaştırmışlardır. Pa-$TcCO_2$ farkı -2.8±2.9 mmHg iken, Pa-$EtCO_2$ farkı -4.4±7.l mmHg idi. Pa-$TcCO_2$ farkı 64 örneğin 49'unda 3 mmHg veya daha az iken Pa- $EtCO_2$ farkı 64 ömeğin 37'sinde 3 mmHg veya daha az olarak bulunmuştur. Çoğu şartlarda $PaCO_2$'nin klinik olarak kabul edilebilir tahminini her iki noninvaziv karbondioksit monitörü sağlasa da trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun çocuklarda intraoperatif anestezik bakım boyunca $PaCO_2$'nin biraz daha doğru tahminini sağladığını bildirmişlerdir. Oshibuchi ve ark. [33] torasik anestezide uzun süre tek akciğer ventilasyonu gereken, torakotomi ile pnömonektomi uygulanan lateral dekübit pozisyondaki 26 hastada $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve $TcCO_2$ değerlerini karşılaştırmışlardır. Torasik anestezi boyunca karbondioksit düzeylerinin değerlendirilmesi için trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun doğru olduğuna karar vermişlerdir. Berkenbosch ve ark. [34] solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan 4 yaşından büyük çocuk hastalarda end-tidal ve trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun doğruluğunu karşılaştırmışlardır. Pa-$TcCO_2$ farkı -2.6±2 mmHg ve 82 ölçümün 76'sında 5 mmHg veya daha az olarak bulunmuştur. Pa- $EtCO_2$ farkı -6.4±6.3 mmHg ve 82 ömeğin 47'sinde 5 mmHg veya daha az idi. Trankütanöz karbondioksit monitörizasyonu geniş karbondioksit değerlerinde $PaCO_2$'nin doğru tahminini sağlamış ve solunum yetmezlikli büyük çocuklarda end-tidal karbondioksit monitorizasyonundan üstün bulunmuştur. Bu hasta grubunda trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun ventilasyonun monitörizasyonunda kullanışlı bir yardımcı olarak düşünülebileceği sonucuna varmışlardır. Phan ve ark. [35] 24 anestetize erişkin hastada $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve $TcCO_2$ değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında $TcCO_2$'nin $EtCO_2$'ye benzer doğrulukla $PaCO_2$ tahmininde kullanılabileceğine karar vermişlerdir. Reid ve ark. [36] üç farklı düzeyde dakika ventilasyonu (düşük, orta, yüksek) uygulanan, elektif cerrahiye alınan, 22 erişkin hastada $EtCO_2$ ve $TcCO_2$ ölçümlerini $PaCO_2$ ile karşılaştırmışlardır. $TcCO_2$ ile $PaCO_2$ yüksek derecede korelasyon (r= 0.92, p<0.00l), $EtCO_2$ ile $PaCO_2$ genellikle iyi korelasyon (r= 0.89. p<0.01) göstermiştir. Her üç dakika ventilasyonu düzeyinde de Pa- $EtCO_2$

farkı (7±3 mmHg) Pa-$TcCO_2$ farkından (2.3±2.4 mmHg) daha büyük bulunmuştur ($p<0.05$). Genel anestezi sırasındaki karbondioksit düzeylerinin monitörizasyonu için trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun doğru olduğu, yeni transkütan aletlerin karbondioksit düzeylerinin devamlı, tam kontrolünün arzu edildiği durumlarda noninvaziv monitörizasyon için etkili bir yöntem sağladığı sonucuna varmışlardır. Griffin ve ark. [8] gastrik bypass cerrahisi uygulanan şiddetli obeziteli 30 hastada (beden kitle indeksi≥40 kg/m^2) $PaCO_2$, $EtCO_2$ ve $TcCO_2$ değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında Pa-$TcCO_2$ 0.2±0.2 kPa (1.5±1.5 mmHg) iken Pa-$EtCO_2$ 0.7±0.4 kPa (5.3±3.0 mmHg) olarak bulmuşlardır. Trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun şiddetli obez hastalarda end-tidal karbondioksit monitorizasyonundan daha iyi $PaCO_2$ tahminini sağladığı sonucuna varmışlardır. Tobias [37] 15 hastada tek akciğer ventilasyonu sırasında trankütanöz ve end-tidal karbondioksit monitörizasyonunu karşılaştırmıştır. Hastalarda iki akciğer ventilasyonu sırasında Pa-$EtCO_2$ farkı 3.9±1.6 mmHg iken Pa-$TcCO_2$ farkı 2.5±0.8 mmHg olarak bulunmuştur. Tek akciğer ventilasyonu sırasında Pa-$EtCO_2$ farkı 5.8±2.3 mmHg'ya yükselirken Pa-$TcCO_2$ farkı 2.7±1.4 mmHg idi. İki akciğer ventilasyonu sırasında Pa-$EtCO_2$ ≤3 mmHg olan hasta sayısı 6 iken Pa-$TcCO_2$ ≤3 mmHg olan hasta sayısı 13 idi. Tek akciğer ventilasyonu sırasında Pa-$EtCO_2$ ≤3 mmHg olan hasta sayısı 2 iken Pa- $TcCO_2$≤3 mmHg olan hasta sayısı 13 idi. İki akciğer ventilasyonu sırasında Pa-$EtCO_2$≤5 mmHg olan hasta sayısı 13 iken Pa-$TcCO_2$≤5 mmHg olan hasta sayısı 15 idi. Tek akciğer ventilasyonu sırasında Pa-$EtCO_2$ ≤ 5 mmHg olan hasta sayısı 6 iken Pa-$TcCO_2$ ≤ 5 mmHg olan hasta sayısı 14 idi. Sonuç olarak tek akciğer ventilasyonu sırasında transkütanöz karbondioksit monitörizasyonunun end-tidal teknikten daha doğru $PaCO_2$ tahminini sağladığını belirtmiştir. Wilson ve ark. [38] konjenital kalp hastalığı olan 53 olguda transkütanöz ve end-tidal karbondioksit monitörizasyonlarını karşılaştırmışlardır. 32 hasta siyanotik, 21 hasta asiyanotik idi. $TcCO_2$-$PaCO_2$ farkını 2±1 mmHg, $EtCO_2$-$PaCO_2$ farkını 5±3 mmHg olarak bulmuşlardır. 53 hastanın 30'unda $TcCO_2$-$PaCO_2$ farkı ≤2 mmHg iken 53 hastanın hepsinde $TcCO_2$-$PaCO_2$ farkı ≤5 mmHg idi. 53 hastanın 9'unda $EtCO_2$-$PaCO_2$ farkı ≤2 mmHg iken 53 hastanın 30'unda $EtCO_2$- $PaCO_2$ farkını ≤5 mmHg olarak bulmuşlardır. $TcCO_2$-$PaCO_2$ farkında konjenital kalp hastalığı tipi veya yaşa bağlı hiçbir değişiklik kaydedilmemiştir. $EtCO_2$-$PaCO_2$ farkı, siyanotik kalp hastalığı olanlarda asiyanotiklere göre ve 1 yaş altındaki hastalarda 1 yaş üstündekilere göre daha büyük bulunmuştur (siyanotik olanlarda 7±3 mmHg, asiyanotik olanlarda 4±2 mmHg, 1 yaş altındakilerde 6±3 mmHg, 1 yaş üstündekilerde 4±2 mmHg). Konjenital kalp hastalıklı infant ve çocuklarda transkütanöz monitörizasyonun end-tidal karbondioksit monitörizasyonundan daha doğru $PaCO_2$ tahmini sağladığı sonucuna varmışlardır. Tobias ve ark. [28] solunum yetmezlikli, mekanik ventilasyon uygulanan infant ve küçük çocuklarda transkütanöz ve end-tidal karbondioksit monitörizasyonlarının doğruluğunu karşılaştırmışlardır. Çalışmaya alınan 25 hastada $EtCO_2$ ve $TcCO_2$ eş zamanlı olarak monitörize edilmiş ve arteriyel kan gazı analizi yapıldığında $PaCO_2$ ile karşılaştırılmıştır. $EtCO_2$-$PaCO_2$ farkı 6.8±5.1 mmHg iken $TcCO_2$-$PaCO_2$ farkı 2.3±1.3 mmHg olarak bulunmuştur. 100 örneğin 96'sında $TcCO_2$-$PaCO_2$ mutlak farkı≤ 4 mmHg iken, 100 örneğin 38'inde $EtCO_2$-$PaCO_2$ mutlak farkı ≤4 mmHg olarak saptanmıştır. Solunum yetmezlikli yenidoğan ve infantlarda transkütanöz karbondioksit monitörizasyonunun end-tidal karbondioksit monitörizasyonundan daha doğru $PaCO_2$ tahmini sağladığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda $TcCO_2$, entübasyonun 5. dakikasında 35.4±4.5 mmHg, pozisyonun 30. dakikasında 31.5±3.6 mmHg, 90. dakikasında 32.0±3.7 mmHg, 150. dakikasında 32.3±4.1 mmHg, ekstübasyon öncesinde 40.1 ±5.5 mmHg idi. Pa-$TcCO_2$ entübasyonun 5. dakikasında 2.3±1.8 mmHg, pozisyonun 30. dakikasında 2.0±1.6 mmHg, 90 dakikasında 1.9±1.5 mmHg, 150. dakikasında 2.3±1.9 mmHg, ekstübasyon öncesinde 2.7±2.3 mmHg idi. Zamanlar arasında ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Eş zamanlı değerlendirilen 580 örnekte Pa-$TcCO_2$≤3 mmHg olan örnek sayısı 436 iken Pa-$EtCO_2$≤3 mmHg olan örnek sayısı 207 idi. Pa-$TcCO_2$≤3 mmHg olan örnek sayısının yüzdesi zamanla değişiklik göstermezken, Pa-EtCO2≤3 mmHg olan örnek sayısının yüzdesi süre uzadıkça azaldı. $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında çoğunlukla güçlü veya çok güçlü derecede korelasyon saptandı (r=0.515-0.895). Trankütanöz karbondioksit monitörizasyonu end-tidal karbondioksit monitörizasyonuna göre $PaCO_2$'nin daha doğru tahminini sağladı ve beklendiği üzere pozisyona bağlı değişiklik oluşmadı.

Bizim çalışmamızda Pa-$TcCO_2$ farkında pozisyon verildikten sonra anlamlı değişiklik oluşmadı. $TcCO_2$, $PaCO_2$ ile korele olarak arttığından ekstübasyon öncesinde de Pa-$TcCO_2$ farkı anlamlı şekilde değişmedi. $TcCO_2$ solunum mekaniklerinden etkilenmeden $PaCO_2$'yi yansıttığından pozisyona bağlı bir fark oluşmadı. Pa-$TcCO_2$ farklarının ±3 değerler arasında olduğu örnek yüzdesinin Grup S'de % 74.8, Grup P'de % 76.8, Grup YO'da % 73.9, Grup O'da % 75 olması $TcCO_2$'nin $PaCO_2$ değerini $EtCO_2$'ye göre daha doğru yansıttığını ve güvenilirliğinin daha fazla olduğunu düşündürdü.

Trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun en büyük avantajı ventile edilmeyen hastalarda karbondioksidin sürekli ve güvenilir monitörizasyonunu sağlamasıdır. Arteriyel kan gazı analizi daha kesin sonuç vermesine rağmen invazivdir ve sürekli bilgi temin etmez. Trankütanöz karbondioksit monitörizasyonu ise personel bu tekniğe aşina ise sürekli monitörizasyon için daha yeterli olabilir[39]. Berkenbosch ve ark. [40]

şiddetli solunumsal yetmezlik nedeniyle yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon uygulanan 14 pediatrik hastada yaptıkları çalışmada $TcCO_2$'yi devamlı monitörize etmişler ve arteriyel kan gazı analizi yapıldığında $PaCO_2$ ile karşılaştırmışlardır. Pa- $TcCO_2$ mutlak farkı 2.8±1.9 mmHg olarak ve $PaCO_2$ ile $TcCO_2$ arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur (r= 0.96, p<0.00l). Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon sırasında $PaCO_2$'nin doğru tahmininde trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun doğru, devamlı ve noninvaziv monitörizasyon sağladığı sonucuna varmışlardır. Abraham ve ark. [41] 70 olguda egzersiz sırasında ventilasyon eşiğini değerlendirmek için trankütanöz karbondioksit ölçümlerini kullanmışlardır. Artan egzersizde ventilasyon eşiğinin değerlendirilmesi için çoğu olguda transkütanöz metodun geçerli olabileceğini önermişlerdir. Tekniğin potansiyel avantajlarının önemli olduğunu, maliyet ve teknik karmaşıklığın gaz analiz aparatlarından çok daha az olduğunu, sistemin ağırlık ve ebatlarının gelecekte ambulatuar saptamalara izin verebileceğini belirtmişlerdir. McLellan ve ark. [42] 9 sağlıklı gönüllüde $TcCO_2$ ile $PaCO_2$'yi karşılaştırmışlardır. Transkütanöz değerleri ölçülen arteriyel değerlerden 4 mmHg fazla bulmuşlardır (r=0.98). Transkütanöz ölçümlerin $PaCO_2$'yi doğru ve sürekli olarak yansıttığına karar vermişlerdir. Janssens ve ark. [43] hemodinamik olarak stabil ve intraarteriyel kateteri olan, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan 26 hastada yaptıkları çalışmada $TcCO_2$ ile $PaCO_2$ ölçümleri birbirine yakın olarak ilişkilendirilmiş ve 4 saatlik sürede mühim bir kayma olmamıştır. Trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun cevap zamanı 60 saniyeden az olarak bulunmuştur. Kocher ve ark. [44] Sentec dijital kulak sensörü, Masimo analog parmak sensörü, Nellcor analog parmak sensörü 6 yetişkin gönüllüde hipoksemi epizodları standardize edilmiş bir protokolde karşılaştırılmıştır. $TcCO_2$ ve $PaCO_2$ arasındaki farklılık klinik olarak önemsiz bulunmuştur. Kombine dijital SpO_2/ $TcCO_2$ kulak sensörlerinin hastanın oksijenasyonunun hızlı ve doğru monitörizasyonuna izin veren çok umut verici bir yöntem olduğu, kısa SpO_2 cevap zamanı sonuçlarının tıbben müdahale edecek kişiye uygun hareketi yapabilmesi için zaman kazandırdığı belirtilmiştir. Bernet-Buettiker ve ark. [45] çalışmalarında 60 yenidoğan hastada $TcCO_2$ ve SpO_2 değerlerini, 30 hastada arteriyel kan gazı ve 30 hastada kapiller kan gazı ile karşılaştırmışlardır. Kulağa uygulanan sensörle ölçülen $TcCO_2$ ve SpO_2'nin arteriyel değerlerin güvenilir tahminine izin verdiğini belirtmişlerdir. Yenidoğan hastanın monitöre sadece bir kablo ile bağlantılı olması, yenidoğanda daha az kafa hareketleri yüzünden hareket artefaktlarındaki azalma, göğüs radyografisi ve emzirme için çıkarılmasının gerekmemesi yöntemin potansiyel faydaları olarak gösterilmiştir. Eberhard ve ark. [46] kombine transkütanöz SpO_2/$TcCO_2$ sensörlerinin kulak memesinden ölçülen değerlerini yetişkin hasta ve gönüllülerde parmaktaki SpO_2 sensörleri ve kolun üzerine tutturulan $TcCO_2$ sensörleri ile karşılaştırmışlardır. Kulak memesi $TcCO_2$ ile $PaCO_2$ değerleri 35-70 mmHg aralığında iyi uyumlu bulunmuştur. Kulaktaki SpO_2 sensörünün parmak sensöründen 5-7 saniye daha hızlı, kulaktaki $TcCO_2$ değişimlerinin kol üstüne tutturulanlardan 9-48 saniye daha hızlı olduğu saptanmıştır. Uzun zaman boyunca kulak memesine uygulanan SpO_2 ve $TcCO_2$ ölçümlerinin daha doğru ve stabil sinyaller sağladığını belirtmişlerdir. Kick ve ark. [47] 35 yetişkin hastanın postoperatif ayılma odasındaki $TcCO_2$ ve $PaCO_2$ değerlerini karşılaştırdıklarında korelasyon katsayısını r=0.906 olarak elde etmişlerdir. $TcCO_2$, $PaCO_2$'den ortalama olarak 0.7 mmHg daha yüksek ölçülmüştür. $PaCO_2$'nin sürekli ve noninvaziv olarak belirlenmesi için $TcCO_2$ uygun görülmüştür. Greenspan ve ark. [48] hemodinamik olarak stabil 13 hastadan eş zamanlı olarak $TcCO_2$ ve $PaCO_2$ ölçümlerini elde etmişler ve karşılaştırmışlardır. Hemodinamik olarak stabil hastalarda $TcCO_2$ ölçümlerinin emniyetli ve doğru olduğu sonucuna varmışlardır. Drummond ve ark. [39] kraniyotomi sonrası spontan soluyan 64 hastada postoperatif dönemde 12 saat boyunca $TcCO_2$ ve $PaCO_2$'yi karşılaştırmışlardır. 39 hastada hiç hiperkarbi gelişmezken, 19 hastada hafif-orta, 6 hastada ciddi hiperkarbi gelişmiştir. Postoperatif hiperkarbi riski taşıyan hastalarda trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun yönetim kararlarında etkili ve faydalı bir teknik olduğu sonucuna varmışlardır. Rosner ve ark. [49] nokturnal asiste ventilasyonun monitörizasyonunda $TcCO_2$ ve TcO_2'nin doğruluk ve hassasiyetini değerlendirmek için 10 erişkin hastada iki analizör ile transkütanöz ölçümleri elde etmişler (Radiometer TINA TCM-3 ve Kontron MicroGas-7650) ve bunları arteriyel kan gazı ile karşılaştırmışlardır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda bir saatlik aralıklarla 6 kez arteriyel kan gazı ve transkütanöz kan gazı ölçümlerini toplamışlardır. Her iki aletle elde edilen verilerin benzer olduğunu ve 5 saat üzerinde test periyodunda anlamlı şekilde değişme olmadığını bildirmişlerdir. TcO_2 ölçümlerini PaO_2'nin altında, $TcCO_2$ ölçümlerini $PaCO_2$'nin üstünde bulmuşlardır. $TcCO_2$ ve TcO_2 ölçümlerinin kronik solunum yetmezlikli erişkin hastalarda nokturnal ventilasyonun monitörizasyonunda kan gazlarının güvenilir tahminini sağladığı sonucuna varmışlardır. Lang [50] şüpheli beyin ölümü olan 96 hastada apne testi sırasında trankütanöz karbondioksit monitörizasyonu uygulamıştır.

Transkütanöz ölçümlerin %70'inin $PaCO_2$ değerlerinin ±%10'u içinde olduğunu ve $TcCO_2$ ile $PaCO_2$ arasındaki uyumun iyi olduğunu bildirmiştir. Trankütanöz monitörizasyonun $PaCO_2$ artışının saptanması için gerekli kan gazı kontrolünün sayısını etkili bir şekilde azaltmaya yardım ettiği sonucuna varmıştır. Nelson ve ark. [51] ERCP sırasında trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun ilavesi ile sadece puls oksimetre veya yoğun klinik monitörizasyon ile olandan daha etkili bir şekilde şiddetli karbondioksit retansiyonunun önlendiğini belirttikleri çalışmalarında ERCP veya diğer gastrointestinal endoskopik girişimler uygulanan, derin sedasyon gereken hastalarda trankütanöz karbondioksit monitörizasyonunun kullanışlı olduğu sonucuna varmışlardır. Evans ve ark.[52] günübirlik fiberoptik bronkoskopi uygulanan 22 hastada periferik O_2 satürasyonu ile $TcCO_2$ ve TcO_2 değerlerini karşılaştırmışlardır. 22 olgunun 19'unda O_2 satürasyonundaki düşüşten çok daha hızlı bir şekilde $TcCO_2$ ve TcO_2'de değişiklikler oluşmuştur. Ortalama olarak $TcCO_2$ 67 saniye, TcO_2 120 saniye, SpO_2 174 saniyede değişmiştir. Bu monitörizasyon yöntemi ile fiberoptik bronkoskopi sırasında $TcCO_2$ düzeylerinin anlamlı şekilde artışıyla hipoventilasyonun kanıtlandığını ve puls oksimetre ile karşılaştırıldığında solunum depresyonunun daha erken gösterilmesini sağladığını bildirmişlerdir. McBride ve ark. [53] çocuk ve adölesanlarda diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında $TcCO_2$'yi monitörize etmişler ve serum bikarbonat değerleriyle karşılaştırmışlardır. 28 hastada yaptıkları çalışmada $TcCO_2$'nin serum bikarbonat düzeyiyle korele olduğunu ve diyabetik ketoasidozdaki çocuk ve adölesanların tedavisini takip etmek için kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Heuss ve ark. [54] kolonoskopi uygulanan 33 hastada kombine $SpO_2/TcCO_2$ ölçümü yapan sensörün sonuçlarıyla arteriyel kan gazı ölçümlerini karşılaştırmışlardır. 25 hastaya midazolam ve alfentanil ile sedasyon ve analjezi uygulanırken, 8 hastaya sedatif veya analjezik uygulanmamıştır. SpO_2 ve $TcCO_2$ değerleri ile arteriyel kan gazı analizi değerleri arasında mükemmel korelasyon (sırasıyla, r=0.96, r=0.93) saptamışlardır. Sedasyon uygulanan hastalarda SpO_2 % 97'nin üzerinde olduğu halde, hipoventilasyonu yansıtan $TcCO_2$ artışının ortalama 7.6±3.6 mmHg olduğunu belirtmişlerdir. Sedasyon uygulanmayanlarda $TcCO_2$ sadece 2.3±2.4 mmHg artmıştır. Kulağa uygulanan kombine $SpO_2/TcCO_2$ monitörizasyonunun sedasyon sırasında hasta güvenliğinin sağlanmasında yeni bir yaklaşım olduğu ve ventilasyonun zayıfladığı, istenmeyen derin sedasyona kaymanın önlenmesinde yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızın kısıtlılığı lateral pozisyonun bulunmamasıdır; çünkü nöroşirürji operasyonlarında bu pozisyon çok nadiren kullanılmaktadır.

5. Sonuç

Sonuç olarak; nöroanestezide supin, pron, yarı-oturur ve oturur pozisyonlardaki girişimler sırasında transkütanöz ve end-tidal karbondioksit monitörlerinin doğruluğunu karşılaştırdığımız çalışmamızda; transkütanöz karbondioksit monitörizasyonu end-tidal karbondioksit monitörizasyonundan daha doğru arteriyel karbondioksit basıncı tahminini sağladı. Süre uzadıkça $Pa\text{-}EtCO_2$ farkı artarken $Pa\text{-}TcCO_2$ farkında değişiklik tespit edilmedi.

6. Teşekkür

Prof. Dr. Hatice Türe'ye (Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı) çalışma sırasındaki katkı ve destekleri için teşekkür ederim.

7. Kaynaklar

1. Morgan G.E, Mikhail M.S, Murray M.J. Anesthesia for Neurosurgery. In: Clinical Anesthesiology, 3rd ed. McGraw-Hill, 2002; 567-582.

2. Grenier B, Verchere E, Mesli A, Dubreil M, Siao D, Vandendriessche M, Cales J, Maurette P. Capnography monitoring during neurosurgery: reliability in relation to various intraoperative positions. Anesth Analg 1999; 88: 43-48.

3. Dawson S, Cave C, Pavord I, Potter J.F. Transcutaneous monitoring of blood gases: is it comparable with arterialized earlobe sampling? Respiratory Medicine 1998;92: 584-587.

4. McBride DS Jr, Johnson JO, Tobias JD. Noninvasive carbon dioxide monitoring during neurosurgical procedures in adults: end-tidal versus transcutaneous techniques. South Med J. 2002; 95(89): 870-874.

5. Morgan G.E, Mikhail M.S, Murray M.J. Neurophysiology and Anesthesia. In: Clinical Anesthesiology, 3rd ed. McGraw-Hill, 2002; 552-566.

6. Kayhan Z. Bazı Özel Cerrahi Girişimlerde Anestezi: Nöroanestezi. Klinik Anestezi, İstanbul Logos Yayıncılık, 1997; 639-651.

7. Lagerkvist A.L, Sten G, Redfors S, Holmgren D. Repeated blood gas monitoring in healthy children and adolescents by the transcutaneous route. Pediatr Pulmonol. 2003 Apr; 35(4): 274-279.

8. Griffin J, Terry B.E, Burton R.K, Ray T.L, Keller BP, Landrum A.C, Johnson J.O, Tobias J.D. Comparison of end-tidal and transcutaneous measures of carbon dioxide during general anaesthesia in severely obese adults. Br J Anaesth 2003; 91(4): 498-501.

9. Morgan G.E, Mikhail M.S, Murray M.J. Patient Monitors. In: Clinical Anesthesiology, 3.d ed. McGraw-Hill, 2002; 86-126.

10. Kayhan Z. Bazı Özel Cerrahi Girişimlerde Anestezi: İzlem, Ölçüm, Kayıt ve Değerlendirme Yöntemleri. Klinik Anestezi, İstanbul Logos Yayıncılık, 1997; 31-55.

11. Morgan G.E, Mikhail M.S, Murray M.J. Anesthetic Complications. In: Clinical Anesthesiology, 3rd ed. McGraw-Hill, 2002; 889-911.

12. Yokoyama M, Ueda W, Hirakawa M. Haemodynamic effects of the lateral decubitus position and the kidney rest lateral decubitus position during anaesthesia. Br J Anaesth 2000; 84: 753-757.

13. Dalrymple D.G, MacGowan S.W, MacLeod G.F. Cardiorespiratory effects of the sitting position in neurosurgery. Br J Anaesth 1979; 51: 1079-1082

14. Albin M.S, Babinski M, Wolf S. Cardiovascular responses to the sitting position. Br J Anaesth 1980; 52: 961-962.

15. Coonan T.J, Hope C.E. Cardio-respiratory effects of change of body position. Can Anaesth Soc J 1983; 30: 424-438.

16. Hardie J.A, Morkve O, Ellingsen I. Effect of body position on arterial oxygen tension in the elderly. Respiration 2002; 69: 123-128.

17. Haure P, Cold G.E, Hansen T.M, Larsen J.R. The ICP- lowering effect of 10º reverse Trendelenburg position during craniotomy is stable during a 10- minute period. J Neurosurg Anesthesiol 2003; 15: 297-301.

18. Chan K.L, Chan M.T.V, Gin T. Mainstream vs. sidestream capnometry for prediction of arterial carbon dioxide tension during supine craniotomy. Anaesthesia 2003; 58: 149-155.

19. Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kuma Y. Capnometry and anaesthesia. Can J Anaesth 1992; 39: 617-632.

20. Pansard J.L, Cholley B, Devilliers C, Clergue F, Viars P. Variation in arterial to end-tidal CO_2 tension differences during anesthesia in the “kidney rest” lateral decubitus position. Anesth Analg 1992; 75: 506-510.

21. Russell G.B, Graybeal J.M. The arterial to end-tidal carbon dioxide difference in neurosurgical patients during craniotomy. Anesth Analg 1995; 81(4): 806- 810.

22. Artu A.A. Reduction of cerebral spinal fluid pressure by hypocapnia's changes in cerebral blood volume, cerebral spinal fluid volume and brain tissue water and electrolytes. J Cereb Blood Flow Metab 1987; 7: 471-479.

23. Michenfelder J.D, Granert G.A, Rehder K. Neuroanesthesia. Anesthesiology 1969; 30: 65-100.

24.Sharma S.K, McGuire G.P, Cruise C.J.E. Stability of the arterial to end-tidal carbon dioxide difference during anaesthesia for prolonged neurosurgical procedures. Can J Anaesth 1995; 42: 498-503.

25. Kerr M.E, Zempsky J, Sereika S. Relationship between arterial carbon dioxide and end-tidal carbon dioxide in mechanically ventilated adults with severe head trauma. Crit Care Med 1996; 24: 785-790.

26. Christensen M.A, Bloom J, Sutton K.R. Comparing arterial to end-tidal carbon dioxide values in hyperventilated neurosurgical patients. Am J Crit Care 1995; 4(2): 116-121.

27. Russell G.B, Graybeal J.M. End-tidal carbon dioxide as an indicator of arterial carbon dioxide in neurointensive care patients. J Neurosurg Anesthesiol 1992; 4 (4): 245-249.

28. Tobias J.D, Meyer DJ. Noninvasive monitoring of carbon dioxide during respiratory failure in toddlers and infants: end-tidal vs. transcutaneous carbon dioxide. Anesth Analg 1997; 85: 55-58.

29. Tobias J.D, Wilson W.R. Jr, Meyer D.J. Transcutaneous monitoring of carbon dioxide tension after

cardiothoracic surgery in infants and children. Anesth Analg. 1999; 88(3): 531-534.

30. Nakamura A, Kanai M, Mizushima A, Katashima S, Miura K, Kawauchi Y, Kamiyama Y. The accurary of transcutaneous carbon dioxide monitoring during laparoscopic surgery. Masui 2003; 52(8): 846-851.

31. Mizushima A, Nakamura A, Kawauchi Y, Miura K, Fujino S, Katashima S, Yamamoto M, Kamiyama Y. Transcutaneous carbon dioxide and oxygen measurement in patients undergoing microlaryngosurgery with high frequency jet ventilation. Masui 2002; 51(12): 1331-1335.

32. Nosovitch B.A, Johnson J.O, Tobias J.D. Noninvasive intraoperative monitoring of carbon dioxide in children: end-tidal versus transcutaneous techniques. Paediatric Anaesthesia 2002; 12(1): 48-52.

33. Oshibuchi M, Cho S, Hara T, Tomiyasu S, Makita T, Sumikawa K. A comparative evaluation of transcutaneous and end-tidal measurements of carbon dioxide in thoracic anesthesia. Anesth Analg 2003 Sep; 97(3): 776-779.

34. Berkenbosch J.W, Lam J, Burd R.S, Tobias J.D. Noninvasive monitoring of carbon dioxide during mechanical ventilation in older children: end tidal versus transcutaneous techniques. Anesth Analg 2001: 92(6): 1427-1431.

35. Phan C.Q, Tremper K.K, Lee S.F. Noninvasive monitoring of carbon dioxide: a comparison of the partial pressure of transcutaneous and end-tidal carbon dioxide with the partial pressure of arterial carbon dioxide. J Clin Monit 1987, 3 (3): 149-154.

36. Reid C.W, Martineau R.J, Miller D.R. A comparison of transcutaneous end- tidal and arterial measurements of carbon dioxide during general anaesthesia. Can J Anaesth 1992; 39 (1): 31 -36.

37. Tobias J.D. Noninvasive carbon dioxide monitoring during one-lung ventilation: end-tidal versus transcutaneous techniques. J. Cardiothorac Vasc Anesth. 2003; 17(3): 306-308.

38. Wilson J, Russo P, Russo J, Tobias J.D. Noninvasive monitoring of carbon dioxide in infants and children with congenital heart disease: end-tidal versus transcutaneous techniques. J Intensive Care Med 2005; 20 (5): 291-295.

39. Drummond KJ, Fearnside M.R, Chee A. Transcutaneous carbon dioxide measurement after craniotomy in spontaneously breathing patients. Neurosurgery 1997; 41(2): 361-367.

40. Berkenbosch J.W, Tobias J.D. Transcutaneous carbon dioxide monitoring during high-frequency oscillatory ventilation in infants and children. Crit Care Med. 2002; 30(5): 1024-1027.

41. Abraham P, Carter D, Bickert S, Desvaux B, Saumet JL. Transcutaneous carbon dioxide threshold during exercise. J. Sports Med Phys Fitness. 1999 Jun; 39(2): 93-100.

42. McLellan P.A, Goldstein R.S, Ramcharan V, Rebuck A.S. Transcutaneous carbon dioxide monitoring. Am Rev Respir Dis 1981; 124 (2): 199-201.

43. Janssens J.P, Howarth-Frey C, Chevrolet J.S, Abajo B, Rochat T. Transcutaneous PCO_2 to monitor noninvasive mechanical ventilation in adults: Assessment of a new transcutaneous PCO_2 device. Chest 1998; 113(3): 768- 773.

44. Kocher S, Rohling R, Tschupp A. Performance of a digital PCO_2/SpO_2 ear sensor. J Clin Monit Comput 2004; 18(2): 75-79.

45. Bernet-Buettiker V, Ugarte M.J, Frey B, Hug M.I, Baenziger O, Weiss M. Evaluation of a new combined transcutaneous measurement of PCO_2/pulse oximetry oxygen saturation ear sensor in newborn patients. Pediatrics 2005; 115(1): 64-68.

46. Eberhard P, Gisiger P.A, Gardaz J.P, Spahn D.R. Combining transcutaneous blood gas measurement and pulse oximetry. Anesth Analg 2002; 94(1 suppl): 76-80.

47. Kick O, Vandermeersch E, Mulier J.P, Vermaut J, Van Aken H. Monitoring patients in the anesthesia recovery room. Continuous transcutaneous O_2 and CO_2 measurements. Anaesthesist 1992; 41(6): 331-334.

48. Greenspan G.H, Block A.J, Haldeman L.W, Lindsey S, Martin C.S. Transcutaneous noninvasive monitoring of carbon dioxide tension. Chest 1981, 80(4): 442-446.

49. Rosner V, Hannhart B, Chabot F, Polu J.M. Validity of transcutaneous oxygen/ carbon dioxide pressure

measurement in the monitoring of mechanical ventilation in stable chronic respiratory failure. Eur Respir J. 1999; 13(5): 1044- 1047.

50. Lang CJ. Apnea testing guided by continuous transcutaneous monitoring of partial pressure of carbon dioxide. Crit Care Med. 1998; 26: 868-872.

51. Nelson D.B, Freeman M.L, Silvis S.E, Cass O.W, Yakshe P.N, Vennes J, Stahnke L.L, Herman M, Hodges J. A randomized, controlled trial of transcutaneous carbon dioxide monitoring during ERCP. Gastrointest Endosc 2000; 51(3): 288-295.

52. Evans EN, Ganeshalingam K, Ebden P. Changes in oxygen saturation and transcutaneous carbon dioxide and oxygen levels in patients undergoing fiberoptic broncoscopy. Respir Med. 1998; 92(5): 739-742.

53. McBride M.E, Berkenbosch J.W, Tobias J.D. Transcutaneous carbon dioxide monitoring during diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatr Anaesth 2004; 14: 167-171.

54. Heuss L.T, Chhajed P.N, Schnieper P, Hirt T, Beglinger C. Combined pulce oximetry/cutaneous carbon dioxide tension monitoring during colonoscopies: pilot study with a smart ear clip. Digestion 2004; 70: 152-158.

Presentation ID / Sunum No= 92

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Femoral Fıtıklar İçin Özgün Bir Yöntem: Lateral Fascia Transversalis Flebi ile Onarım

Op. Dr. Metin Berberoğlu[1]

[1] *VM MEDICALPARK Ankara Hastanesi*

Özet

Amaç: Bu çalışmadaki amaç laparoskopik cerrahinin altın standart olduğu günümüzde açık cerrahi uygulanması gerekliliği olan olgularda klasik femoral fıtık cerrahi metodlarının potansiyel sıkıntılarını giderecek özgün bir metodun teknik tanıtımı ile erken sonuçlarını tartışıp sunarak katkıda bulunmaktır. Materyal ve Metod: Femoral herni nedeni ile Ankara Numune Hastanesi 6.ncı Cerrahi kliniğine yatan hastalara 1986-1987 yılları arasında aşağıda teknik ayrıntıları anlatılan onarım modeli uygulanmıştır. Önerilen bu operasyon fascia transversalisin iç halkadan pubise kadar kesilmesi ile oluşturulan lateral flebin medial kenarının Cooper ligamentine dikilmesi ile femoral kanalın abdominal açıklığını kapatmaya yönelik farklı ve özgün bir yöntemdir. Bulgular: Önerilen Lateral Flep Onarımı 10 hastadaki 11 femoral fıtık için uygulanmıştır. Hastaların 3'ü erkek, 8'i kadındır. Erkek kadın oranı 1/2,33 'tür. Hastaların yaş ortalaması 34,9 dur. Bu ortalama kadınlar için 32,4 erkekler için ise 40,6 dır. En genç hasta 18 yaşında, en yaşlı hasta ise 54 yaşındadır. Olguların 6'sı sağ, 3'ü sol femoral herni nedeni ile ameliyat edildi. Bir hastada bilateral herni mevcuttu. Hastaların çoğu operasyon gününün akşamı mobilize olmuşlar ve ameliyat yerindeki ağrı yakınmalarının çok az olduğu izlenmiştir. Bu nedenle analjezik gereksinimi minimum olmuştur. Postoperatif dönemde hastalarda yara hematomu, enfeksiyon, erken nüks, seroma gibi herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Hastaların postoperatif ortalama yatış süresi 3 gündür. Hastalara 1. günden başlayarak herhangi bir pansuman gerekmemiş, dikişler 5. gün alınmıştır. Hastaların ilk yıl içindeki takiplerinde herhangi bir nükse rastlanılmamıştır. Sonuç: Femoral fıtık onarımı için önerilen lateral fascia flebi onarımı teknik olarak kolay, otojen greft kullanılan ve kısa sürede tamamlanan bir operasyondur. Postoperatif ağrı minimaldir ve erken mobilizasyon sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. Erken sonuçlara göre hiç nüks görülmemesi ilerisi için ümit vericidir. Tüm bu nedenlerden dolayı lateral flep onarımı tekniği laparoskopik girişimin tercih edilemeyeceği femoral fıtık olgularında uygulanabilirdir.

Anahtar Kelimeler: Femoral, Herni, Onarım.

Giriş

Femoral fıtıklar, gerek yüksek oranda boğulmaları, gerekse uygulanan cerrahi tedavilerin yüksek nükslere sahip olmaları ile dikkat çekicidir.[1-11]

19. yüzyılın ortalarına kadar henüz anestezi ve asepsi-antisepsi gelişmemiş olduğu için femoral fıtıklar ancak boğulma riski ile ameliyat ediliyor, elektif girişim yapılmıyordu.[11] 1846'da anestezinin, 1867'de de asepsinin bulunup yaygın olarak kullanıma girmesi ile birlikte çeşitli ameliyat yöntemleri uygulanmaya

başlandı.[2,5-17] Tüm çalışmalara rağmen açık femoral fıtık onarımlarında nüks %3-8 arasındadır ve problem çözüm bulmuş değildir. İnguinal yaklaşımlar içinde nüks olasılığı en az olan ameliyat modeli %3 ile McVay tarafından popülerize edilen Lothissen'in inguinal yaklaşımı görünmektedir.[7,11,18,19] Modern çağın yöntemi olan laparoskopik onarımın yapılamayacağı veya tercih edilemeyeceği olgularda uygulanmak üzere bu özgün ameliyat metodunu öneriyorum.

Gereç ve Yöntem

Femoral herni nedeni ile 1986-1987 yıllarında Ankara Numune Hastanesi 6.ncı Cerrahi Kliniği'ne yatan hastalara aşağıda teknik ayrıntıları anlatılan onarım modeli uygulanmıştır. Bu yolla ameliyat edilen 10 hastadan 9'u prospektif olarak incelemeye alınmıştır. Bu hastalarımıza uygulanan ameliyat modeli herhangi bir ameliyatın modifikasyonu değil, tamamen özgün bir tekniktir. Ameliyatların tamamı genel anestezi altında yapılmıştır.

Deri kıvrımlarına paralel, lateralde iç halkanın alt kenarından, medialde ise dış halkanın üstüne doğru bir kesi ile deri ve deri altı dokular geçilir (Şekil 1). İlk olarak inguinal ligamentin alt tarafında fıtık kesesi bulunur ve serbestleştirilir (Şekil 2).

Bu işlemin önce yapılmasındaki amaç; femoral fıtık ile karıştırılması olasılığı olan bir başka lezyonun varlığının saptanmasıdır. Böylece gereksiz yere inguinal kanal açılmış olunmaz. Daha sonra m.obliquus externus aponevrozu lifler doğrultusunda kesilerek açılır ve dış halka bozulur. Bu yolla ulaşılan inguinal kanal içindeki funiculus spermaticus, (kadınlarda ise ligamentum rotundum) serbestleştirilir. Böylece; Hasselbach alanı açılmış olur. M.cremaster iç halka düzeyinde kesilir ve indirekt bir herninin var olup olmadığı da aranmış olur. Fascia transversalis iç halkadan pubise kadar tam ortasından keserek açılır (Şekil 3).

Fascia transversalisin medial yaprağı, transversus arkusu görülene kadar periton ile arasındaki yapışıklıklar disseke edilir. Dışta ise fascia transversalisin lateral yaprağı Cooper ligamentinin 1-2 cm altına kadar disseke edilir. Burada aberrant obturator artere dikkat edilmelidir. Böylece femoral herni kesesinin boynuna ve femoral kanala ulaşılır (Şekil 4).

Daha önce femoral üçgen içinde serbestleştirilmiş olan femoral fıtık kesesi bu kez v. iliaca eksterna yanındaki yapışıklıklardan kurtarılarak karın içine çekilir. Bu başarılamazsa bu kez Gimbernat ligamanı femoral halkadan pubise doğru kesilir ve Poupart ligamanı küçük bir Farabeuf ekartörle yukarı çekilerek kanal genişletilmeye ve kesenin abdomen içine doğru çekilmesi sağlanır.

Poupart ligamanının kesilmesi hiçbir zaman gerekmez ve kesinlikle başvurulmaması gereken bir işlemdir. Gimbernat ligamanı abdominal yüzden kesilmeli ve aberrant obturator artere ve vena comunicantes'e dikkat edilmelidir. Bu aşamada kese açılır, içindeki organların vitalitesi gözlenir, sonra kese eksize edilir ve periton bağlanmaz. Onarım için ilk önce medial fascia flebi ve periton üzerine bir Langenbeck ekartörü konularak v.iliaca eksterna ve Cooper ligamentinin rahatlıkla görülmesi sağlanır. Onarımda fascia transversalisin lateral flebi, lacuner ligament ve v. iliaca externa üzerine yatırılır (Şekil 5).

Onarım materyali olarak '0' numara atravmatik Vicryl kullanılır. İlk dikiş pubis üzerinde periosteum ve Cooper' den geçirilir ve bağlanır.

Dikişin serbest ucuna bir işaret pensi konulur. Daha sonra fascia transversalisin lateral flebi femoral kanalın onarımı için aşağıya Cooper ligamenti ve v.iliaca eksterna üzerine devrilerek yatırılır. Dikiş, kilitli ve devamlı olarak lateral flebin serbest kenarı ile Cooper ligamenti arasında konulur. Burada peritonun mediale itilmesi kolaydır ve fascia transversalisin lateral kenarı Cooper ligamentine çok rahat bir şekilde dikilmektedir. Vena iliaca eksterna'nın Cooper ligamentinin üzerinden geçtiği yere gelindiğinde ven biraz geri doğru itilerek Cooper ligamentinden son bir dikiş alınır. Sonra aynı dikiş gene devamlı olarak bu kez lateral flep ile vena iliaca eksternanın adventisyası üzerine dikilir. Yukarıda Thomson ligamentine ulaşıldığında femoral kanal ve femoral halkadaki defekt onarılmış olunur (Şekil 6).

Sonra aynı devamlı ve kilitli dikişle bu kez, medialde kalan fascia flebinin serbest ucu ile Thomson ligamenti arasına onarım yapılır.

Bu dikişler iç halkayı ve inguinal kanalın arka duvarını yeniden oluşturacaktır. Ancak Poupart ile Thomson ligamentleri arası birleşme zayıf olduğu için buraya konan son sütürler hem Thomson ligamentini tümden içine almalı, hem de Poupart ligamentinin alt 1/3 liflerini içermelidir (Şekil 7).

Böylece; pubis önüne gelinir ve işaret pensinin tuttuğu serbest uç ile sonlandırıcı bağlama yapılır. Kordon (veya kadınlarda ligamentum rotundum), fascia üzerine yatırılır ve m.obliquus eksternus aponevrozu devamlı

'0' numara atravmatik Vicryl ile kapatılır. Deri altı tek tek emilebilir dikişler konarak onarılır. Deri ise `000' atravmatik ipeklerle dikilir.

Bulgular

Lateral Flep Onarımı 10 hastadaki 11 femoral fıtık için uygulanmıştır. Hastaların 3'ü erkek, 8'i kadındır. Erkek kadın oranı 1/2,33 'tür. Hastaların yaş ortalaması 34,9 dur. Bu ortalama, kadınlar için 32,4 erkekler için ise 40,6 dır. En genç hasta 18 yaşında, en yaşlı hasta ise 54 yaşındadır.

Olguların 6'sı sağ, 3'ü sol femoral herni nedeni ile ameliyat edildi. Bir hastada bilateral femoral herni mevcuttu. Sağ femoral hernisi olan altı hastadan birinde aynı zamanda direkt herni de vardı. Sol femoral hernisi olan 3 hastadan birinde daha önce yapılmış bilateral fıtık onarımı söz konusu idi. Femoral fıtıklı hastaların sol-sağ oranı bire ikidir. Femoral kanaldan çıkan kitlenin dağılımı şöyledir: 4 hastada fıtık kesesi içinde omentum, 1 hastada fıtık kesesi içinde strangule ileum ansı (rezeksiyon yapılmıştır), 4 hastada ise femoral kanal içinde preperitoneal yağ dokusu görülmüştür. Hastaların çoğu operasyon gününün akşamında ayağa hemen kalkmışlar ve ameliyat yerindeki ağrıdan şikayetleri çok az olmuştur. Bu nedenle analjezik gereksinimi oldukça az olmuştur (Tablo 1).

Postoperatif dönemde hastalarda yara hematomu, enfeksiyon, erken nüks, seroma gibi herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Ancak Acil Cerrahi Kliniği'nde ameliyat edilen bir hasta, postoperatif 5. günde kardiyopulmoner arrest nedeni ile exitus olmuştur. Bu hastanın nüks yönünden izlenmesi olanaksız olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Strangulasyon gösteren tek hasta budur. Bu neden ile serideki strangule hasta sayısı azdır. Erken dönemde mobilize edilen hastalar, aynı zamanda da erken dönemde taburcu edilmişlerdir. Hastaların postoperatif ortalama yatış süresi 3 gündür. Hastalara 1.inci günden başlayarak herhangi bir pansuman gerekmemiş, dikişler 5.gün alınmıştır. Hastaların ilk yıl içindeki takiplerinde herhangi bir nükse rastlanılmamıştır.

Tartışma

Cerrahi hastalıkların büyük bir bölümü olan fıtıklar, anestezi ve antisepsinin gelişmesi ile mortalite ve morbidite yönünden pek sorun çıkarmamalarına karşın nüks problemi ile varlıklarını cerrahlara sürekli duyurmakta ve fıtık üzerine genel uğraşı ise nüksü azaltma yönünde olmaktadır.

Ancak, erken mobilizasyonun öneminin anlaşılması ile hastaların erkenden taburcu edilmeye başlanması, hastanın ameliyattan sonra bir an önce normal hayatına dönmesi için cerrahlardaki eski alışkanlıkların değişmesine yol açmıştır. Bu şekilde hastaların erken taburcu edilmesi; ayrıca iş gücü kaybının çok az olmasını, hastanedeki hasta sirkülasyonunun hızlanması ile daha verimli klinik işletimini sağlamaktadır. Postoperatif ağrıların çok az olması da hastaların erken taburcu edilmesini ve hasta konforunu sağlayıcı bir başka faktördür.[20,21]

Öyleyse ne yapmalı da hastalar hem postoperatif dönemde minimal ağrı duysunlar, hem de nüks olasılığı çok düşük düzeyde olsun? İşte bu sorunun yanıtı operasyon tipinde ve kullanılan cerrahi teknikte saklıdır.

Yukarıdaki düşünceler, daha önce uygulanmış ve halen uygulanmakta olan ameliyat modellerinden farklı bir operasyon modeli arayışını zorunlu kılmıştır. Bu fikir gelişiminin sonrasında ise yukarıda anlatılan operasyon modeli ortaya çıkmıştır. Buradaki ana amaç hastaların rahatını sağlamak, fizyolojiye daha uygun modeli bulmak ve nüks oranını düşürmektir.

Subinguinal yaklaşım birçok sakıncalar içermesi nedeni ile eskiden beri fazla taraftar bulamamış bir girişimdir. Bu sakıncalar kısaca şöyle özetlenebilir: Öncelikle fıtık kesesinin yeterli disseksiyon ve eksizyonu yapılamamaktadır. Bu arada inguinal kanal kontrol edilemez ve olası bir inguinal herni saptanamamış olur. Strangülasyon veya inkarserasyon varsa redüksiyon zor olabilir. Bu durumda Gimbernat'ın kesilmesi, aberant obturator arterin yaralanması olasılığı nedeni ile tehlikeli olacaktır. Böylece hiç istenmese de Poupart ligamenti kesilmek zorunda kalınacaktır. Buna karşın inguinal yaklaşımda zorda kalındığında Gimbernat ligamentinin rahatlıkla ve tehlikesizce kesilmesi söz konusudur.[19]

Strangule femoral hernilerde rezeksiyon ve anastomoz, subinguinal metoda oranla inguinal yolla yapılan ameliyatlarda kuşkusuz çok daha rahat olarak gerçekleştirilebilecektir. Preperitoneal yaklaşım ise çarpıcı oranlardaki düşük nüks yüzdelerine karşın bazı teknik zorluklar nedeni ile pek fazla uygulama alanı bulamamıştır. Femoral fıtık kesesinin aşağıdan sağlıklı disseksiyonu yeterli değildir. Ancak kesenin abdominal taraftan çekilerek karın tarafına alınması gerçekleştirilebilmektedir. Onarım için konulacak destek dikişler rektus kılıfı içinden konulmaya Çalışılacak, teknik olarak cerrah zorlanacaktır. Gene yandaş olarak bir inguinal herninin varlığında onarım yeterli yapılamayacaktır.[17]

İç halka ise onarılırken düzlemi değişeceği için Shutter mekanizma bozulacaktır. Bu ise inguinal anatominin oldukça değişmesi demektir.

İnguinal kanalın arka duvarı ve femoral halka inguinal girişimle yeteri kadar gözlenebilmekte, cerrah tehlikelere karşı yeterli derecede korunmalı çalışabilmektedir. Bu nedenle preperitoneal yaklaşımın inguinal yaklaşıma pek bir üstünlüğü yoktur. Çeşitli serilerde preperitoneal yaklaşım ile McVay onarımının nüks yüzdeleri de çok farklı değildir.[11]

Sonuç olarak bu noktada; en akılcı yaklaşım McVay'in popülerize ettiği Lothissen'in Cooper Ligamenti Onarımı gibi görünmektedir.[7,18]

Literatürde McVay onarımı olarak geçen ameliyat modeli ile Lateral Fleb onarımı karşılaştırıldığında ortaya çıkan durum tabloda özetlenmiştir (Tablo 2). Femoral yaklaşım ile Lateral Fascia Flebi onarımı karşılaştırıldığında ortaya çıkan durum tabloda gösterilmiştir (Tablo 3). Yüksek, yani preperitoneal yaklaşım ile Lateral Flep onarımının karşılaştırıldığında ise durum 4 numaralı tablodadır (Tablo 4)

Kesinin deri pililerine paralel olması daha iyi bir kozmetik sonuç sağlayabilmek içindir. Ancak bunun yanı sıra transvers kesi herhangi bir teknik güçlük çıkarmamaktadır.

McVay onarımında medial fascia transversalis flebi Cooper'a dikilirken karın içi basıncına karşı peritonun ekartasyonu zordur ve bu dikişlerin konulması kolay olmaz. Buna karşın, bizim yöntemimizde Cooper'a dikilen fascia flebi lateralde olduğu için mediale periton üzerine konan bir ekartör hem Cooper ligamentinin hem de v. iliaca externa'nın çok iyi görülmesini sağlar. Bu nedenle lateral flebin dikilmesi çok kolay olacaktır. Günümüzde fıtık cerrahisinde peritonun bağlanmamasının nüks açısından önemli olmadığı, fazla periton kısmının çıkartılmasının yeterli olduğu, ayrıca peritonun bağlanması durumunda gerginlik ve güdük nekrozunun oluşturduğu ağrı sorunu ile karşılaşılacağı kabul edilmektedir.[22] Ameliyatta minimal doku hasarı bırakacak keskin diseksiyon ile çalışılmış olması, onarımda gerginliğin minimal olması ve fıtık kesesinin genellikle bağlanmaması hastalarda postoperatif ağrının çok az olmasına yol açmaktadır.[17,22] Böylece önerilen Lateral Flep Onarımı tekniğinde bu prensiplere sadık kalındığı için hastaların hiç birisinde postoperatif ağrı sorunu ile karşılaşılmadı.

Sütür materyali olarak "0" numara atravmatik Vicryl (polyglycolic acid) kullanılmıştır. Bu materyal uzun sürede absorbe olduğu, minimal reaksiyon yaptığı ve yeterli sağlamlıkta olduğu için seçilmiştir.[23,24] En güvenli ve ideal sütürlerin, absorbe olabilen malzeme ile konulan devamlı dikişler olduğu vurgulanmaktadır.[25] Ayrıca Vicryl ile atılan düğümler daha güvenli bir şekilde oluşturulabilmektedir.

Vena iliaca externa adventisyasına dikiş konulması işlemi çok dikkatli yapılmalıdır. Ven yaralanabilir, daralması durumunda ise tromboflebit gelisebilir.[26] Hastalarımızın postoperatif hastanede kalış süreleri ortalama 3 gündür. Uzun süreli yatış aynı yataktan daha az sayıda hastanın yararlanması açısından da dezavantajlıdır.

Yatak sayısının kısıtlı olduğu ülkemizde bu durumun da göz önünde bulundurulması gereklidir. Hastaların erken işe dönüşünün sağlanması da ülke ekonomisine katkı açısından çok önemlidir.[20,21]

Fascia transversalisin lateral flebi ile yapılan ve fıtık kesesinin tamamen çıkarıldığı bu onarım, femoral kanalın tam girişinde yapıldığı, iç halkanın tamamen normal anatomideki gibi korunduğu ve inguinal kanalın arka duvarının fascia transversalisin medial flebi ile yeniden oluşturulduğu için tamamen fizyolojik bir ameliyattır.

Bu operasyona kısmen benzeyen bir teknik 2009 yılında Kumnierczyk ve arkadaşları[27] tarafından önerilmiştir. Bu operasyonda lateral fascia transversalis flebi pektineal ligamana dikilmiş ancak üzerine fazladan eksternus oblik fasyasından bir flep çevrilerek dikilmiştir.[27]

Lateral flep onarımında direkt veya indirekt herhangi bir başka herni gözden kaçmaz ve medial ekratasyon kolay yapıldığından onarım için dikişler kolay konulur. Devamlı dikiş tekniği süreyi kısaltmakta ve strangule olgularda rezeksiyon işlemi kolayca yapılabilmektedir.

Hastalarda postoperatif ilk bir yıl içinde nüks görmemiştir. Postoperatif ağrı seviyeleri tolere edilebilir düzeyde gözlenmiş olup, femoral fıtık cerrahisinde bu tekniğin yeterli olabileceği kanaati hasıl olmuştur.

Sonuç

Femoral fıtık onarımı için tanımlanan lateral fascia flebi onarımı teknik olarak kolay, otojen greft kullanılan ve kısa sürede tamamlanan bir operasyondur. Postoperatif ağrı minimaldir ve erken mobilizasyon sağlayarak

hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. Erken sonuçlara göre hiç nüks görülmemesi ilerisi için ümit vericidir. Tüm bu nedenlerden dolayı lateral flep onarımı tekniği laparoskopik girişimin tercih edilemeyeceği femoral fıtık olgularında uygulanabilir olduğu kanaatindeyim.

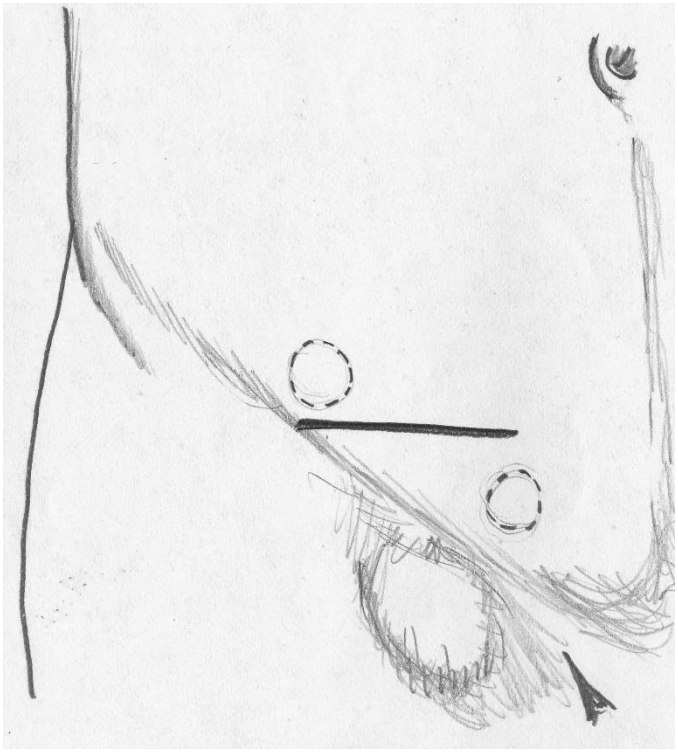
Kaynaklar

1. Glassow F. Recurrent inguinal and femoral hernia. BMJ. 1970;1(5690):215-6.
2. Glassow F. Femoral hernia in men. Am J Surg. 1971;121(6):637-40.
3. Glassow F. Inguinal and femoral hernia in women. Int Surg. 1972;57(1):34-6.
4. Hagan WH, Rhoads JE. Inguinal and femoral hernias; a follow-up study. Surg Gynecol Obstet. 1953;96(2):226-32.
5. Ludington LG. Femoral hernia and its management, with particular reference to its occurrence following inguinal herniorrhaphy. Ann Surg. 1958;148(5):823-6.
6. Mc EP. Femoral hernia. Ann R Coll Surg Engl. 1950;7(6):484-96.
7. McVay CB. Inguinal hernioplasty. Common mistakes and pitfalls. Surg Clin North Am. 1966;46(5):1089-100.
8. Ponka JL, Brush BE. Problem of femoral hernia. Archives of Surgery. 1971;102(4):417-23.
9. Waddington R. Femoral hernia: a recent appraisal. Journal of British Surgery. 1971;58(12):920-2.
10. Wheeler M. Femoral hernia: analysis of the results of surgical treatment. SAGE Publications; 1975.
11. Monro AK. Femoral Hernia. Maingot,ed. R. Newyork Applenton-Century-Crofts; 1980.
12. Know AJ, Caldwell KP. New method of femoral hernia repair using a silastic stud. Br Med J. 1971;1(5749):604-5.
13. Koontz AR. Historical analysis of femoral hernia. Surgery. 1963;53:551-5.
14. Lichtenstein IL, Shore JM. Simplified repair of femoral and recurrent inguinal hernias by a "plug" technic. Am J Surg. 1974;128(3):439-44.
15. Rutledge RH. Cooper's ligament repair for adult groin hernias. Surgery. 1980;87(6):601-10.
16. Tanner NC. A ‘slide’operation for inguinal and femoral hernia. Journal of British Surgery. 1942;29(115):285-9.
17. LM N. The preperitoneal approach and Iliopubic tract repair for femoral hernia. Nyhus LM, ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1978.
18. McVay CB. The anatomic basis for inguinal and femoral hernioplasty. Surg Gynecol Obstet. 1974;139(6):931-45.
19. Uğur DA. İnguinal ve femoral fıtıkların cerrahi tedavisi: Ankara Üniversitesi Tıp Fak.; 1980.
20. Belham G, Emery R, Cheslyn-Curtis S, Ralphs D. Early discharge despite postoperative pyrexia after inguinal herniorrhaphy in unselected patients. Journal of British Surgery. 1985;72(12):973-5.
21. Cannon S, Ralphs D, Bolton J, Wood J, Allan A. Early discharge following hernia repair in unselected patients. Journal of British Surgery. 1982;69(2):112-3.
22. Smedberg S, Broome A, Gullmo A. Ligation of the hernial sac? The Surgical clinics of North America. 1984;64(2):299-306.
23. Andersen JR, Burcharth F, Larsen HW, Røder O, Andersen B. Polyglycolic acid, silk, and topical ampicillin: their use in hernia repair and cholecystectomy. Archives of Surgery. 1980;115(3):293-5.
24. Berliner SD. Biomaterials and herniology. JAMA. 1984;251(11):1431-2.
25. Kenady DE. Management of abdominal wounds. Surg Clin North Am. 1984;64(4):803-7.

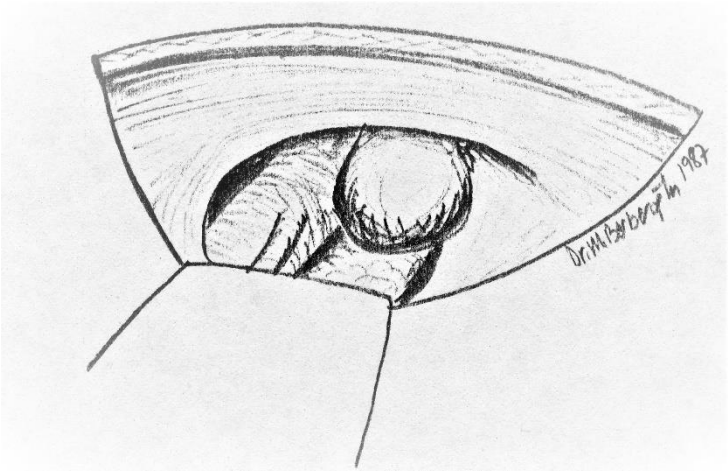
26. Moosman DA. Anatomical Complications in General Surgery. JAMA. 1983;250(11):1471-.

27. Kuśnierczyk R, Piątkowski W, Wójcik A. Inguinal hernia repair with the peduncled fascial flap: a new surgical technique. Hernia. 2009;13(2):161-6.

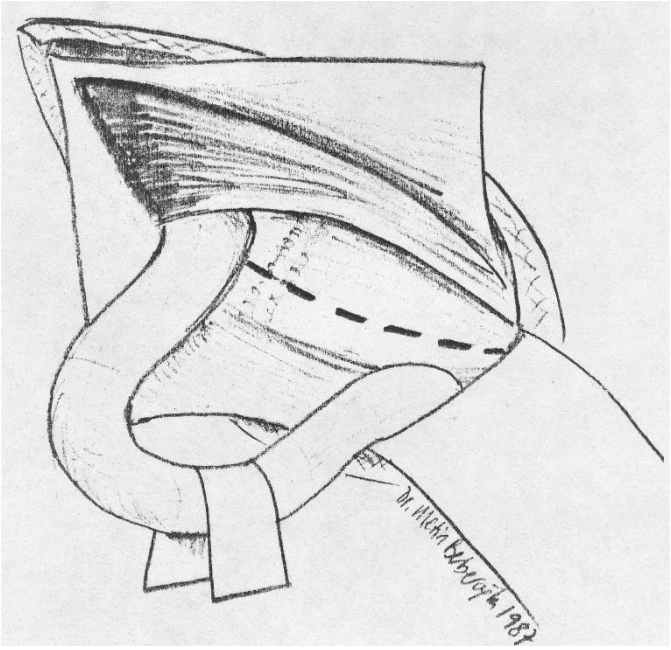
Şekil: 1



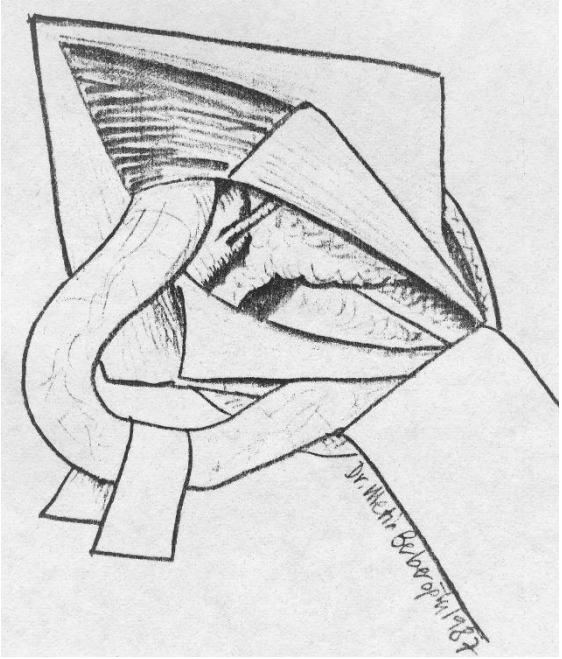
Şekil: 2



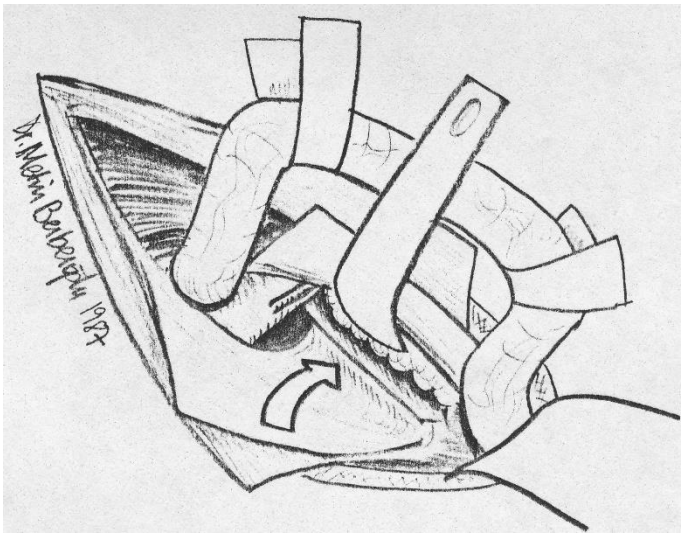
Şekil: 3



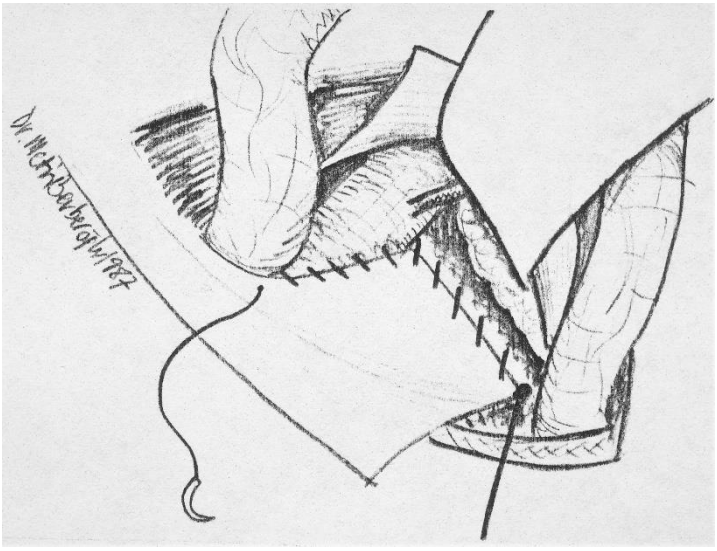
Şekil: 4



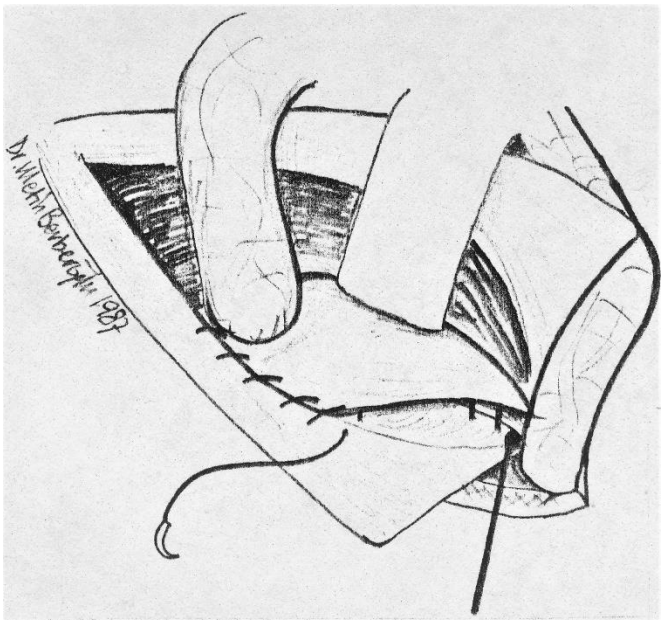
Şekil: 5



Şekil: 6



Şekil: 7



Tablo 1:

TÜM HASTALARIN GENEL DÖKÜMÜ					
PROT.NO	YAŞ	CİNS	SAĞ/SOL	FITIĞIN İÇERİĞİ	P.O.YATIŞ
31858/86	15	K	SAĞ *	ADİPÖZ DOKU	2 GÜN
31850/86	31	E	SAĞ +	OMENTUM MAJUS	5 GÜN
30857/86	28	K	SAĞ	ADİPÖZ DOKU	3 GÜN
00050/87	35	K	SOL	ADİPÖZ DOKU	4 GÜN
26600/85	37	E	SOL !	OMENTUM MAJUS	3 GÜN
18833/86	40	K	SAĞ	OMENTUM MAJUS	2 GÜN
12518/85	28	K	SOL	OMENTUM MAJUS	2 GÜN
17231/87	46	K	SAĞ	ADİPÖZ DOKU	1 GÜN
14168/87	34	K	SAĞ	OMENTUM MAJUS	3 GÜN
15262/86	54	E	SAĞ x	İLEUM ANSI	5 GÜN

* Hastada ipsilateral direkt herni vardı.

\+ Hastada bilateral femoral herni vardı.

! Hasta önceden bilateral inguinal fıtık onarımı geçirmişti.

x Hasta post.op. 5.nci gün exitus olmuştur

Tablo 2

YAPILAN İŞLEM	MCVAY ONARIMI	LATERAL FLEB ONARIHI
Deri Kesisi	Poupart'a paralel	Deri pililerine paralel
Transvers fascia'nın açılması.	Poupart 'a yakın Thomson'a paralel olarak kesilir	İç halkadan pubise kadar tam ortadan düz olarak kesilir
Fıtık kesesi üzerindeki işlemler	Yüksek sıyırım yapılır, boynundan bağlanır, kesilir	Yüksek diseksiyon ve eksizyon yapılır, genellikle bağlanmaz.
Onarımda kullanılan yapılar	F. transversalisin medial flebi ile onarım yapılır.	Transvers fascianın lateral flebi ile Cooper arası dikilir.
Alanın görülmesi	Onarımda periton ekartasyonu zor.	Onarımda periton rahatça ekarte edilir
Femoral kanal	Yeterli kapanmaz.	Kanal onarımı tamdır.

Shutter mek sı	Bozulmaktadır,	Tümden korunmaktadır.
Gevşetici kesi	Rutin yapmalıdır.	Hiç gerekmemektedir.

Tablo 3

YAPILAN İŞLEM	FEMORAL YAKLAŞIM	LATERAL FLEP ONARIMI
Fıtık kesesine ulaşma yolu	Inguinal ligamentin altından ulaşılır.	İnguinal kanal yolu ile ulaşılır.
Fıtık kesesinin diseksiyonu	Yüksek diseksiyon yapılamaz.	Yüksek diseksiyon rahatca yapılır
Defektin onarım şekli	Onarım femoral kanalın alt ucunda yapılır	Femoral kanalın girişi kapatılırak onarılır.
Strangule olgularda	Gimbernat bağının kesilmesi tehlikeli	Gimbernat rahatça kesilebilir.
Yandas inguinal herni varlığı	Bu durumda gözden rahatça kaçar.	Gözden kaçması olanaksızdır.
Önemli yapıların yaralanma riski	Yaralanma olasılığı yüksektir.	Yaralanma olasılığı çok azdır.

Tablo 4

YAPILAN İŞLEM	YÜKSEK YAKLAŞIM	LATERAL FLEP ONARIMI
Keseye ulaşım yolu	Rektus kılıfı veya Orta hattan	İnguinal kanal yolu ile.
Femoral fıtık kesesinin disseksiyonu	Yapışıklık varsa zor ve tehlikeli olacaktır.	Rahatça yapılabilir.
İndirekt fıtık kesesi varsa	Disseksiyon tam yapılamaz	Tam bir kese sıyırımı yapılabilir.
Onarım için dikiş konulması	Oldukça zor konulacaktır.	Dikişlerin konulması çok kolaydır.

Presentation ID / Sunum No= 98

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9050-2041

Evaluation of the Relation Between the Fibrinogen/albumin Ratio and the Severity of Covıd-19 Disease

Exp. Dr. Deniz Oluklu[1], Prof.Dr. Dilek Şahin[1]

[1]ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

Abstract

Objective: We aim to study the relation of fibrinogen/albumin ratio (FAR) and severity of COVID-19 disease in pregnant women with COVID-19 disease. Material and methods: This study analyzed 162 patients with SARS-CoV-2 infection in Ankara City Hospital retrospectively. Clinical and obstetric characteristics of patients, Levels of fibrinogen, albumin, and FAR were recorded. The patients were grouped by the severity of COVID-19 disease according to WHO criteria. Of 162 patients, 118 were evaluated as mild and 44 as moderate Covid-19 disease. Results: Age, gestational week, gravida, and parity of patients were similar in mild and moderate disease groups (p=.168, .277, .354, .412, respectively). Fibrinogen and FAR were significantly higher in the moderate group than in the mild group (4,4 g/L vs. 3,8 g/L, 0,13 vs. 0,11 p= 0.001,<0.001, respectively), while albumin was lower (36,8 g/L vs. 34,8 g/L, p= 0.008) . We performed ROC analysis to determine the power of the fibrinogen, albumin, and FAR in predicting the severity of the COVID-19 infection. The AUC value of the fibrinogen was found to be 0.677, and 59.1% sensitivity, 58.4% specificity, was reached with a fibrinogen cut-off value of 4.15. For albumin, its AUC value was found to be 0.621, and 56.8% sensitivity, 64.1% specificity, was reached with an albumin cut-off value of 35.5. For FAR, its AUC value was found to be 0.689, and 61.4% sensitivity, 64.1% specificity, was reached with a FAR cut-off value of 0.12. Conclusion: We concluded that high fibrinogen and low albumin to be valuable in predicting the severity of COVID-19 disease. In addition, FAR may be used as a new marker to predict the severity of COVID-19 disease.

Keywords: Covıd-19, Pregnancy, Fibrinogen, Albumin, Fibrinogen to Albumin Ratio

Introduction

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been declared a global health emergency by the World Health Organization (WHO) [1]. Although the majority of pregnant women with COVID -19 have a mild flu-like illness, a minority of patients may develop severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and multiple organ failure. The release of many inflammatory cytokines plays a role in the pathophysiology of COVID -19. We aim to investigate the relationship between the fibrinogen/albumin ratio (FAR) and the severity of COVID -19 disease in pregnant women with COVID -19 disease.

Method

The study involved 162 pregnant women admitted to the Ankara City Hospital COVID -19 service between September 1 and December 14, 2020, who were diagnosed with COVID -19 disease without any additional medical condition. Patient demographic, clinical and laboratory data were obtained from medical records. Oro/nasopharyngeal swab for RT -PCR was taken from all patients in addition to routine blood tests. COVID -19 was diagnosed with consistent clinical manifestations including fever and respiratory symptoms and positive SARS-CoV-2 PCR results. Albumin was measured using a Atellica Solution Immunoassay & Clinical Chemistry Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). Fibrinogen was analyzed using the Sysmex CS-5100 System (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). Patients were classified according to the severity of COVID -19 disease according to the WHO criteria. According to the WHO classification, COVID -19 disease was classified as mild, moderate, severe, and critical [2]. Of the 162 patients, 118 were classified as mild and 44 as moderate COVID-19 disease.

Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 17.0 package program (SPSS Inc, Chicago, IL). Histograms and the Shapiro-Wilk test were used to test the normality of the data. Continuous variables were normally distributed and presented as mean and standard deviation. Groups were compared using the independent T-test. Receiver operating characteristic analysis (ROC) was performed to determine the predictive power of fibrinogen, albumin, and FAR in predicting the severity of COVID -19 infection. The optimal cut-off values for these parameters were determined using the Youden index (sensitivity + 1 - specificity). The sensitivity and specificity values of the parameters were calculated for the optimal cut-off values. A two-sided p-value of .05 was considered statistically significant.

Results

The demographic, clinical, and laboratory data of the patients are shown in Table 1.

Table 1: Demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patients.

Variable (mean+/-SD)	
Age	28,2 +/-5,9
Gravida	2,3 +/- 1,3
Parity	1,1 +/- 1,1
Gestational week at the diagnosis	28,3 +/- 10,2
Temperature	36,6 +/-0,4
Oxygen saturation	97,4 +/-1,3
Days of hospitalization	1,6 +/- 0,6
Fibrinogen (g/L)	4+/-0,9
Albumin (g/L)	36,3+/-4,3
Fibrinogen/Albumin Ratio	0,11+/-0,03

SD: Standart Deviation

Age, gestational week, gravida, and parity of patients were similar in the mild and moderate disease groups (p=.168, .277, .354, .412, respectively).

Table 2: Demographic, clinical, and laboratory characteristics in the mild and moderate disease groups

	Mild disease group (n=118)	**Moderate disease group (n=44)**
Age	28,1 +/- 5,9	28,8 +/- 6,3
Gravida	2,2 +/- 1,1	2,1 +/- 1
Parity	1,1 +/- 1,1	1,1 +/- 1,1

Gestational week at the diagnosis	28,2 +/- 10,1	28,3 +/- 8,9
Temperature	36,7 +/-0,3	36,9 +/-0,9
Oxygen saturation	97,1 +/-1,1	93,4 +/- 3,3
Days of hospitalization	1 +/- 0,5	4,7 +/- 0,9
Fibrinogen (g/L)	3,8 +/-0,7	4,4 +/- 1,1
Albumin (g/L)	36,7+/-4,2	34,8 +/-4,3
Fibrinogen/Albumin Ratio	0,11+/-0,03	0,13+/-0,04

Mean +/- SD

The independent T-test was used to compare laboratory values in the mild and moderate disease groups. Fibrinogen and FAR were significantly higher in the moderate group than in the mild group (4,4 g/L vs. 3,8 g/L, 0,13 vs. 0,11 p= 0.001,<0.001, respectively), while albumin was lower (36,8 g/L vs. 34,8 g/L, p= 0.008) .

Table 3: Comparison of laboratory values in the mild and moderate disease groups

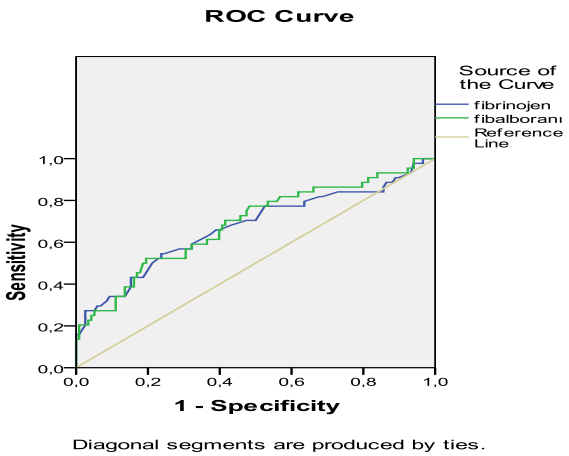
	Mild disease group (n=118)	**Moderate disease group (n=44)**	**p value**
Fibrinogen (g/L)	3,8 +/-0,7	4,4 +/- 1,1	0,001*
Albumin (g/L)	36,8+/-4,2	34,8 +/-4,3	0,008*
Fibrinogen/Albumin Ratio	0,11+/-0,03	0,13+/-0,04	<0,001*

Mean +/- SD

*Independent T-test

We performed a ROC analysis to determine the significance of fibrinogen, albumin, and FAR in predicting the severity of COVID -19 infection. The AUC value of fibrinogen was 0.677, and with a fibrinogen cut-off value of 4.15, a sensitivity of 59.1% and a specificity of 58.4% were achieved. For albumin, an AUC value of 0.621 was obtained, and a sensitivity of 56.8% and a specificity of 64.1% were achieved with an albumin cut-off value of 35.5. For FAR, an AUC value of 0.689 was determined and a sensitivity of 61.4% and a specificity of 64.1% was achieved with a FAR cut-off value of 0.12.

Figure 1: ROC Analysis to determine the significance of fibrinogen, albumin, and FAR in predicting the severity of COVID -19 infection.



Discussion

In this study, we investigated fibrinogen, albumin, and FAR parameters as predictors of the severity of COVID -19 disease. We found that fibrinogen was significantly higher in the moderate group than in the mild group (4,4 g/L vs. 3,8 g/L). In the recent study, fibrinogen levels increased in the first phase of inflammation, peaked, and then decreased in the last phase when the infection increases in severity. Hypercoagulation is the reason for the association between high fibrinogen levels and COVID -19 mortality [3]. Albumin levels may decrease during inflammation (e.g., infectious diseases, malignancies). Albumin is a negative acute- phase reactant. Its production decreases to save amino acids for positive acute phase reactants during inflammation [4]. In this study, albumin was decreased in patients in the moderate disease group compared to the mild disease group. FAR is widely used as an effective inflammatory marker. It tends to be elevated in various, such as severe infections and malignancies [5]. We hypothesized that the elevated level of FAR was related to the cytokine storms triggered by viral infection. We found that FAR was significantly higher in the moderate group than in the mild group (0,13 vs. 0,11). However, our study has its limitations as we only showed the changes in the laboratory index. Mechanisms such as molecular and proteomic research need to confirm our hypothesis.

Conclusion

Our results suggest that high fibrinogen and low albumin levels are useful in predicting the severity of COVID -19 disease. Moreover, FAR may be used as a new marker for predicting the severity of COVID -19 disease.

References

1. Organization WH. World Health Organization coronavirus disease (COVID-19) dashboard. World Health Organization 2020

2. Organization WH. Infection prevention and control for the safe management of a dead body in the context of COVID-19: interim guidance, 4 September 2020: World Health Organization, 2020.

3. Thachil J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020;**18**(8):1849-52

4. Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. J Zhejiang Univ Sci B 2005;**6**(11):1045-56 doi: 10.1631/jzus.2005.B1045[published Online First: Epub Date]|.

5. Sun D-w, An L, Lv G-y. Albumin-fibrinogen ratio and fibrinogen-prealbumin ratio as promising prognostic markers for cancers: an updated meta-analysis. World journal of surgical oncology 2020;**18**(1):1-15

Presentation ID / Sunum No= 113

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9285-7620

Covid-19 Enfeksiyonu Sonrası Oluşan Maksillar Kemik Mukormikoz Osteomyeliti

Asst. Prof. Dr. Nurten Küçük[1]

[1]Memorial şişli hastanesi
**Corresponding author: Nurten Küçük*

Özet

Mukormikoz, konak dokunun nekrozu ve enfarktüsü ile karakterize nadir görülen fırsatçı anjioinvasiv mantar enfeksiyonudur. Özellikle kontrolsüz Diabetus Mellitus hastalarını, hematolojik maligniteleri, kök hücre nakilli veya immunsupresif ilaç alan nötropenik hastaları etkileyen hızla ilerleyici ve öldürücü bir şeklidir. (1). 2020 yılında dünyayı etkisi altına alan covid-19 enfeksiyonun başlaması ile birlikte, özellikle akciğer tutulumu olan hastalarda yüksek doz steroid kullanımı sonrası mukormikoz gibi fırsatçı enfeksiyon oranlarında artışlar başladı. Literatürde şu ana kadar bildirilen covid sonrası mukormikoz enfeksiyonları genelde sinüs içinde veya göz etrafında başlayan rinoserebral, rino-orbital, rino-orbita-serebral fırsatçı enfeksiyonlar olmasına rağmen, bu vaka covid enfeksiyonu sırasında yüksek doz steroid kullanımı sonrası maksillar kemik osteomyeliti olarak başlaması nedeni ile diğer mukormikoz vakalarından farklılık göstermektedir. Hastanın bu süreçte mukormikoz osteomiyeliti oluşumuna neden olan risk faktörlerine, hastanın takibinde istenilen tetkik ve görüntülemelere, tedavide aşama aşama gidilen süreç ayrıntıları ile anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mukormikoz, Osteomiyelit, Covid-19, Steroid

Vaka Sunumu:

55 yaşında erkek hasta, sol çenede ağrı ve yemek yemede zorlanma, damakta yara ve yutma güçlüğü nedeni ile dahiliye servisinde takip edilip, 1 haftalık 2x1000mg IV seftriakson antibiyotik tedavisi sonrası, kliniğinde ve şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine kbb kliniğine konsulte edildi ve hasta kbb servisine devredildi.

Hastanın alınan anamnezinde 2 ay önce covid nedeni ile hastaneye yatırıldığı, ciddi akciğer tutulumu ve solunum sıkıntısı nedeni ile hastanede yatışı sırasında 1 ay boyunca her gün ıv yüksek doz steroid aldığı tespit edildi. Hastanın eş zamanlı kontrol altında olan diabetus mellitus hastalığı ve hipertansiyonu mevcuttu. Hastanın covid tedavisi sonrası hastaneden çıkışından 1 hafta sonra sol üst çenede ve yüzde ağrı şikayetleri ve diş etrafında enfeksiyonu başlamış. Hasta çene şikayetlerinin başlamasından 1 hafta sonra oral alımının kötüleşmesi ve genel durumunun bozulması üzerine dahiliye polikliniğine başvurmuş ve yatışı yapılmış.

Kulak burun boğaz muayenesinde, hastanın sol üst gingivasında yan kesici ve köpek diş seviyesinde köprü ve implant, bunların etrafında da erode olan ve üst sert damak cildinde de nekroza neden olan enfekte alan izlendi (resim 1). Hastanın kulak muayenesi ve endoskopik nazofarinks muayenesi normal izlendi. İlk

radyolojik görüntülemesinde maksillofasiyal tomografide maksillada sol posterior kesimde, sol maksillar sinüs tabanında intramedüller 1.2x1.4x1 cm boyutlarında hipodens, ekspansiyon ve destrüksiyona neden olmayan görünüm izlendi (resim 2). İlk çekilen tomografide paranazal sinüsler temiz izlendi. Hastadan ek inceleme olarak apse ve tümör ayrımı yapabilmek amacı ile kontrastlı maksillofasiyal mr görüntülemesi istendi. MR bulgularında solda mandibular ve maksilla anterior lateralinde yağ planlarında sıvı – ödem izlendi. Maksillar kemik anterior santral kesiminde ön dişler arasında milimetrik defekt bilobüle sağ-sol uzanımı 12 mm olan, transvers çapları 5 mm'ye ulaşan T2 ve T1 ağırlıklı serilerde hiperintense olarak izlenen, daha ön planda inflamatuar değişiklikler lehine değerlendirilen sinyal değişiklikleri izlendi. Hastanın lezyonundan alınan mikrobiyolojik incelemesinde Enteroccoccus faecalis kolonileri ürerken, histopatolojik incelemesinde hem mucor (zygomycetes) hem de kandida albikans içeren mikst mantar enfeksiyonu içeren ülsere granulasyon dokusuna rastlanıldı. Antifungal tedaviye başlamadan önce hastaya çekilen kontrastlı yeni maksillofasiyal tomografide maksillar kemik anterior santral kesiminde ve posterior kesimi inferior düzeyinde erozyon tespit edildi, ayrıca bilateral maksillar sinüslerde polipoid tarzda mukozal inflamatuar yumuşak doku ve oblitarasyon tespit edildi (resim 3). Hastaya mucormikoz tanısı öncesinde enfeksiyon hastalıklarına danışılarak metranidazol 3x500 mg IV infuzyon ve 3x1000 mg meropenem IV infuzyon başlanmıştı. İkili antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastaya, histopatolojik incelemede mucormikoz tanısı koyulması üzerine tekrar enfeksiyon hastalıklarına danışılarak IV antibiyotik tedavisine ek olarak 1x250 mg amfoterisin B başlandı. Amfoterisin B tedavisi verilirken ilacın yan etkisinden dolayı günlük olarak potasyum değerleri ve böbrek fonksiyonları takip edildi, hastanın potasyum değerlerine göre günlük olarak potasyum takviyesi yapıldı. Hastanın mantar enfeksiyonu olan maksillar kemik ve sol ön kesici diş hizasında diş köprüsü ve dolguları tespit edildi. Mantar enfeksiyonunu tetikleyen bir faktör olarak değerlendirilip hasta ile konuşularak çene cerrahisi konsültasyonu sonrası hastanın diş köprüsü çıkartıldı ve çürük dişler çekildi, sonrasında enfekte alan günlük debride edilip sistemik antifungal tedavi ile birlikte lokal tedavide uygulandı. Hastanın kliniği haftalık çekilen kontrastlı maksillofasiyal bilgisyarlı tomografi ile takip edildi. Antifungal tedaviye sonrasında ek olarak vorikonazal 2x 200 mg ıv infuzyon eklendi. Hastanın ikili antifungal tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi devam ederken, tedavinin 12. gününde sağ üst kesici dişler etrafında apse farketildi, apse drene edildi, sağ taraftaki kesici dişler etrafında yoğun apseleşme izlenen hastanın yeni kontrastlı maksillofasiyal tomografisi çekilmesi sonrası bilateral maksillar sinüste polipoid mukozal yumuşak doku izlenirken, bilateral maksillar sinüs tabanında, molar dişler lokalizasyonunda ve sol maksillar sinüs medial duvarında erezyon izlenmiştir (resim4). Bu bulgular üzerine, parsiyel maksillektomi yapılan hastanın cerrahi sırasında alveolar arkta totale yakın, süperiorda burun tabanı ve bilateral maksillar sinüs tabanına uzanan alanlarda enfeksiyona bağlı olarak kemik destruksiyonları izlendi, sonrasında lefort 1 hattından osteotomi yapılarak, sadece sağ üst 3. molar diş bırakılarak maksillar kemik ön segmenti rezeke edildi. Maksillektomi tamamlandıktan sonra maksillar sinüs içleri ve cerrahi alana seftriakson antibiyotik ve amphotericin b ile irrigasyon yapılıp, sinüs ağızları ve maksillektomi defekti second look amaçlı açık bırakıldı(resim 5). Hastanın patoloji raporunda mukozada mikroapse odakları ve ülsere ek olarak granulasyon dokusu ve yabancı cisim reaksiyonu bildirilirken, mukor hifleri sadece kemik doku içinde rapor edilmiştir. Mikrobiyolojik incelemede ise Entetrobacter cloacae complex kolonileri üreyip mantara rastlanmamıştır. İlk hafta oral alımı kesilip nazogastrik ile beslemeye geçildi. Postop günlük olarak antifungal solüsyonlarla yara pansumanı yapılan hastaya aynı zamanda amfotericin B ve vorikonazol tedavisi meropenem3x 1000 mg ve klindamisin 2x600 mg v infuzyon tedavisi ile birlikte devam ettirildi. Hastanın her gün postoperatif potasyum ve böbrek fonksiyon değerleri takip edilip potasyum takviyesi yapıldı. Parsiyal maksillektomi sonrası 4. gün second look eksplorasyon yapılan hastanın maksillar sinüs tabanları ve kemik etrafı temiz izlendi, Hastanın mucor takibinin yapılabilmesi ve pansumanlarının daha rahat yapılabilmesi için bilateral maksillar sinüs tabanları ve sert damak açık bırakılarak primer iyileşmeye bırakıldı. Maksillektomi defekti primer iyileşmeye bırakılan hastada, cerrahi sonrası 20 gün daha antifungal tedavi ve IV antibiyotik tedavisine devam edilerek, haftalık olarak çekilen kontrastlı maksillofasiyal tomografide herhangi bir ek ilerleme görülmemesi üzerine, durumunun stabil olduğu düşünülerek, hastanın ayaktan tedavisi düzenlenip, amfoterisin B 1x250 mg IV ve vorikonazol tb 2x200 mg 'e ek olarak ampisilin 2x1000 mg başlanıp taburcu edildi. Böbrek fonksiyon değerlerinin yükselmesi nedeniyle 6. gün amfoterisin b kesilip, sadece vorikonazol ve ampisilin tedavisine 3 ay boyunca devam edildi. Maksillektomiden dolayı oral alımı kısıtlı olan hastanın takiplerinde sinüs tabanı ve damak tam kapanana kadar herhangi bir implant uygulaması yada damak kullanması önerilmedi. Ameliyat sonrası 1.5 ayda maksillektomi defekti tam kapanan hastaya çıkarılabilir damak yapılıp hastanın beslenmesi sağlandı (resim 6). Hastanın ayakta takiplerinde 3 ay boyunca aylık olarak kontrastlı maksillofasiyal tomografi çektirilerek enfeksiyonun kontrol altında olduğu tespit edildi. Postoperatif 3. ayda çekilen tomografinin de temiz olması üzerine hastanın tedavisi kesilerek takibi bırakıldı.

Tartışma

Coronovirüs enfeksiyonu 2019 (covid-2019), bulaşıcılık ve mortalite oranı çok yüksek olan, son 2 yıldır tüm dünyayı etkisi altına alan ve ciddi akciğer tutulumları ile kendini gösteren bir enfeksiyondur. Bu süre içinde hem aktif hastalık esnasında hem de hastalık sonrası bildirilen farklı komplikasyonlar oldu. Mukormikoz enfeksiyonu da, covid-19 enfeksiyonu ile beraber veya sonrasında bildirilen, vaskuler yapıların hifler tarafından invazyonuna bağlı olarak konak dokunun enfarktüs ve nekrozu ile seyreden nadir fırsatçı enfeksiyonlardan bir tanesidir. Mukormikozun en yaygın klinik prezentasyonu, sporların duyarlı bir konağın paranazal sinsülere solunmasına sekonder olduğuna inanılan rino-orbital-serebral enfeksiyonudur.(2) Sıklıkla immunsupresif ilaç kullananan organ nakilli, kök hücre nakilli ya da hematolojik maligniteleri olan nötropenik hastalarda daha agresif seyretmektedir. (1)

Özellikle baş boyun bölgesinde gelişen osteomiyelit patogenezine baktığımız zaman ise en yaygın sebebinin diş çekimi veya implant uygulamalarına bağlı odontojenik enfeksiyonlar olarak bildirildiğini görmekteyiz(3,4). Bizim hastamızda da uzun dönem yüksek doz steroid kullanım öyküsüne ek olarak enfeksiyon için risk faktörü oluşturacak diş köprüsü ve diş implant öyküsü mevcuttu. Enfeksiyonun ilk başlangıç odağı da direkt olarak diş köprüsü etrafından olmuştu. Ayrıca, osteomiyelit hastalarında en çok izole edilen mikroorganizma streptekokus viridans olduğu (%76) ve bunların %64.5'nda polimikrobial bir enfeksiyonun varlığı tespit edildiği bildirilmiştir. (3.4) Bu vakada ise mikrobiyolojik incelemede sadece enterekok ve enterobakter ürerken, sadece histopatolojik incelemelerde mukor hifleri gösterilip mukormikoz osteomiyelit tanısı koyulabilmiştir. Buna istinaden, şüpheli ve risk faktörü olan, ayrıca radyolojik görüntülemeleri destekleyen vakalarda mantar tanısını atlamamak için mikrobiyolojik incelemenin yanında mutlaka histopatolojik inceleme de eklemek gerekmektedir.

Özellikle hindistanda covid-19 hastalarında yoğun olarak rapor edilen mukormikoz vakaları daha çok solunum yoluyla paranazal sinüsler içine inhale edilen rino-orbital mukormikoz vakaları olarak bildirilirken (1,5,6,7,8), bizim hastamız uzun süre aldığı yüksek doz kortizon tedavisi sonrası daha çok kontamine gıdaların yutulmasına bağlı olarak üst damakta bulunan diş köprüsü etrafında başlayıp. maksillar kemik osteomiyeliti olarak ilerledi. Bizim hastamızda 1 ay boyunca covid-19 akciğer tutulumu ve solunum yetmezliği nedeni ile aldığı yüksek doz steroid tedavisi haricinde, mukormikoz osteomiyeliti için predisposan hiçbir faktörü yoktu. Hastanın hem covid-19 tedavisi sırasında hem de sonradan gelişen mukormikoz osteomiyeliti sırasında diabetus mellitus hastalığı hep kontrol altında tutuldu. Tek risk faktörü olarak tespit edilen aldığı yüksek doz steroid tedavisi ve damakta bulunan diş köprüsünün etrafında mantar sporlarını tutmasına bağlı enfeksiyonun geliştiğini düşünüyoruz. Bu nedenle, özellikle ağız içinde implant, diş köprüsü gibi odontojenik işlem yapılmış kişilerde, özellikle riskli gruplarda, mantar enfeksiyonlarını mutlaka göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Rino-orbital-cerebral mukormikoz enfeksiyonlarında enfeksiyon odağı daha çok kapalı sinüs içleri olduğu için cerrahi müdahale ve debridman erken aşamada yapılmalı ve sonrasında ıv antifungal tedavisine devam edilmelidir. Biz bu hastada enfeksiyonun ilk olarak diş köprüsü etrafında ve açık alanda olması nedeni ile, hastayla da konuşularak diş köprüsü ve diş çekimi sonrası günlük lokal ve sistemik antifungal tedavi ile enfeksiyonu kontrol altına alabileceğimizi düşündük. Ama ne yazık ki enfeksiyon maksillar kemiği invaze edip kemiğin diğer tarafını da destrukte etmesi üzerine parsiyel maksillektomi yaparak agresif cerrahiye başvurduk. Yapılan cerrahi sonrası, cerrahi alanın açık bırakılarak primer iyileşmeye bırakılması, bize günlük olarak lokal antifungal tedaviyi daha iyi yapabilme şansı verdi ve hasta hem lokal tedaviye hem de sistemik tedaviye çok hızlı cevap vermiş oldu. Hastanın maksiller kemik defekti mukoza ile kapandıktan sonrada hastayı taburcu edip 3 ay antifungal ve antibiyotik tedavisi ile, radyolojik görüntülemeler yaparak ayaktan takip ettik.

Retorosepektif baktığımız zaman, biz hasta ile konuşup ortak karar alarak, küprü ve çürük diş çekimi yaptırıp odontojenik risk faktörlerini ortadan kaldırıp yakın takip ederek mukormikoz enfeksiyonunu kontrol altında tutmaya çalıştık. Bunu yerine ilk mantar tanısı koyulduğu anda hastaya daha sınırlı bir maksillektomi yaparak enfeksiyonu kontrol altında tutsaydık, hastaya bu kadar agresif bir maksillektomi yapmamız gerekmezdi ve hastanın iyileşme süreci daha kısa sürebilirdi.

Sonuç olarak özetlemek gerekirse, covid-19 hastalarında, özellikle yüksek doz steroid tedavisi alan ya da ek DM yada tansiyon yada fırsatçı enfeksiyonlar için risk faktörü oluşturabilecek ek bir hastalığı olanlarda, mukormikoz enfekesiyonunu mutlaka hatırlamak gerekir. Ayrıca bizim bu vakadan edindiğimiz deneyim ile, mantar tanısı için hiçbir zaman mikrobiyolojik incelemenin negatif olmasına güvenmemek gerektiği, mutlaka

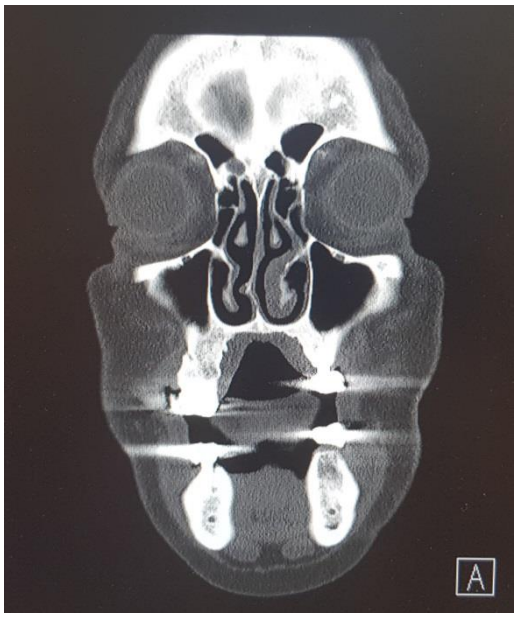
histopatolojik örneklemenin de yapılması gerektiğidir. Bir diğer çıkarımımız ise, özellikle osteomiyelit tanısı koyulmuş mukormikoz enfeksiyonlarında ne kadar erken cerrahi tedavi ve sonrasında antifungal tedavi devam ederse, o kadar hızlı sonuç alınabileceği kanaatindeyiz.

Referanslar:

1. Sen M, Lahana TP, Parekh R, Honavar SG. Mucor in a viral land:A tale of two pathogens. Indian J Opthalmolog. 2021 Feb; 69(2):244-252
2. Ehrenreich AW. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a petient. American journal of emergency medicine 42. 2021; 264.e5-264.e8
3. Öztaş B, Kurşun Ş, Kamburoğlu K, Karaçaylı U, Özen T. Kronik osteomiyelit: Bir olgu sunumu. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 2010; 3(4):474-478
4. Pigrau C, Almirante B, radriquez D, Larrosa N, Bescos S. Osteomyelitis of the jaw; resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure. Eur. J. Clin. Microbial Infect Dis 28. 2009; 317-23
5. Saldanha M, Reddy R, Vincent MJ. Title of the article: Paranasal Mucormycosis in covid-19. Indian J Otolayngol Head Neck Surg. 2021; 6. 22
6. Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H. Sino-orbital mucormycosis in a covid-19 patient: A case report. International Journal of Surgery Case Reports. 2021; 4 May
7. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with covid-19. Cureus. 2020 Sep; 12(9):e10726.
8. Sarkar S, Gökhale T, Choudhury SS, Deb AK. Covid-19 and orbital mucormycosis. Indian J Opthalmol. 2021 Apr; 69 (4): 1002-1004.

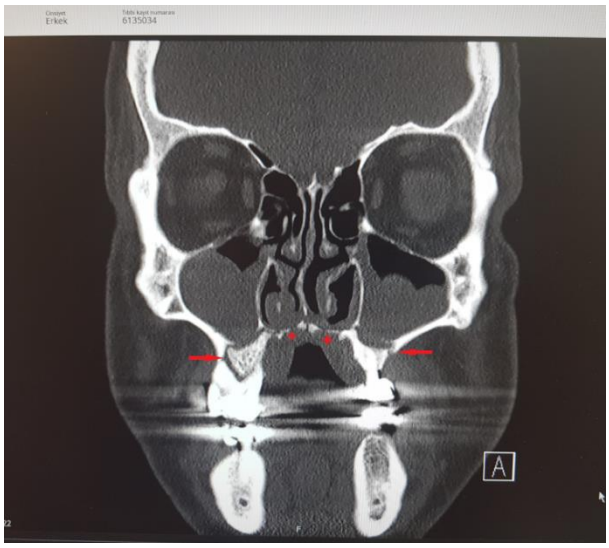
Resim1: Hastanın ilk bize başvurduğu ağız içi lezyonu

Resim 2: İlk radyolojik görüntülemesinde maksillofasiyal tomografide maksillada sol posterior kesimde, sol maksillar sinüs tabanında intramedüller 1.2x1.4x1 cm boyutlarında hipodens, ekspansiyon ve destrüksiyona neden olmayan görünüm izlendi. Paranazal sinüsler temiz izlendi.

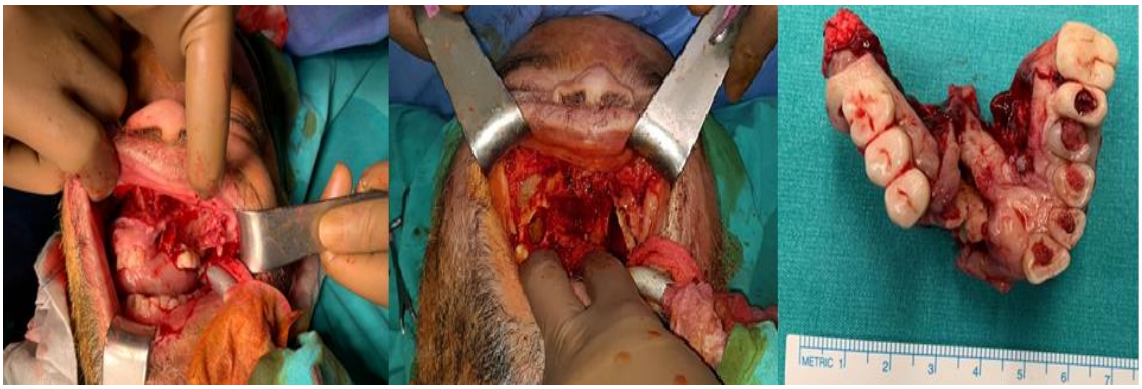


Resim 3: Kontrastlı maksillofasiyal tomografide solda maksillar kemik anterior santral kesiminde ve posterior kesimi inferior düzeyinde erozyon mevcuttur, ayrıca bilateral maksillar sinüslerde polipoid tarzda mukozal inflamatuar yumuşak doku ve oblitarasyon tespit edilmiştir.

Resim 4: Cerrahi öncesi en son çekilen kontrastlı maksillofasiyal tomografide bilateral maksillar sinüste polipoid mukozal yumuşak doku izlenirken, burun tabanında(yıldız), bilateral maksillar sinüs tabanında(ok), molar dişler lokalizasyonunda ve sol maksillar sinüs medial duvarında erezyon izlenmiştir(ok).



Resim 5:İntraoperatif görüntüler



Resim 6: Postoperatif hastanın damak defektindeki iyileşme süreci aşama aşama çekildi. En son resim protez damak takılmış hali.

Presentation ID / Sunum No= 126

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2726-2097

Ultrasound Evaluation of Testicular Volume in Children With Testicular Microlithiasis

Dr. Ercan Ayaz[1]

[1]*Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi*

Abstract

Testicular microlithiasis (TM) is identified by the presence of multiple small hyperechoic foci often scattered throughout the testicular parenchyma on ultrasound. It has been thought to be occurred due to deposition calcified material from sloughing of degenerated cells within seminiferous tubules. The prevalence of TM seems to be higher in men with testicular dysfunction than in men without any known testicular problem. Ultrasound provides objective, reproducible and accurate measurements, and it is a radiation free modality that can be performed in children for follow-up. Our aim is to evaluate TM in children and compare the testicular volume with the normal testes of similar age group by ultrasound. Scrotal ultrasounds performed in our center between the dates of 01.01.2020-01.08.2021 were retrospectively evaluated and 569 children between the ages lower than 18 years were yielded. Among them, 11 bilateral TM (age between 68 and 182 months) was found. For comparison, 22 children were retrieved from normal testes with the similar age group of TM cases (2 controls for 1 TM). Student t test was performed to compare mean values and $p < 0,05$ was accepted as statistically significant. There is not significant difference between two groups regarding to volume of right testis (p=0.97), volume of left testis (p=0.706), largest size of right testis (p=0.714), largest size of left testis (p=0.789), smallest size of right testis (p=0.336) and smallest size of left testis (p=0.507). In TM patients, significant difference was not found between mean volume of right (4.61 cm3) and left (4.00 cm3) testes (p=0.609), largest size of right (26.64 mm) and left (26.36 mm) testes (p=0.887) and the smallest size of right (12.64 mm) and left (13.09 mm) testes (p=0.548). As conclusion, TM does not affect any measurements of testes. If there is atrophy in TM, other etiology should be scrutinized.

Keywords: Testicular Microlithiasis, Scrotal Ultrasound, Pediatric Urology

Testiküler Mikrolitiyazisli Çocuklarda Testis Hacminin Ultrason ile Değerlendirilmesi

Özet

Testiküler mikrolitiyazis (TM), ultrasonda testis parenkimine saçılmış olarak izlenen çok sayıda küçük hiperekoik odağın bulunması ile tanısı radyolojik olarak konan bir hastalıktır. Seminifer tübüller içine dökülen dejenere hücrelerden kaynaklanan kalsifik materyallerinin birikimi ile oluştuğu düşünülmektedir. TM sıklığı, bilinen başka bir testis hastalığı olmayan ancak testis disfonksiyonu olan erkeklerde daha sık olduğu öne

sürülmektedir. Ultasonografi, objektif, tekrarlanabilir ve etkin ölçümler sağlar. Ayrıca diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerden farklı olarak radyasyon içermemesi ve görece ucuz, kullanışlı olması sayesinde çocuklarda takip için güvenle tekrarlanabilir görüntüleme yöntemidir. Bizim nu çalışmada amacımız, merkezimize gelen çocuklardaki TM'yi prevalansını belirlemek, TM olan testis hacimlerini ultrason ile ölçerek aynı yaş grubundaki sağlıklı testis hacmiyle karşılaştırmaktır. Merkezimizde 01.01.2020-01.08.2021 tarihleri arasında yapılan scrotal ultrasonlar geriye dönük olarak tarandı ve 18 yaşından küçük 569 hasta elde edildi. Bunlar arasında 11 bilateral TM (yaşları 68 ve 182 ay arası) mevcuttu. Kontrol gurubu için her TM hastası ile aynı yaştaki 2 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 22 olgu randomize olarak seçildi. Ortalamaları kıyaslamak için Student t testi kullanıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki gruptaki sağ testis hacmi ($p= 0.97$), sol testis hacmi ($p= 0.706$), sağ testis en uzun boyutu ($p= 0.714$), sol testis en uzun boyutu ($p= 0.789$), sağ testis en kısa boyutu ($p= 0.336$) ve sol testis en kısa boyutu ($p=0.507$) arasında anlamlı fark izlenmedi. TM olgularında, sağ testis hacmi (4.61 cm3) ve sol testis hacmi (4.00 cm3) arasında ($p= 0.609$), sağ (26.64 mm) ve sol (26.36 mm) testisin en uzun boyutu arasında ($p=0.887$), ve sağ (12.64 mm) ve sol (13.09 mm) testisin en kısa boyutu arasında ($p= 0.548$) anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak, TM benzer yaş gruptaki hem prepubertal hem de postpubertal pediatrik popülasyonda, testis boyut ve hacim ölçümlerinde anlamlı farklılık yaratmamaktadır. Eğer infertilitesi olan TM hastalarında aynı zamanda testis atrofisi mevcutsa, diğer olası nedenler araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Testiküler Mikrolitiyazis, Skrotal Ultrason, Pediatrik Üroloji

1. INTRODUCTION

Testicular microlithiasis (TM) is characterized by multiple small calcifications that are present in the seminiferous tubules, which is thought to be indicative of a degeneration of the testicular parenchyma [1]. On ultrasound, TM is seen as innumerable tiny bright echoes diffusely and uniformly scattered throughout their substance [2]. Since this condition is painless and impalpable, it can only diagnosed radiologically, particularly with ultrasound. The European Society of Urogenital Radiology (ESUR) recommends that TM is considered a risk factor for testicular malignancy when an additional risk factor is present, and yearly sonographic ultrasound follow-up surveillance is recommended until the age of 55 years [3]. Risk factors mentioned in the previous sentence are history of undescendent testis, history of orchidopexy, genetic disease, previous history of malignity, family history of cancer, or atrophic testis [2]. The microcalcifications are not visible on MRI.

The testes are ideal for sonographic evaluation due to their superficial position within the scrotum, which permits imaging with high frequency linear array transducers, producing high resolution images. Scrotal ultrasound may be performed in children/adolescents for atrophy, undescended testis in those with a syndrome or in patients with clinical symptoms [4]. The TM prevalence in healthy boys is 4.2%, compared to 2.0% in boys with risk factors. In symptomatic adults the prevalence ranges between 0.6% and 9%, while studies in healthy populations showed rates of 2.4% to 5.6% [1].

Testicular volume has been investigated in different conditions in boys, such as undescended testis, varicocele, testicular germ cell cancer, testicular dysfunction, hypogonadism and Down Syndrome [5]. Ultrasound is an objective, accurate and reproducible method to determine the volume of testes with high interrater and intrarater agreement [2]. Furthermore, it can be repeatedly used on follow-up without having ionizing radiation.

Atrophy associated with TM and volume difference between normal and testicular microlithiasis was investigated in different studies [2,6]. Consequently, the aim of this study is to compare testicular volume in patients younger than 18 years of age with TM and healthy control group with similar age group.

2. METHODS

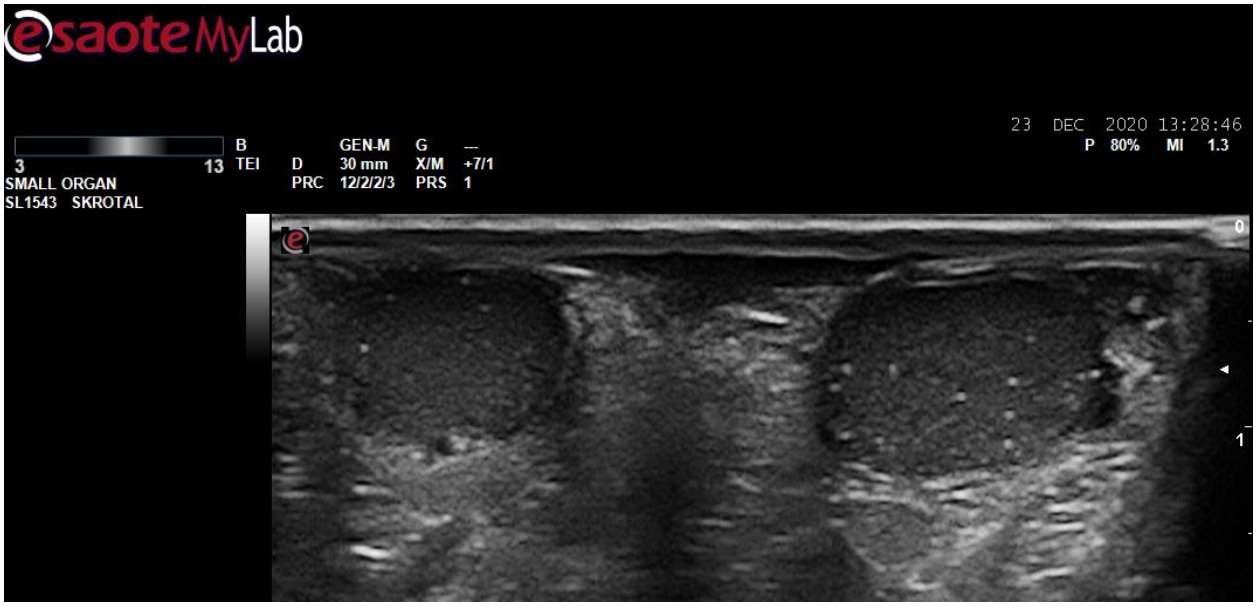
The radiology archive of Diyarbakir Children's Hospital was searched retrospectively from January 1st 2020 to August 1st 2021 and ultrasound examinations that include size measurements on three axis or volume measurements were retrieved. A total of 569 boys between 0 and 216 months were yielded.

2.1. Study and Control Group

Testes that include at least five echogenic foci per field of view accepted as TM and 11 TM patients were yielded **(Figure 1)**. At least three measurements and/or volume measurements included in the report were included in the study group. For healthy control group, 22 subjects with similar age of TM patients (two control

per one patient) involved randomly from the radiology archive. Testes that suffered acute or chronic infection, torsion or history of torsion, scrotal cyst or mass, inguinal hernia, varicocele, parenchymal abnormalities and children having endocrine disorders diagnosed clinically were excluded from the healthy control group.

Figure 1. Testicular microlithiasis in a five-year-old boy that shows more than five echogenic foci per field of view in both testes.



Past medical history and known clinical diagnoses, laboratory tests of hormone and tumor markers from laboratory archive (FSH, LH, estradiol, total testosterone, AFP (Alfa-Fetoprotein) and β HCG), and past radiological examinations of TM patients were recorded. The measurements and other data were saved in an Excel spreadsheet (Microsoft Corporation, Redmond, WA), which categorized the age, location of right and left testis, three size and volume measurements of right and left testis.

2.2. Ultrasound Examination

All of the US examinations were performed by the same radiologist using a high-frequency linear multifrequency (3-13 MHz) transducer (SL1543) at a frequency of 6 MHz (Esaote MyLabSeven, Esaote S.p.A. Genova, Italy) and standard acoustic coupling gel. A systematic evaluation was performed. Initially gray scale ultrasound examination was performed to both testes to diagnose TM. Afterwards, two size measurements on axial and longitudinal size measurement on sagittal planes were performed. If any of these aforementioned measurements were missing in the ultrasound report, case was excluded from the study. Additional imaging findings, which written in the ultrasound report (e.g. torsion, inflammation, abnormal position) were also noted.

2.3. Statistical Analysis

All of the statistical analyses were performed with SPSS Statistics version 24 software (IBM Corporation, Armonk, NY), and $P < 0.05$ was considered statistically significant. Descriptive (mean, standart deviation, 95% confidence interval, minimum maximum) and quantitative data are given as mean ± standard deviation. Test of normality were evaluated with Kolmogorov Smirnov test. To compare means of parametric measurements student t test and ANOVA were performed.

3. RESULTS

Descriptive values of ages of testicular microlithiasis group and healthy control is shown in Table 1.

Table 1. Descriptive values of study group and healthy control group

Group	Mean age (months)	N	Std. Deviation	Minimum age (months)	Maximum age (months)
Healthy Control	135.86	22	29.562	67	182
Microlithiasis	134.00	11	31.180	68	182
Total	135.24	33	29.633	67	182

Right and left testes size and volume, age at examination and referral clinic of testicular microlithiasis patients are presented in Table 2. Descriptive values of the size and volume of right and left testes of study group are shown in Table 3 and comparisons of aforementioned measurements are demonstrated in Table 4. There is not significant difference between any measurements of right and left testes of study group. Comparison of study and control group is demonstrated in Table 5. There is not significant difference in any measurements between two groups.

We also noted if there are additional findings of study group. Undescended testis is seen in only one testis (4.5 %), which has the smallest volume (0.9 cm^3) and lowest large testis size (16 mm). Nephrolitiasis is seen in three patients (27.3 % of study group). There was not any neoplastic mass or abnormal tumor marker value on laboratory as a sign of malignancy. Endocrine disorders were seen in five patients (45.5 % of study group).

Table 2. Measurements and age of the testes of each case in study group

Case no	Age at examination (months)	Referral Physician	Right smallest size (mm)	Right middle size (mm)	Right largest size (mm)	Right volume (cm^3)	Left smallest size (mm)	Left middle size (mm)	Left largest size (mm)	Left volume (cm^3)
1	68	Urology	10	14	20	1.4	14	15	20	2,1
2	121	Urology	8	14	18	1	9	12	16	0.9
3	121	Endocrine	11	13	18	1.3	14	17	19	2.4
4	122	Urology	11	14	20	1.6	12	14	20	1.7
5	124	Endocrine	8	13	20	1.1	10	18	24	2.2
6	125	Urology	9	17	22	1.7	10	17	25	2.3
7	133	Urology	14	19	29	3.9	11	21	29	3.5
8	149	Endocrine	17	28	34	8.4	18	29	45	12.2
9	152	Endocrine	18	28	40	10.5	18	24	37	8.3
10	177	Endocrine	20	28	36	10.5	15	24	26	4.9
11	182	Endocrine	13	17	31	3.6	16	16	30	4

Table 3. Mean values of right and left testes of testicular microlithiasis patients

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Right testis volume	4.609 cm^3	4.9905	1.5047
Left testis volume	4.000 cm^3	3.4079	1.0275
Largest size of right testis	26.64 mm	8.755	2.640
Largest size of left testis	26.36 mm	8.629	2.602
Smallest size of right testis	12.64 mm	4.154	1.252
Smallest size of left testis	13.09 mm	3.270	0.986

Table 4. Comparison of right and left testes of study group according to paired t test

Study Group	**Paired Differences**				**t**	**Sig. (2-tailed)**
Right vs Left Comparison	**Mean Difference**	**Std. Deviation**	**95% Confidence Interval of the Difference**			
			Lower	Upper		
Volume	0.609	3.822	-1.9583	3.1765	0.529	0.609
Largest size	0.273	6.214	-3.902	4.448	0.146	0.887
Smallest size	-0.455	2.423	-2.083	1.173	-0.622	0.548

Table 5. Comparison of study and control group according to volume, smallest and largest size of testes with student`s t test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
	F	Sig.	t	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
							Lower	Upper
Right testis volume	2.394	0.132	0.038	0.970	0.0545	1.4473	-2.8973	3.0064
Left testis volume	0.021	0.887	0.381	0.706	0.4545	1.1925	-1.9776	2.8866
Smallest size of right testis	0.001	0.975	0.978	0.336	1.636	1.674	-1.777	5.050

Largest size of right testis	0.884	0.354	0.369	0.714	1.091	2.955	-4.936	7.117
Smallest size of left testis	0.158	0.694	0.671	0.507	0.955	1.422	-1.946	3.855
Largest size of left testis	0.048	0.828	0.270	0.789	0.773	2.864	-5.069	6.615
Age	0.042	0.839	0.168	0.868	1.864	11.113	-20.801	24.528

4. DISCUSSION

There have been few studies related to the TM in different age groups and in some specific population. In our study population, the prevalence of TM is 2.64 %. Serter et al. [7] evaluated 2179 young men from the annual Army Reserve Officer Training Corps training camp in Turkey with scrotal US and the prevalence of TM was 2.4% in this asymptomatic population. Peterson et al. [8] examined 1,504 healthy men from the annual Army Reserve Officer Training Corps training camp in USA with US and 5.6% had TM. They also recorded the ethnicity of volunteers and black men (14.1%) have the higher prevalence than white men (5.2 %). Prevalence of our group is similar to the study of Serter et al. [7] which includes subject from same ethnicity. These results confirm the relation of ethnicity with TM frequency.

Testicular volume of TM patients was not statistically different from healthy subjects that confirmed either in our study or various papers in the literature [1,2,5,6]. Only Pedersen et al.[2] stated that atrophic testes were seen more frequent in TM patients. In our study group only one testis was markedly smaller than normal but it was undescended testis and volume loss was probably due to maldescent. Interesting finding from our study was markedly higher prevalence (27.3 %) of nephrolithiasis in TM than normal pediatric population. Previous studies showed no relation with testicular malignancy and TM. Similarly, tumor markers (AFP and β-hcg) were negative in our patients and US was unremarkable regarding to scrotal mass or cyst.

There is a guideline regarding to TM imaging and follow-up recommended by the ESUR scrotal imaging subcommittee [3]. According to ESUR guideline, in the absence of other risk factors, TM is not an indication for biopsy or further US screening and for those men, monthly scrotal self-examination would be sufficient. On the other hand, in the setting of another risk factor annual follow-up with US up to 55 years of age is recommended [3]. Risk factors are; history of germ cell tumor, family history, 1st degree relative, maldescent and/or orchiopexy, reduced volume of testis, Klinefelter's syndrome, McCune-Albright syndrome or other syndromes with infertility.

When a testicular mass is detected or the patient is referred to a specialist center; depending on local practice, further tests may include as follows, measurement of tumor markers, further imaging (such as gadolinium-enhanced MRI or contrast enhanced US), surgical biopsy or orchiectomy. Routine clinical algorithm in our center consists of measurement of tumor markers (AFP and β-hcg) immediately after the detection of TM in scrotal US. If markers are unremarkable no follow-up is recommended.

Unfortunately our study has several limitations. First, we cannot follow up patients with scrotal US due to retrospective design of the study. Second, we do not have data about spermiogram due to small age group. Finally, single measurement was done by the same radiologist to all cases. Therefore, interrater or intrarater agreement cannot be measured.

5. CONCLUSION

Regarding to our study and literature review, testis volume is not statistically different in TM patients and healthy control in similar age group. If a volume loss is detected in TM cases, other causes should be evaluated. Since nephrolithiasis is markedly higher in patients with TM, renal ultrasound may be considered as a screening in TM or kidney stone can be preferred etiology in case of acute abdominal pain.

REFERENCES

1. Goede J, Weijerman ME, Broers CJM. Testicular Volume and Testicular Microlithiasis in Boys With Down Syndrome. The Journal of Urology. 2012;187:1012-1017

2. Pedersen MR, Osther PJS, Rafaelsen SR. Ultrasound Evaluation of Testicular Volume in Patients with Testicular Microlithiasis. Ultrasound Int Open 2018; 4: E99–E103

3. Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: Guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol 2015; 25: 323–330

4. Chiang LW, Yap TL, Asiri MM, Phaik Ong CC, Low Y, Jacobsen AS (2012) Implications of incidental finding of testicular microlithiasis in paediatric patients. J Pediatr Urol 8(2):162– 165

5. Kunde M, Kunze C, Surov A, Ruschke K, Spielmann RP. Evaluation of testicular volume in 0-18-year old boys by sonography. Urologe 2015; 54: 1772–1778

6. Bayramoglu Z, Kandemirli SG, Comert RG, Akpinar YE, Caliskan E, Yilmaz R et al. Shear wave elastography evaluation in pediatric testicular microlithiasis: A comparative study. J Med Ultrason 2018; 45: 281–286

7. Serter S, Gümüş B, Ünlü M, et al: Prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population. Scand. J. Urol. Nephrol. 2006; **40**: 212–214.

8. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, et al: The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. J. Urol. 2001; **166**: 2061–2064.

Presentation ID / Sunum No= 127

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1971-6856

Gebelikte Covıd-19; Yoğun Bakım Yönetimi ve 4 Hastanın Sonuçları

Exp. Dr. Ahmet Bindal[1]

[1]*ŞANLIURFA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ*

Özet

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde pnömoni vakalarının sayısındaki ani artışla yeni bir Coronavirüs türü tanımlanmış oldu. Salgının hızla tüm dünyaya yayılması ile Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 de bu durumu severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemisi olarak adlandırdı. SARS-CoV-2 'nin organizmada farklı organ tutulumlarına neden olması bu hastalığın tedavisinde farklı yaklaşımlara neden olmuştur. Gebelerde gelişen COVİD- 19 enfeksiyonunun sonuçları ve vertikal geçişin potansiyel riskleri temel bir sorun oluşturmaktadır. Her ne kadar vertikal geçişlerle alakalı kesin kanıtlar olmasa da etkilenen gebe ve buna bağlı görülebilen ölümlerin önüne geçilmesi amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Salgının başlangıcından beri 388 gebe hasta, hastanemizde COVİD-19 tedavisi almış olup, bunlardan 4 gebe hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Yoğun bakımda takip ettiğimiz bu 4 gebe hastanın 3'ü servise taburcu oldu. 1 hasta ARDS nedeniyle eksitus olmuştur. Bu yazıda gebe olan ve COVİD-19 tanısı COVİD-19 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ile doğrulanmış ve yoğun bakımda takip edilmiş dört gebe hastanın kliniği, tedavi yönetimi ve sonuçlarını literatür eşliğinde tartışarak kendi tecrübemizi paylaşmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Gebelik, Yoğunbakım

Giriş:

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde pnömoni vakalarının sayısındaki ani artışla yeni bir Coronavirüs türü tanımlanmış oldu. Salgının hızla tüm dünyaya yayılması ile Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 de bu durumu severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemisi olarak adlandırdı (1). SARS-CoV-2 'nin organizmada farklı organ tutulumlarına neden olması bu hastalığın tedavisinde farklı yaklaşımlara neden olmuştur (2-4). Gebelerde gelişen COVİD- 19 enfeksiyonunun sonuçları ve vertikal geçişin potansiyel riskleri temel bir sorun oluşturmaktadır. Her ne kadar vertikal geçişlerle alakalı kesin kanıtlar olmasa da etkilenen gebe ve buna bağlı görülebilen ölümlerin önüne geçilmesi amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (5).

Amaç:

Salgının başlangıcından beri 388 gebe hasta, hastanemizde COVİD-19 tedavisi almış olup, bunlardan dört gebe hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Bu yazıda gebe olan ve COVİD-19 tanısı COVİD-19 polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ile doğrulanmış ve yoğun bakımda takip edilmiş dört gebe hastanın kliniği, tedavi yönetimi ve sonuçlarını literatür eşliğinde tartışarak kendi tecrübemizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu 1:

26 yaşında 25 hafta 3 günlük gebe hasta, gravida 6 parite 3, pandemi servisinde pnömoni ile takip edilen ve PCR testi pozitif olan hasta solunum sıkıntısının artması, takipne gelişmesi, saturasyon değerinin (10 litre/dakika rezervuarlı maske oksijen desteğine rağmen %84) düşmesi sonrası yoğun bakıma kabul edildi. Taşikardik (120 1/dakika), takipneik (soluk sayısı: 32 1/dakika) olan hastanın posteroanterior akciğer grafisinde yaygın infiltrasyon izlendi. Meropenem 3X1gram intravenöz, azitromisin 1X500 miligram peroral, ritonavir- lopinavir 2X2 tablet peroral, enoksiparin 0,6 1X1subkutan, deksametazon 1X6 miligram intravenöz tedavileri başlandı. Yatışının birinci gününden itibaren solunum sıkıntısı belirgin olan hastaya nazal yüksek akım oksijen tedavisi ve aralıklı CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavileri uygulandı. Yoğun bakıma yatışı itibarıyla CPAP ve yüksek akım nazal oksijen tedavisi verilen hastaya günlük NST (nonstres test) takibi yapıldı. NST'de herhangi fetal stres bulgusuna rastlanılamayan hastanın yatışının 3. Günü NST'de aktivite bozukluğu, hastanın saturasyon değerinde belirgin azalma, hipoksemiye sekonder ajitasyon izlenmesi üzerine kadın hastalıkları ve doğum ekibi tarafından acil olarak sezaryene alındı. 27 hafta, preterm, 700 gram kız bebek doğumu gerçekleştirildi. Yeni doğan ekibi tarafından değerlendirilen bebekte prematuriteye bağlı olarak solunum yetmezliği izlenmesi üzerine entübe edilerek yoğun bakım takibine planlandı. Hasta ise sezaryen sonrası entübe olarak yoğun bakıma alındı. Ritonavir- lopinavir tedavisi kesilerek favipravir tedavisine geçildi. Görülen toraks bilgisayarlı tomografisinde yaygın tutulum izlenen hastanın yüksek oksijen değerleri ve yüksek PEEP (ekspiryum sonu pozitif basınç) ayarlarına rağmen satürasyonları düşük seyretti. Mekanik ventilatörde ARDS (adult repiratory distress syndrome) protokolü (düşük tidal hacim, yüksek PEEP) uygulandı. Bu mekanik ventilatör stratejisi uygulanması esnasında hasta sedatize edildi. Günlük olarak sedasyon tatilleriyle bilinç durumu izlenen hastanın; mekanik ventilatör uyumsuzluğunun artması sonrası kas gevşetici uygulaması yapıldı. Sedasyon ve kas gevşetisi tedavi devam ederken hipotansiyonu derinleşen hastaya vazopressor destek başlandı. Takipleri boyunca lenfopenisi olan hastanın yatışının 8. günü inflamatuar belirteçleri düşmesine rağmen ateşi oldu. Enfeksiyon odağı için tarama yapıldı. Hemodinamik instabilite nedeniyle abdomen tomografi çekilemeyen hastaya abdomen ultrasonografisi yapıldı. Herhangi patolojik bulguya rastanılmadı. Yara yeri normal olarak izlendi. Ateşi devam etmesi nedeniyle mevcut tedavisine antifungal tedavi eklendi. Mekanik ventilatöre bağlandığından beri hipoksik- hipotansif olan hastada yoğun bakım yatışının 14. gününde bradikardi ve akabinde kardiak arrest gelişti. CPR'a (kardiyopulmoner resisutasyon) yanıt vermeyen hasta eksitus oldu.

Olgu 2:

30 haftalık 18 yaşında gravida: 1 parite: 0 olan PCR pozitif gebe hasta, pandemi servisinde takibi devam ederken genel durumun kötüleşmesi, rezervuarlı maske ile 8 litre/dakika oksijen tedavisine rağmen hipoksi ve takipne gelişmesi üzerine yoğun bakıma kabul edildi. Yüksek akım oksijen tedavisi ve aralıklı CPAP uygulaması yapıldı. Yoğunbakıma yatışındaki oksijen saturasyonu %88, taşikardik (> 130 1/dakika), ve takipneik (soluk sayısı >25 1/dakika) olan hastada oksijen tedavisi sonrası satürasyonun yükseldiği izlendi. Geliş laboratuar değerlerinde CRP (168 miligramg/litre), prokalsitonin (1,9 nanogram/mililitr), WBC (14000 1/milimetreküp) değerlerinin yüksek olması üzerine hastaya; meropenem 3X1gram intravenöz, azitromisin tablet 1X500 miligram peroral, ritonavir- lopinavir 2X2 tablet peroral, enoksiparin 0,6 subkutan 1X1, deksametazon 1X6 miligram intravenöz tedavileri başlandı. Günlük NST kontrolü yapılarak kadın doğum hekimiyle görüşüldü. Aralıklı CPAP ve yüksek akım oksijen tedavileri devam ederken yatışının 3. günü hastada NST'de fetal bradikardi ve variabilite kaybı olması sonrası acil sezaryen operasyonu uygulandı. 31 hafta cesametinde erkek bebek doğumu gerçekleştirildi. Bebek izlem amacıyla yeni doğan ünitesine alındı. Spinal anestesi altında opere edilen hasta operasyon sonrası yoğun bakıma yeniden alındı. Antiviral tedavisi favipravirle değiştirdi. Kadın doğum hekimi tarafından günlük olarak değerlendirilen hastanın sezaryen sonrası oksijen desteği azaltılmaya başlandı. Operasyondan 2 gün sonra nazal oksijene geçilen hastanın CPAP tedavisi sonlandırıldı. Takipleri esnasında vital bulguları stabil olan hasta yoğun bakım yatışının. 5. günü pandemi servisine devredildi.

Olgu 3:

35 yaş 34 hafta gebe; pnömoni tablosu olan ve COVİD- 19 Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) testi pozitif olan hasta pandemi servisinde takibi devam ederken genel durumun kötüleşmesi, rezervuarlı maske ile 10 litre/dakika oksijen tedavisine rağmen hipoksik ve takipneik olması üzerine yoğun bakıma kabul edildi. Yüksek akım oksijen tedavisi ve aralıklı CPAP uygulaması yapıldı. Geliş oksijen saturasyonu %86, taşikardik (> 135 1/dakika), takipneik (soluk sayısı >28 1/dakika) olan hastanın oksijen tedavileri sonrası satürasyonunun yükseldiği izlendi. Pandemi servisinde almış olduğu; meropenem 3X1gram intravenöz, azitromisin tablet

1X500 miligram peroral, ritonavir- lopinavir 2X2 tablet peroral, enoksiparin 0,6 subkutan 1X1, deksametazon 1X6 miligram intravenöz tedavileri tedavilerine devam edildi. Geliş laboratuar bulgularında herhangi anormal değer saptanmadı. NST izleminde fetal distress izlenmesi üzerine yoğun bakıma yatışının 6. saatinde sezaryene alındı. Spinal anestezi altında yapılan operasyonla 35 hafta cesametinde erkek bebek doğumu gerçekleştirildi. Sezaryan sonrası yoğun bakım takiplerine devam edildi. Kadın hastalıkları ve doğum hekimlerince günlük olarak izlenen hastanın yüksek akım nazal oksijen ve CPAP tedavilerine devam edildi. Takipleri esnasında deliryuma giren hastaya aralıklı haloperidol tedavisi başlandı. Yakınları salona alınarak hastanın psikolojik olarak rahatlaması sağlandı. Yatışının 5. gününden itibaren oksijen destekleri azaltılmaya başlandı. Yüksek akım oksijen tedavisinden nazal kanül ile oksijen tedavisine geçildi. Uygulanan CPAP sayısı ve süresi azaltıldı. Takiplerinde genel durumu düzelen hasta yoğun bakım yatışının 10. günü servise devredildi.

Olgu 4:

23 yaşında 37 haftalık gebe hasta pnömoni tablosu PCR pozitifliği ile pandemi servis takibi devam ederken genel durumun kötüleşmesi, rezervuarlı maske ile 14 litre/dakika oksijen tedavisine rağmen hipoksik ve takipneik olması üzerine yoğun bakıma kabul edildi. Yoğun bakıma kabulünde yüksek akım oksijen tedavisi ve aralıklı CPAP uygulaması yapıldı. Geliş oksijen saturasyonu %84, taşikardik (> 135 1/dakika), takipneik (soluk sayısı >34 1/dakika) olan hastanın oksijen tedavileri sonrası saturasyonunun yükseldiği izlendi. Pandemi servisinde almış olduğu; meropenem 3X1gram intravenöz, azitromisin tablet 1X500 miligram peroral, ritonavir- lopinavir 2X2 tablet peroral, enoksiparin 0,6 subkutan 1X1, deksametazon 1X6 miligram intravenöz tedavileri devam edildi. Yoğun bakıma kabulü sonrasında çekilen NST'de fetal bradikardi olması üzerine hasta acil olarak sezaryene alındı. Spinal anestezi uygulanarak yapılan sezaryen operasyonuyla miad gebelik cesametinde kız bebek doğumu geçekleştirildi. Bebekte herhangi problem izlenmemesine rağmen gözlem amaçlı yenidoğan yoğun bakımına alındı. Operasyon sonrası yoğun bakıma yeniden alınan hasta desatüre (sat: < %84) ve takipneik (>35 1/dakika) olması nedeniyle CPAP tedavisine başlandı. CPAP tedavisi esnasında kliniğinin stabil olduğu izlendi. Oksijenizasyonu düzelmesi sonrası yüksek akım oksijen tedavisi ve aralıklı CPAP uygulamasına geçildi. Doğum sonrası ritonavir- lopinavir kesilerek favipravir tedavisine başlandı. Oksijen destekleri azaltılan hasta takiplerinde stabil olması sonrası yoğun bakım yatışının 7. günü pandemi servisine devredildi.

Tartışma

Tüm dünyada 200 milyonun kişinin üzerinde kişiyi etkileyen, 4 milyon insanın da ölümüne neden olan COVİD- 19 hasalığı ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da tanımlanmıştır (6, 7). SARS- CoV- 2 Betacoronavirüs ailesinden olan tek sarmallı bir RNA virüsüdür. COVİD- 19 hastalarının %80'inde semptom görülmez ya da hafif semptomlar görülürken, %20'sinde hastane yatışı gerekmektedir. Hastane yatışı gereken hastaların da %5'inde yoğun bakım ihtiyacı olurken; bu hastalarda %70'e yakın mortalite oranları görülmüştür (8, 9). Etkilenen hasta sayısının giderek artması, gebe populasyonunun da COVİD-19 nedeniyle hastalanmasına neden olacaktır. Böylesi bir durumun sağlık çalışanlarını, COVİD-19 nedenli gebe ve yenidoğan ölümleriyle karşı karşıya bırakması muhtemeldir.

Gebeler normal populasyonla karşılaştırıldığında ağır COVİD-19 pnömonisi açısından daha yüksek risk altındadır (10). Her ne kadar gebeler yüksek risk altında bulunsa da, normal populasyonla karşılaştırıldığında daha hafif semptomlar görüldüğü izlenmiştir (11). Enfekte olan gebe ve gebe olmayan kadınlar karşılaştırıldığında benzer oranda yoğun bakım yatışları olurken, enfekte gebelerde daha fazla preterm eylem ve sezaryenler olmaktadır (12).

Gebeliğin 3. trimestri ile birlikte azalmış mukosiliyer aktivite ve sebep olduğu artmış viral replikasyon bu dönemde görülebilecek solunumsal ve kardiyak problemlerin nedeni olabilir (13). Vertikal geçişle alakalı veriler henüz net değilken bazı olgularda yaşamın ilk günü PCR pozitifliği bu geçişin olma ihtimalinin yüksek olduğu göstermektedir (14). Direkt bir fetal geçiş olmasa bile sebep olabileceği plasental malperfüzyon ve vasküler trombozlara bağlı olarak fetal ölümler ve erken doğum eylemi izlenebilmektedir (15).

Hastalığın başlangıç evresinde solunum yollarında viral enfeksiyon izlenirken (Faz 1), tablonun ilerlemesiyle birlikte gelişen pnömoni ile non- hipoksik (Faz 2a), hipoksik (Faz 2b) dönem ve sonrasında hiperinflamatuar (Faz 3) dönem görülebilmektedir (16). Hiperinflamatuar faza sebep olan hiperinflamatuar yanıt, proinflamatuar sitokinlerin aşırı yapımının neden olduğu çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen bir klinik durumdur (17). Gebelerde görülen hiper inlamatuar faz gebelik trimesterine göre değişiklik gösterebilmektedir. Özellikle 1. ve 3. trimesterin proinflamatuar dönem için daha yoğun bir dönem olması nedeniyle COVİD-19 nedenli sitokin fırtınası daha şiddetli bir inflamatuar hasara neden olabilir (18).

T hepler 1 ve T helper 2 hücrelerindeki aşırı uyarılması IL (interlökin) 4-6-10 ve IFN (interferon) gama gibi hiperinflamatuar maddelerin aşırı yapımına neden olur (9).

Gebelikte özellikle 2. trimesterle birlikte fonksiyonel rezidüel kapasite ve reziduel volüm azalır (19). Azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve rezidüel volümle (RV) birlikte gelişebilecek pnömoni tablosu hastaların oksijenizasyonunu ciddi bir şekilde etkilemektedir.

Yukarıda bahsedilen olguların tamamında erken doğum eylemi söz konusu oldu. Plasental patolojik inceleme yapılmamış olsa da hastalarımızda oluşan hipoksemi tablosunun fetal strese neden olduğu düşüncesiyiz.

Bir olgumuz hariç sunulan tüm olgularda doğum sonrası intraabdominal basıncın göreceli olarak azalması ile gerçekleşen fonksiyonel rezidüel kapasitenin artışı ile oksijenisazyonda düzelme izledik.

Her ne kadar hastalar proinflamatuar dönemde olsa da hastalarırın hiç birinde sitokin fırtınası izlenmedi. Eksitus olan hastamız viral pnömoniye sekorder ARDS tablosu nedeniyle kaybedildi. Mekanik ventilatör stratejilerine, sedasyon ve kürarizasyon eklememize rağmen oksijenizasyon düzelmedi. Hastaya morbid obez olması nedeniyle prone pozisyonu uygulanamadı.

Devam eden pandemi süreci daha fazla gebenin etkilenmesine yol açabilmektedir. COVİD-19 hastalığı her ne kadar çoğu gebede hafif semptomlarla geçiriliyor olsa da sebep olduğu ciddi solunum yetmezliği ve plasental etkilerle ile önemli bir maternal ve fetal mortalite ve morbidite nedenidir. Bu maternal ve fetal kayıplar önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu amaçla aşı uygulamalarının zamanında ve eksiksiz yapılması, kişisel temizlik kurallarına uyulmasının özellikle bu hasta grubunda hastalığın önlenmesinde önemli bir basamak olduğu düşüncesindeyiz.

Kaynaklar:

1. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology. 2020 Apr;5(4):536-44. PubMed PMID: 32123347. Pubmed Central PMCID: PMC7095448. Epub 2020/03/04. eng.

2. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Jr., Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nature reviews Nephrology. 2020 Dec;16(12):747-64. PubMed PMID: 33060844. Pubmed Central PMCID: PMC7561246 Epub 2020/10/17. eng.

3. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. The Lancet Neurology. 2020 Nov;19(11):919-29. PubMed PMID: 33031735. Pubmed Central PMCID: PMC7535629. Epub 2020/10/09. eng.

4. 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 Sep;17(9):543-58. PubMed PMID: 32690910. Pubmed Central PMCID: PMC7370876. Epub 2020/07/22. eng.

5. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 2020;62:e62. PubMed PMID: 32876296. Pubmed Central PMCID: PMC7458076. Epub 2020/09/03. eng.

6. (internet) WCDD. https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwq832BRA5EiwACvCWsa3654fAbkrx4izh8faMqt9KT9yWlMa9e5kTs9Z5Ix59yCLsWKKGXxoCVFEQAvD_BwE august 2021.

7. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi. 2020 Feb 10;41(2):145-51. PubMed PMID: 32064853. Epub 2020/02/18. chi.

8. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. The New England journal of medicine. 2020 May 21;382(21):2012-22. PubMed PMID: 32227758. Pubmed Central PMCID: PMC7143164. Epub 2020/04/01. eng.

9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England). 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed PMID: 31986264. Pubmed Central PMCID: PMC7159299. Epub 2020/01/28. eng.

10. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. Physiological reviews. 2021 Jan 1;101(1):303-18. PubMed PMID: 32969772. Pubmed Central PMCID: PMC7686875. Epub 2020/09/25. eng.

11. WHO Rot. China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 28 February 2020.

12. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. International journal of medical sciences. 2021;18(3):763-7. PubMed PMID: 33437211. Pubmed Central PMCID: PMC7797535. Epub 2021/01/14. eng.

13. Bende M, Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. The Laryngoscope. 1999 Jul;109(7 Pt 1):1108-10. PubMed PMID: 10401850. Epub 1999/07/13. eng.

14. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. American journal of perinatology. 2020 Jun;37(8):861-5. PubMed PMID: 32305046. Pubmed Central PMCID: PMC7356080. Epub 2020/04/19. eng.

15. Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Mor GG. Covid-19 pandemic and pregnancy. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2020 Oct;46(10):1958-66. PubMed PMID: 32779342. Pubmed Central PMCID: PMC7436660. Epub 2020/08/12. eng.

16. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2020 May;39(5):405-7. PubMed PMID: 32362390. Pubmed Central PMCID: PMC7118652. Epub 2020/05/05. eng.

17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England). 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. PubMed PMID: 32192578. Pubmed Central PMCID: PMC7270045. Epub 2020/03/21. eng.

18. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. Journal of reproductive immunology. 2020 Jun;139:103122. PubMed PMID: 32244166. Pubmed Central PMCID: PMC7156163. Epub 2020/04/04. eng.

19. Trakada G, Tsapanos V, Spiropoulos K. Normal pregnancy and oxygenation during sleep. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2003 Aug 15;109(2):128-32. PubMed PMID: 12860327. Epub 2003/07/16. eng.

Presentation ID / Sunum No= 144

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1734-2392

Erkek Üriner İnkontinansında Askı Ameliyatlarının (Male Sling) Etkinliği

Dr. Kubilay Sarıkaya[1], Prof.Dr. Mustafa Levent Emir[1], Assoc. Prof. Dr. Demokan Erol[1]

[1]Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Günümüzde benign prostat hiperplazisi nedeniyle yapılan transüretral prostat rezeksiyonu ve açık prostat cerrahisi, ayrıca prostat kanseri nedeniyle yapılan radikal prostatektomi sonucu gelişen postprostatektomi üriner inkontinans (PPİ), hastaların hayat kalitelerini ciddi şekilde bozmaktadır. PPİ'ın cerrahi tedavilerinden en sık uygulananlar artifisiyel üriner sfinkter (AUS) yerleştirilmesi ve intraüretral enjeksiyon tedavileridir. Erkek askı ameliyatları-male sling (MS) ise bu prosedürlere alternatif olarak uygulanan güncel tedavi yöntemlerinden birisidir. Kliniğimizde askı yöntemlerinin etkinliğini araştırmak amacıyla PPİ' lı 11 erkek hastaya MS operasyonu uygulanmıştır. Hastalardan 7'sinde kemik askı yöntemi uygulanırken, 4 hastada suprapubik askı yöntemi uygulanmıştır. Hiçbir hastada intraoperatif veya postoperatif dönemde ciddi komplikasyon gelişmemiştir. Postoperatif erken dönemde 1 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişmiş ve antibiyotik tedavisiyle düzelmiştir. İki hastada gelişen akut üriner retansiyon ise suprapubik askıların bir miktar gevşetilmesiyle düzelmiş ve hastaların rahat idrar yaptıkları gözlenmiştir. Ortalama 16,2 aylık takipte kontinansı sağlamaktaki başarı oranımız %66,7 iken, toplam hasta memnuniyet oranımızın da % 66,7 olduğu görülmüştür. Sonuç olarak PPİ'ın cerrahi tedavisinde MS prosedürü AUS yerleştirilmesi ve intraüretral enjeksiyon tedavilerine alternatif olabilecek başarılı bir yöntemdir. Teknik olarak kolay uygulanabilir olması ve fizyolojik işemeye olanak sağlamasının yanında düşük maliyeti de günümüzde prosedürü daha çekici hale getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Üriner İnkontinans,askı Ameliyatları, Erkek

GİRİŞ

Üriner inkontinans idrarın istemsiz olarak kaçırılmasıdır. Etkilenen kişilerde oluşturduğu sosyal, fiziksel sorunlar ve ciddi ekonomik kayıp nedeniyle ürologlar için her geçen gün daha fazla önem kazanmaktadır. 1995 verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde üriner inkontinansın yıllık tedavi maliyeti 20 milyar dolardır (1). Amerikan Üroloji Topluluğu (AUA) 'nun yayınladığı seriye göre transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrası ped ya da toplayıcı cihaz kullanmayı gerektiren inkontinans oranının % 0,4 olduğu bildirilmiştir (2). Yine ABD' de 2716 üroloğun verilerini kapsayan bir diğer çalışmada da TUR-P sonrası gelişen üriner inkontinans oranının % 3,3 olduğu bildirilmiştir (3). Radikal prostatektomi (RP) sonrası gelişen üriner inkontinans oranları ise daha yüksek olup ürologlar açısından yakın zamanda en çok tartışılan konulardan birisidir. Herr ve ark'nın verilerine göre radikal prostatektomi geçiren hastaların %26'sında hayat

kalitesini bozan inkontinans mevcuttur (4). Buna ileveten, yayınlanan serilere göre RP geçiren hastaların % 3-60'ında üriner inkontinans nedeniyle hayat kalitesini yükseltmek için operasyon gerekli olmaktadır (5). RP sonrası oluşan üriner inkontinansın seksüel doyumda da azalmaya neden olduğu ve günlük aktivitelerin kısıtlanmasına yol açtığı, sonuçta da hastalarda tekrar ameliyat olma isteği oluştuğu gösterilmiştir (6). Günümüzde erken tanı olanaklarının artmasına paralel olarak daha genç ve sağlıklı hastalara RP uygulanmasının neticesinde, inkontinansın hayat kalitesi üzerine olan etkisi daha fazla önem kazanmaktadır. Bu amaçla Litwin ve ark erken evre prostat kanseri için tedavi edilen hastaların hayat kalitesini araştıran hastalık spesifik UCLA (Kalifornia Üniversitesi, Los Angeles) prostat kanser endeksini oluşturmuşlardır (7). Her ne kadar cerrahi tekniklerin ilerlemesiyle 1990'lı yıllardan itibaren üriner inkontinans oranlarının düştüğü bildirilse de, yıllık gerçekleştirilen operasyon sayılarındaki artışa paralel olarak PPİ prevalansı da muhtemelen artmıştır (8). Sonuç olarak PPİ üroloji pratiğinde her geçen gün daha önemli bir konu haline gelmekte ve inkontinansın tanı ve tedavisi üzerinde daha fazla çalışma gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2004 ve Nisan 2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği'nde stres üriner inkontinansı (SUI) olan toplam 11 erkek hastaya MS operasyonu yapılmıştır. Tüm hastalar detaylı öykü, fizik muayene, idrar tahlili, idrar kültürü biyokimyasal inceleme ile değerlendirilmiştir. Tüm hastalara ürodinamik inceleme yapılırken, mesane boynu darlığı şüphesi olan 3 hastaya sistoskopi yapılmıştır. Bu hastalarda mesane boynu darlığı saptanmamıştır. Öyküde etyolojik faktörler, spontan ya da stres manevrasıyla idrar kaçışının derecesi, günlük ped kullanma sıklığı, zayıf akım varlığı ve urgency semptomları sorgulanmıştır. Ayrıca hastaların ilaç kullanım öyküleri ve nörolojik hastalık varlığı da detaylı olarak değerlendirilmiştir. Hastaların inkontinans şiddeti günlük ped kullanım sayısına göre tanımlanmıştır. Buna göre:

- 1-2 ped/gün: Hafif şiddetli inkontinans
- 3-5 ped/gün: Orta şiddetli inkontinans
- >5 ped/gün: Şiddetli inkontinans

olarak tanımlanmıştır. Hastaların genel sistemik muayeneleri ve detaylı ürolojik muayeneleri yapılmıştır. Glob vezikale varlığı ekarte edildikten sonra RP yapılmamış hastalarda parmakla rektal muayene yapılarak prostat değerlendirilmiştir. Hastaların valsalva manevrasıyla idrar kaçırdığı gözlenmiş ve nörolojik muayene ile perineal duyarlılık hisleri, sfinkter tonusu ve bulbökavernöz refleksleri değerlendirilmiştir. Sistometride hastaların abdominal leak point pressure (ALPP) değerlerinin <60 cm H_2O olduğu görülmüş ve intrinsik sfinkter yetmezliği olarak kabul edilmiştir.

Operasyon Teknikleri:

Operasyon öncesi tüm hastalara 2 gr İV seftriakson profilaksisi yapılmıştır. Hastaların 7'sinde kemik askı yöntemi uygulanırken, 4 hastaya suprapubik askı yöntemi uygulanmıştır. Askı materyali olarak 10 hastada polipropilen mesh kullanılırken, suprapubik askı uyguladığımız 1 hastada ise otolog rektus fascial graft kullanılmıştır.

1.Kemik askı yöntemi:

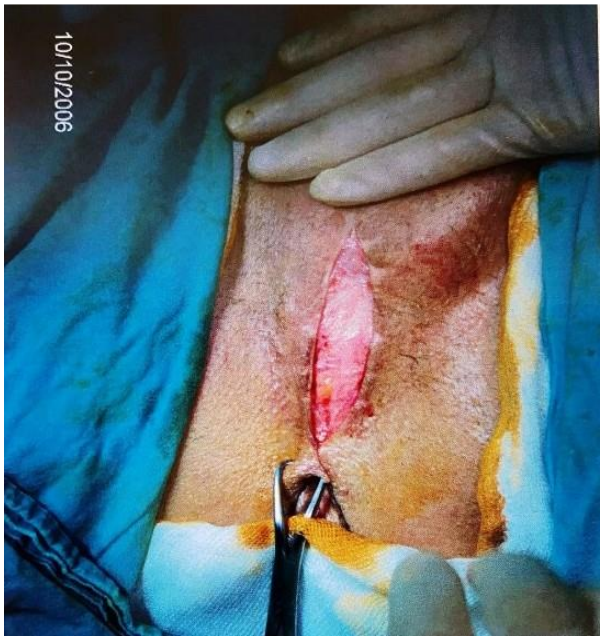
Hastaya litotomi pozisyonu verildikten sonra 16-18 F foley sonda üretral yolla takılıp mesane boşaltılmıştır. Yaklaşık 3-4 cm'lik vertikal orta hat perinael insizyon yapılarak cilt ciltaltı serbestlenmiş ve bulböspongiöz üretral doku ortaya konulmuştur. Daha sonra insizyon her iki laterale ilerletilerek pubik kemiğin inferior ramusunun medial bölümü görülmüştür. Üç adet 1 numara polipropilen sütür 1-1,5 cm aralıklarla önce bir taraf pubik ramusun periostunda, sonra da 5x4 cm lik polipropilen mesh'in bir kenarından sağlamca geçirilip bağlanmıştır. Polipropilen mesh'in diğer kenarından geçen vertikal 3 adet sütür ise mesh bulböz üretranın üstüne gelerek uygun baskıyı yapacak şekilde diğer taraf pubik kemik ramusunun periostundan geçirilerek sıkıca bağlanmıştır. Bu aşamada uygun gerginliği anlamak için üretral sondanın ucu fossa navikülarise çekilerek balonu 1,5-2 cc SF ile şişirilmiş ve 30-50 cm yükseklikten fizyolojik basınçta sıvı mesaneye gönderilirken karşı taraf polipropilen sütürler mesaneye sıvı akışının tam durduğu gerginlikte bağlanmıştır. Daha sonra foley sonda mesaneye ilerletilip balonu 10 cc SF ile şişirilerek bırakılmıştır. Takiben cilt ve ciltaltı dokular anatomik planda kapatılıp işleme son verilmiştir.

2.Suprapubik askı yöntemi:

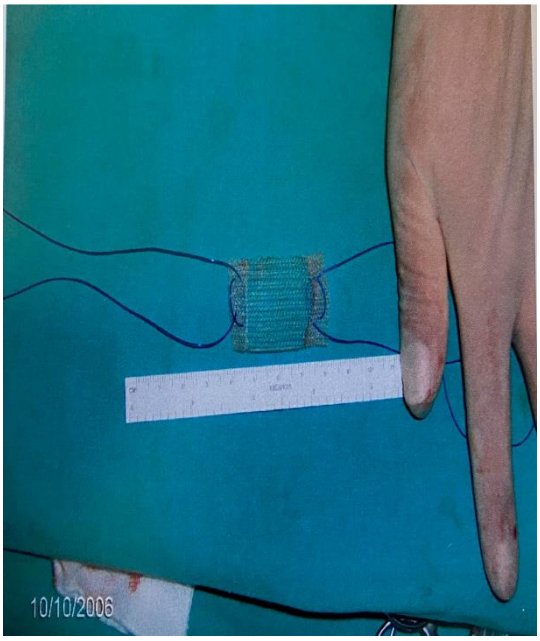
Bu yöntemde de kemik askı prosedüründe uygulanan aynı insizyon tekniğiyle cilt ciltaltı dokular serbestlenip bulböspongiöz üretral doku ortaya konulmuştur (Figür 1). Bu aşamadan sonra symphysis pubisin hemen üstünden, orta hattan yaklaşık 2'şer cm lateralde olacak şekilde 2 adet insizyon yapılarak cilt ve ciltaltı dokular serbestlenmiştir. Askı materyali olarak 3 hastada 5x2 cm lik polipropilen mesh (Figür 2) ve 1 hastada ise rektus fasiyal graft kullanılmıştır. Takiben suprapubik insizyonun önce bir tarafından Stamey iğnesi ile rektus fasiyası geçilmiş, işaret parmağı krus ile kavernöz cisim arasına sokularak işaret parmağı kılavuzluğunda iğne üretra ile krus arasından dışarı çıkarılmıştır (Figür 3). Daha sonra Stamey iğnesinin ucuna bağlanan 1 numara polipropilen sütürlerden bir tanesi suprapubik alana çekilip çıkarılmış ve takiben aynı işlem diğer tarafa da uygulanmıştır. Bu aşamada sistoüretroskopi yapılarak sütürlerin üretradan veya mesaneden geçip geçmediği kontrol edilmiştir. Suprapubik alandaki insizyonların tam ortasına üçüncü bir insizyon yapılıp sütürler ciltaltından düz klemp yardımıyla orta hatta çekilmiş ve askı materyali bulböz üretra üstüne yerleştirilmiştir (Figür 4). Uygun gerginlik kemik askı yönteminde olduğu gibi sağlanarak suprapubik orta hatta sütürler bağlanmıştır.

Hastaların postoperatif 2. günde üretral sondaları çekilerek takip edilmişlerdir. Postoperatif kontroller 1. hafta sonunda ve takiben 1,3,6,12,24 ve 36. aylarda yapılmıştır. Kontrollerde günlük kullanılan ped sayısı, genel sistemik muayene, üroflowmetri, işeme sonrası rezidüel idrar volümü (PVR) ölçümü yapılarak sonuçlar kaydedilmiştir. Hasta memnuniyet değerlendirmesi UCLA/RAND sorgulama sistemiyle yapılmıştır (9). Bu sisteme göre hastaların memnuniyet dereceleri ''hiç memnun değil'' den ''çok memnun'' a kadar 5 soru ile kategorize edilmektedir.

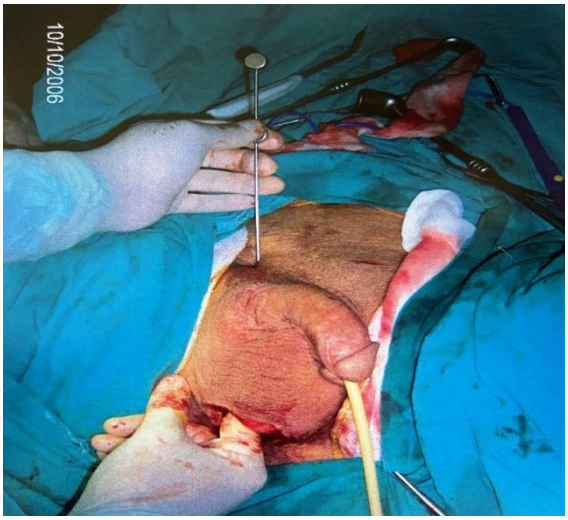
FİGÜRLER



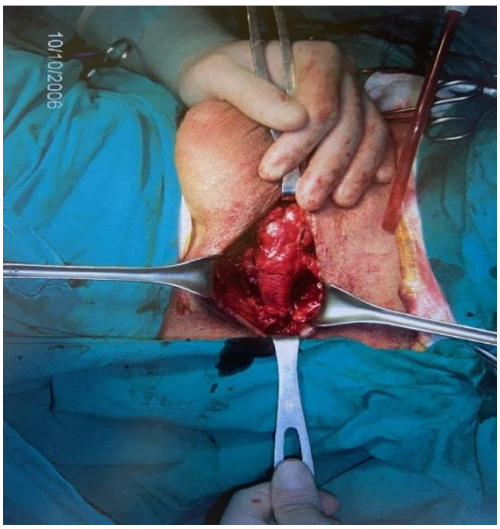
Figür 1: Male sling için perineal orta hat insizyonu



Figür 2: Askı materyalinin hazırlanması



Figür 3: Stamey iğnesinin geçişi



Figür 4: Askı materyalinin bulböz üretra üstüne yerleştirilmesi

BULGULAR

Hastaların median yaşının 61,6 (30-72) yıl olduğu bulunmuştur. SUİ 'ın etyolojisinde 7 hastada geçirilmiş RP, 1 hastada transvezikal prostatektomi, 2 hastada TUR-P ve 1 hastada da pelvik fraktüre sekonder üretra rüptürü olduğu tesbit edilmiştir (Tablo 1). Median operasyon süresinin 57,5 (45-70) dakika olduğu görülmüştür.Hiçbir hastada peroperatif ciddi kanama olmazken 1 hastada polipropilen sütürlerden birinin mesaneden geçtiği tesbit edilmiş ve sütür yeniden geçilmiştir. Suprapubik askı uyguladığımız 4 hastadan 2'sinde sonda çekildikten sonra akut üriner retansiyon (AUR) gelişmiş ve bu hastaların suprapubik sütürleri bir miktar gevşetilmiştir. Takiben bu hastaların rahat idrar yaptıkları gözlenmiştir. Bu 2 hastanın PVR

ölçümlerinde 100 ml 'den fazla rezidüel idrar varlığı tesbit edilmiş ve temiz aralıklı kateterizasyon önerilmiştir. Sonda çekimini takiben 11 hastanın 9 (%81,8)'unda tam kontinans sağlandığı görülmüştür. Hastaların 2(%18,2)'sinde ise 1-2 ped/gün'lük minimal düzeyli idrar kaçışı olduğu gözlenmiştir. Postoperatif erken dönemde hastaların 1(%9)'inde yara yeri enfeksiyonu gelişmiş ve antibiyotik tedavisi ile düzelmiştir. Median takip süresinin 16,2 (1-36) ay olduğu tesbit edilmiştir. Hastaların 1. ve 3. ay kontrollerinde 6 (% 54,5) hastada hiç idrar kaçışı olmazken, 2 (%18,2)'sinde 1-2 ped/gün'lük minimal idrar kaçışı ve 3 (%27,3)'ünde >5 ped/gün'lük ciddi idrar kaçışı olduğu izlenmiştir. Birinci yıl sonunda halen takipte olan 9 hastanın 5 (% 55,5)'inde hiç idrar kaçışı yokken, 1 (%22,2) hastada 1-2 ped/gün'lük minimal idrar kaçışı olduğu görülmüştür. Hastaların 3 (% 33,3)'ünde ise >5 ped/gün'lük şiddetli inkontinans olduğu görülmüştür. Hiçbir hastada üretral erozyon ya da atrofi izlenmemiştir. Uzun dönem takipte hiç idrar kaçışı olmayan hastalar ve 1-2 ped/gün'lük minimal idrar kaçağı olan hastalar kür olarak kabul edilmiştir. On iki aylık takip sonundaki toplam kür oranının % 66,7 ve UCLA/RAND sorgulama sistemine göre toplam hasta memnuniyet oranının % 66,7 olduğu tesbit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların preoperatif tanımlayıcı verileri ve inkontinans etyolojileri

Hastalar	Yaş(yıl)	İnkontinans Etyolojisi	İnkontinans Şiddeti (ped/gün)	Askı Yöntemi	Askı Materyali	İnkontinans Süresi (Ay)
1	64	RP	>5	Kemik askı	PPM	12
2	60	TUR-P	>5	Kemik askı	PPM	2
3	71	TVP	3-5	Kemik askı	PPM	3
4	30	Üretra rüptürü	>5	Kemik askı	PPM	120
5	64	TUR-P	>5	Suprapubik askı	PPM	60
6	53	RP	>5	Kemik askı	PPM	24
7	54	RP	>5	Suprapubik askı	Rektus fasia	6
8	71	RP	3-5	Kemik askı	PPM	24
9	72	RP	3-5	Suprapubik askı	PPM	14
10	69	RP	>5	Kemik askı	PPM	26
11	70	RP	3-5	Suprapubik askı	PPM	6

*RP: Radikal prostatektomi, TUR-P: Transüretral prostat rezeksiyonu, TVP: Transvezikal prosttektomi, PPM: Polipropilen mesh

Tablo 2: Hastaların postoperatif takip sonuçları

Hastalar	Askı yöntemi	Preoperatif ped/gün sayısı	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay	Hasta memnuniyeti
1	Kemik askı	>5	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Çok memnun
2	Kemik askı	>5	1-2	1-2	-	-	-

3	Kemik askı	3-5	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Çok memnun
4	Kemik askı	>5	1-2	-	-	-	-
5	Suprapubik askı	>5	>5	>5	>5	>5	Hiç memnun değil
6	Kemik askı	>5	>5	>5	>5	>5	Hiç memnun değil
7	Suprapubik askı	>5	1-2	1-2	3-5	>5	Hiç memnun değil
8	Kemik askı	3-5	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Çok memnun
9	Suprapubik askı	3-5	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Çok memnun
10	Kemik askı	>5	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	1-2	Oldukça memnun
11	Suprapubik askı	3-5	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Tam kuru	Çok memnun

TARTIŞMA

Günümüzde erkek SUİ' ının tedavisinde AUS yerleştirilmesi en sık kullanılan ve altın standart kabul edilen yöntemdir (10). Her türlü sfinkterik yetmezlik durumunda başarıyla uygulanabilme avantajına sahiptir. En sık AUS yerleştirilmesi endikasyonu ise PPİ' dır (11). AUS' in inkontinansı önlemekteki başarı oranı % 80-90 ve hasta memnuniyet oranı % 90' lar civarında bildirilmektedir (12). Bildirilen yüksek başarı oranlarına rağmen AUS' deki mekanik arıza ve sfikter başlığının yarattığı erozyon nedeniyle % 13-41 oranlarına varan cerrahi revizyon veya replasman gerekliliği bildirilmektedir (13). Ayrıca yerleştirilen sfikterin kullanımı için hastaların mental ve fiziksel kapasitesi yeterli olmalıdır. Öte yandan AUS' in yüksek maliyeti de diğer önemli bir dezavantajıdır. Brown ve ark nın yaptığı araştırmaya göre AUS yerleştirilmesinin ABD' deki maliyetinin 15.400 $ olduğu bildirilmiştir (14). Erkek SUİ'ının tedavisindeki bir diğer cerrahi seçenek olan intraüretral enjeksiyon tedavisi ise sınırlı seçilmiş hastalarda belli düzeyde başarılı olmaktadır. Bu yöntemin başarısı için hastanın anatomisinin iyi korunmuş olmasının yanı sıra, normal mesane kapasitesi ve kompliyansına sahip olması gereklidir (15). ALPP'si 60 cmH_2O' dan yüksek olan hafif-orta şiddetli inkontinansı olan hastaların enjeksiyon tedavisinden daha fazla fayda gördükleri bildirilmektedir (16). Bunun yanı sıra bir çok hastada tek enjeksiyon yeterli olamamakta, bu nedenle yapılan tekrarlı enjeksiyonlar ciddi maliyet artışına neden olmaktadır (14). Öte yandan mesane boynu kontraktürü olan hastalarda ve radyoterapi almış hastalarda başarı şansı oldukça düşük olup, bu hastalara enjeksiyon tedavisi önerilmemektedir (17).

Yakın zamanda erkek SUİ' ının cerrahi tedavisinde MS operasyonları popüler olmaya başlamış ve % 70-90' lar aralığında başarılı sonuçları bildirilmiştir. Schaffer ve ark nın abdomino-perineal yaklaşımla multipl Gore-Tex vasküler graft kullanarak yaptıkları çalışmada 36 hastanın 18 ay takip edildiği, % 56 oranında tam kuruluk sağlandığı, % 8 oranında yeterli iyileşmenin olduğu bildirilmiştir (18). Öte yandan bu çalışmaya göre hastaların % 6'sında oranında üretral erozyon gelişmiştir. Migliari ve ark nın yaptığı bir diğer çalışmada da 9 hastadan 5'inde tam iyileşme olurken, 2' sinde önemli derecede iyileşme olduğu, 2 'sinde ise prosedürün başarısız olduğu bildirilmiştir (19).

MS operasyonlarındaki en önemli sorunlardan biri uzun dönemde askı materyalinin gerginliğinin azalması ve inkontinansın tekrarlamasıdır. Bu sorunu önlemek amacıyla gerginliği ayarlanabilir askı materyalleri geliştirilmiştir. Salomon ve ark nın gerginliği ayarlanabilir Argus cihazıyla yaptıkları suprapubik askı yönteminde 48 hastanın 7,5 aylık takibi sonunda % 83 oranında başarı bildirilmiştir (20). Argus askı cihazı ile yapılan bir diğer benzer çalışmada da Moreno ve ark 5 hasta üzerindeki kısa süreli takip sonuçlarında sistemin güvenli, uygun maliyetle kolay uygulanabilir olduğuna vurgu yapmışlardır (21). Gerginliği ayarlanabilir bir diğer askı sistemi ise Reemeks askı sistemi olup Alejandro Sousa ve ark bu sistemin sonuçlarını bildirmişlerdir

(22). PPİ'lı 51 hastayı kapsayan bu çalışmaya göre, 5 hastada postoperatif erken dönemde gerginliğin yeniden ayarlanması gerekli olmuştur. Ayrıca bu çalışmaya göre toplam kür oranının %64,7 olduğu, %19,6 oranında kısmi inkontinansın izlendiği ve % 15,7 oranında da inkontinansın tam olarak tekrarladığı bildirilmiştir. Gerginliği ayarlanabilir askı aletleriyle ilgili çalışmalar devam etmekte olup, uzun dönem çalışmaları yöntemin etkinliği, güvenilirliği ve maliyetiyle ilgili daha doğru fikir verecektir.

MS prosedürlerinden bizim uyguladığımız kemik askı ve suprapubik askı yöntemlerine ilaveten tanımlanan bir diğer yöntem de transobturator askı prosedürüdür. Bu prosedürde, kemik askıda görülebilen muhtemel periost komplikasyonlarının ve suprapubik askıda görülebilen olası mesane ve üretra yaralanması riskinin minimalize edilmesi amaçlanmıştır (23). Erkek SUİ' ının cerrahi tedavisinde askı ameliyatları her geçen gün daha fazla merkezde uygulanmakta, hasta sayısı ve takip sonuçlarıyla ilgili veriler artmaktadır. Dolayısıyla intraüretral enjeksiyon ve AUS yerleştirilmesine karşı ciddi bir alternatif oluşturmaktadır. MS operasyonlarında anatomik bütünlüğün korunması, erozyon ve enfeksiyon riskinin düşük olması, mental ve fiziksel kapasitesi yetersiz hastalarda iyi bir alternatif olması, hemen her merkezde uygulanabilecek kolay cerrahi yöntem olması ve maliyet avantajı bu seçeneği daha popüler kılmaktadır. Bizim çalışmamızda da MS prosedürü uyguladığımız hastalarda literatür verileriyle benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Birinci yılın sonunda başarı oranımızın %66,7 ve hasta memnuniyet oranımızın %66,7 olduğu görülmüştür. Hiçbir hastada intraoperatif veya postoperatif ciddi komplikasyon gelişmemiş olması yöntemin güvenilirliğini desteklemektedir. Kemik askı yöntemi uyguladığımız hastalarda kemik delici kullanmamamız ve suprapubik askı yönteminde de gerginliği ayarlanabilir askı aleti kullanmamamız maliyetin oldukça düşük olmasını sağlamıştır. Çalışmamızda bir MS operasyonunun ortalama maliyetinin 980 $ olduğu ve prosedürün maliyet açısından oldukça avantajlı olduğu tesbit edilmiştir. Gelişmekte olan ülkemiz açısından diğer prosedürlere kıyasla MS'in maliyet avantajının oldukça önemli olduğu kanısındayız. Diğer yöntemlerle kıyaslanabilir başarı ve hasta memnuniyet oranlarının yanı sıra düşük komplikasyon riski de MS ameliyatlarıyla ilgili geleceğe yönelik umutlarımızı arttırmaktadır. Ancak daha fazla sayıda hastayı kapsayan uzun dönem takip sonuçları prosedürle ilgili daha doğru fikir verecektir.

KAYNAKLAR

1. Todd H. Wagner, Teh-Wei Hu: Economic costs of urinary incontinence in 1995. Urology 1998; 51: 355-361.
2. Mebust WB, Holtgravve HL, Cockett ATK, et al: Transurethral Prostatectomy: Immediate and postoperative complications: A cooperative study of 13 participainting institutions evaluating 3,885 cases. J Urol 1989; 141: 243-247.
3. Holtgravve HL, Mebust WK, Dowd JB, et al: Transurethral Prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American urology. J Urol 1989; 141: 248-253.
4. Herr HW. Quality of life of incontinent men after radical prostatectomy. J Urol. 1994; 151:652-4.
5. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol. 1999; 162:433-8.
6. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). Urology 1993;42:622-9.
7. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brook RH. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. JAMA. 1995 ;273:129-35.
8. Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JE. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. JAMA. 1993; 26:2633-6.
9. Rajpurkar AD, Onur R, Singla A. Patient satisfaction and clinical efficacy of the new perineal bone-anchored male sling. Eur Urol. 2005; 47:237-42.
10. Goldwasser B, Furlow WL, Barrett DM. The model AS 800 artificial urinary sphincter: Mayo Clinic experience. J Urol . 1987; 137:668-71.

11. Pérez LM, Webster GD. Successful outcome of artificial urinary sphincters in men with post-prostatectomy urinary incontinence despite adverse implantation features. J Urol . 1992; 148:1166-70.

12. Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB. Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. J Urol. 1989; 141:307-10.

13. Gousse AE, Madjar S, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy urinary incontinence: long-term subjective results. J Urol. 2001; 166:1755-8.

14. Brown JA, Elliot DS and Barrett DM: Prosttectomy urinary incontinence: a comparison of the cost of conservative versus surgical management. Urology 1998; 51: 715.

15. Cespedes RD. Collagen injection or artificial sphincter for postprostatectomy incontinence: collagen. Urology. 2000; 55:5-7.

16. Smith DN, Appell RA,Rackley RR, et al: Percutaneus antegrade collagen injection therapy for post-prostatectomy incontinence. J Urol. 1998; 160:364.

17. Aboseif SR, O'Connell HE, Usui A, McGuire EJ. Collagen injection for intrinsic sphincteric deficiency in men. J Urol. 1996; 155:10-3.

18. Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. J Urol. 1998; 159:1510-5.

19. Migliari R, Pistolesi D, De Angelis M. Polypropilene sling of the bulbar urethra for post-radical prostatectomy incontinence. Eur Urol. 2003; 43:152-7.

20. Salomon V. Romano,Sergio E.Metrebian, Fernando V, et al: An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicentre trial. BJU Int 2006; 97:533-539.

21. Moreno Sierra J, Victor Romano S, Galante Romo I, Barrera Ortega J, Salinas Casado J, Silmi Moyano A. Nuevo sling masculino "Argus" para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo [New male sling "Argus" for the treatment of stress urinary incontinence]. Arch Esp Urol. 2006; 59:607-13.

22. Alejandro Sousa,Javier C,Franco M et al: Adjustable Suburethral Sling (Male Reemex System) in the Treatment of Male Stress Urinary Incontinence: A Multicentric European Study. European Urology 2007; 52:1473-80.

23. Bauer W, Karik M, Schramek P. The self-anchoring transobturator male sling to treat stress urinary incontinence in men: a new sling, a surgical approach and anatomical findings in a cadaveric study. BJU Int. 2005; 95:1364-6.

.

Presentation ID / Sunum No= 150

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0242-0570

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Optik Disk Morfolojisi ve Retina Sinir Lifi Tabakasının Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Nihat Aydın[1], Asst. Prof. Dr. Mustafa Çapraz[1], Exp. Dr. Melek Tüfek[1], Asst. Prof. Dr. Orhan Altunkaya[1]

[1]Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi
**Corresponding author: NİHAT AYDIN*

Özet

Ailevi akdeniz ateşi hastalarında optik disk morfolojisi ve retina sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi Amaç: Ailevi akdeniz ateşinin(FMF) hastalarda optik sinir morfolojisi ve retina sinir lifi tabakasına etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Yöntem ve gereçler: 28 FMF hastası (13 erkek, 15 kadın) aynı sayıda kontrol grubuyla (11 erkek, 17 kadın) çalışmaya dahil edildi. Optik disk morfolojisinin değerlendirilmesi ve retina sinir lifi analizi optik koherens tomografi cihazıyla yapıldı. Sonuç: Çalışmaya katılan FMF hastalarının ortalama yaşı 39.9±11.7' ydi. Kontrol grubunun ortalama yaşı 43.6±13.7'di. Ortalama göz içi basınç değerleri FMF hastalarında 15±3, kontrol grubunda ise 16±3 idi. Optik sinir morfolojisi ölçümlerinde optik disk alanı, cup alanı, rim alanı, ortalama C/D oranı, cup hacmi ve rim hacmi değerlendirilmiştir. Optik disk alanı ($p=0.628$), cup alanı ($p=0.137$) ve cup hacminde ($p=0.646$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Rim alanı ($p = 0.04$) ve rim hacminde ($p<0.001$) her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. Retina sinir lifi analizinde ise ortalama retina sinir lifi kalınlığı, superior, nazal, temporal ve inferior sinir lifi kalınlıkları değerlendirildi. Her iki grup arasında retina sinir lifi kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi. Tartışma: Çalışmamızın FMF hastaları ve kontrol hastalarının optik sinir morfoloji değerlendirmesinde rim alanı ve rim hacminde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmesi FMF 'in normotasif glokom gelişimi açısından bir risk oluşturabileceğinin daha geniş gruplarla değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz Ateşi, Normotansif Glokom, Optik Koherens Tomografi, Optik Sinir

Evaluation of Optic Disc Morphology and Retinal Nerve Fiber Layer in Familial Mediterranean Fever Patients

Abstract

Objective: It was aimed to evaluate the effect of Familial Mediterranean Fever (FMF) on optic nerve morphology and retinal nerve fiber layer in patients. Methods and materials: 28 FMF patients (13 men, 15 women) were included in the study with the same number of controls (11 men, 17 women). Evaluation of optic disc morphology and retinal nerve fiber analysis was performed with an optical coherence tomography device. Conclusion: The mean age of the FMF patients included in the study was 39.9±11.7 years. The mean age of the control group was 43.6±13.7 years. The mean intraocular pressure values were 15±3 in FMF patients and 16±3 in the control group. Optic disc area, cup area, rim area, mean C/D ratio, cup volume, and rim volume were evaluated in optic nerve morphology measurements. There was no statistically significant difference in optic disc area ($p=0.628$), cup area ($p=0.137$), and cup volume ($p=0.646$). Statistical significance was found between both groups in terms of rim area ($p = 0.04$) and rim volume ($p<0.001$). In retinal nerve fiber analysis, mean retinal nerve fiber thickness, superior, nasal, temporal, and inferior nerve fiber thicknesses were evaluated. There was no statistically significant result in retinal nerve fiber thicknesses between both groups. Discussion: The statistically significant difference in rim area and rim volume in the optic nerve morphology evaluation of FMF patients and control patients in our study revealed that FMF may pose a risk for the development of thermostatic glaucoma and should be evaluated with larger groups.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, Normotensive Glaucoma, Optic Coherence Tomography, Optic Nerve

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) çoğunlukla akdeniz bölgesi ve orta doğuda görülen akut ateş ve inflamatuvar ataklarla seyreden bir hastalıktır. [1-3] Günümüz dünyasında göçlerin artmasıyla İsveç ,Almanya, Danimarka, Japonya gibi çok farklı bölgelerde de FMF' e rastlanmaktadır. [4,5,6,7] Bu durum hastalığın teşhisini zorlaştırmaktadır. Otozomal resesif kalıtımla geçişi olabilen bu hastalık seröz membranlarda inflamatuvar ataklara sebep olabildiği gibi farklı organ ve dokuları da etkileyebilen multisistemik bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir.[8]

Moleküler açıdan incelendiğinde 16. kromozomda bulunan MEFV gen ürünü pyrin proteini inflamatuvar yanıt sürecinde rol oynar. Bu gen mutasyonu sonucu nötrofil aktivasyonu ve inflamatuar süreçte yer alan sitokin reaksiyonları etkilenen doku veya organlarla ilgili semptomlar oluşmasına sebep olur.[9] FMF hastalarında hedef organ olarak göz nadiren etkilenmekle birlikte episklerit, panüveit, ve ön üveit olarak vaka bildirimleri yapılmıştır.[10,11,12] Bunun yanısıra 2 FMF hastasının optik nörit geçirdiği olgu sunumu olarak bildirilmiş.[13]

Çalışmamızda FMF hastalarının optik sinir morfolojisi ve retina sinir lifi kalınlıkları ölçümlerinin optik koherens tomografi ile yapılarak hastalığın etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Retrospektif çalışmamıza 28 FMF hastası (13 E, 15 K) ve aynı sayıda (11 E, 17 K) kontrol hastası dahil edildi. Göz hastalıkları kliniğimize başvuran hastaların kayıtlarından Üniversitemiz İç hastalıkları Bölümünde takipli Tel- Hashomer kriterlerine göre tanı konulup genetik testlerle doğrulanmış olan FMF hastalarının verileri incelendi.[14] Tüm hastalar kolşisin tedavisini alan remisyonda olan kişilerdi. Kontrol grubu ve FMF grubunda daha önce oküler cerrahi geçirmiş, bilinen göz hastalığı olan ve FMF dışında sistemik hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan tüm olguların görme keskinlikleri (Snellen eşeli ile), göz içi basınçları (Tonometer HNT1-P, Huvitz, Korea), biyomikroskobik ve fundus muayenelerini içeren detaylı oftalmolojik muayene kayıtları değerlendirildi.

Optik sinir morfolojisi ve retina sinir lifi analizi, 6x6 mm optik sinir merkezli alanda optik koherens tomografi (3D OCT-2000, Topcon Corp., Tokyo, Japan) cihazı kullanılarak yapıldı. Optik sinir morfolojisi

ölçümlerinde optik disk alanı, cup alanı, rim alanı, ortalama C/D oranı ve cup hacmi değerlendirildi. Retina sinir lifi analizinde ise ortalama retina sinir lifi kalınlığı, superior, nasal, temporal ve inferior sinir lifi kalınlıkları değerlendirildi.

İstatistiksel analiz IBM SPSS sürüm 22 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Bu bireylerden elde edilen sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyumlu olup olmadığı Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk normallik testleri ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyumlu olan değişkenlerin özet istatistikleri (ortalama±standart sapma) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uyumlu olmayan sayısal değişkenler ise medyan ve yüzdelikler (%25-%75) ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde cinsinden verilmiştir. Normal dağılıma uyumlu olan değişkenler bakımından yapılan grup karşılaştırmaları parametrik bağımsız iki grup t testi ve varyans homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyumlu olmayan değişkenlerde ise parametrik olmayan bağımsız iki grup Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson Ki-kare testi sonuçları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışma protokolu Helsinki deklerasyonuna uyumlu olarak etik onamı alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin 24'ü (%42,9) erkek ve 32'si (%57,1) kadındı. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetler homojen dağılım göstermektedir (p=0,787). Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşı 20-67 aralığındaydı. FMF olan 28 hastanın yaş ortalaması 39,89±11,69 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 43,61±13,77 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,281).

Tablo: 1. FMF ve kontrol grubunun yaş, göz içi basıncı(GİB), optik sinir morfolojisi parametreleri ve retina sinir lifi analizi açısından karşılaştırılması

	FMF (n=28)	**Kontrol (n=28)**	**p**
Yaş	39,89±11,69	43,61±13,77	0,281
GİB	15,07±3,05	15,96±2,91	0,268
RNFL(Ortalama)	97,75±9,24	99,04±9,96	0,619
RNFL(Superior)	117,21±13,23	117,54±12,62	0,926
RNFL(Nazal)	80,89±12,41	85,82±15,31	0,191
RNFL(Temporal)	76,25±13,16	73,82±11,70	0,469
Disk alanı	2,536±0,438	2,480±0,421	0,628
Cup alanı	0,544±0,361	0,715±0,476	0,137
C/D(Ortalama)	0,211±0,124	0,281±0,170	0,088
Rim hacmi	0,204±0,191	0,482±0,285	**<0,001**

GİB = Göz içi basıncı, RNFL = Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, C/D = Cup/ Disk oranı

Rim hacmi bakımından hasta (0,204±0,191) ve kontrol (0,482±0,285) gruplarının ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (p<0,001). Normal dağılıma uyumlu olan diğer değişkenler; GİB, RNFL(Ortalama), RNFL(Superior), RNFL(Nazal), RNFL(Temporal), Disk alanı, Cup alanı ve C/D(Ortalama) bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).(Tablo 1)

Tablo: 2. FMF ve kontrol grubunun optik sinir morfolojisi parametreleri ve retina sinir lifi analizi açısından karşılaştırılması

	FMF (n=28)	**Kontrol (n=28)**	**p**
RNFL(Inferior)	114,00 (106,00 – 120,00)	118,00 (107,00 – 126,25)	0,426
Cup hacmi	0,0700 (0,0300 – 0,1750)	0,1100 (0,0200 – 0,2275)	0,646

Normal dağılıma uyumlu olmadığı için non-parametrik yöntem Mann Whitney-U testi ile değerlendirilen değişkenler; RNFL(Inferior), Cup hacmi' dir. Bu değişkenlere ait özet istatistikler Medyan ve yüzdelikler (%25-%75) cinsinden değerlendirilmiştir. Bu parametreler açısından gruplar arasında farklılık görülmedi (p>0,05).(Tablo 2)

Tartışma

Çalışmamızda FMF hastalarında optik disk ve retina sinir lifi tabakasında etkilenmenin normal populasyona göre ne derecede olduğunu tespit etmeyi amaçladık. Otoinflamatuar ataklarla seyreden bu hastalık daha çok seröz membranları(artrit, plevrit, vs) etkilerken literatürde gözde bildirilen olgular epsklerit, üveit, retinal iskemi ve glokom şeklindedir.[6,7,8]

Önceki çalışmalarda TNF-α nın seviyesindeki artış gangliyon höcrelerinde hasara neden olabileceği ve göz içi basıncında artışa neden olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. [15,16] FMF hastalarıyla kontrol grubunun retina sinir lifi tabakası analizinin kıyaslandığı bazı çalışmalarda her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.[17,18] Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara paralel olarak retina sinir lifi analizinde tüm kadranlarda her iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit etmedik.

Çalışmamızda FMF hastalarının hepsinin göz içi basınçları normal sınırlarda tespit edildi. Yener ve arkadaşları 2019 yılında yayınladıkları çalışmada FMF hastası çocuklarla kontrol grubunun optik sinir başı analizi kıyaslanmasında kontrol grubuyla hasta grup arasında anlamlı farklılık tespit edememişti. [19] Erişkin FMF hastalarında kontrol grubuyla optik sinir morfolojisi kıyaslamasına literatürde rastlamadık Bu yönden çalışmamız literatürde tekdir.Çalışmamızda erişkin FMF hastalarında optik sinir başı analizi kontrol grubuyla kıyaslandığında rim volume parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit ettik.

Chen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada optik sinir nöroretinal rim analizinde rim volume gibi 3D parametreler, retina sinir lifi analizi gibi 2D parametrelere göre glokom takibi açısından daha önemli sonuç verdiği bildirilmiş. [20] Bu doğrultuda çalışmamızda FMF hastalarında elde ettiğimiz rim hacmi parametresinde istatistiksel olarak anlamlı değerler FMF hastalarının glokom gelişim riski açısından takip edilmesinin önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın zayıf yönlerinden birisi kolşisinin optik sinir ve retina sinir lifi tabakası üzerine etkilerini değerlendirememiş olmamızdı. Çalışma grubunda yer alan FMF hastalarının tümü kolşisin kullanmaktaydı. Kolşisin kullanmayan FMF hasta grubumuz olmadığı için kolşisinin direkt etkisini değerlendiremedik. Bu konuda Tanyıldız ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladıkları çalışmada farklı sürelerde kolşisin tedavisi alan FMF hasta grubunun yeni tanı konmuş FMF hastalarına ve kontrol grubuna kıyasla retina sinir lifi tabakasında anlamlı farklılık tespit edilmemesi bize kolşisin kullanımının optik sinire etkisinin olmadığını göstermiştir.[21]

Çalışmamızın diğer zayıf yönleri FMF hastalarının hepsi remisyon dönemindeydi. Bu ne nedenle atak döneminde hastalığın optik disk ve retina sinir lifi üzerine etkilerini tespit edemedik. Bunun yanı sıra hasta grubunun sayısının az olması çalışmamızı kısıtlayan başka bir faktördü. Daha geniş hasta gruplarında hastaların atak dönemlerinde de yapılabilen çalışmalarla FMF hastalığının optik disk parametreleri ve retina sinir lifi üzerine etkisi hakkında daha fazla sonuç elde edilebilir.

Kaynaklar

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med. 1967;43(2):227–53.

2. Pras M, Bronshpigel N, Zemer D, Gafni J. Variable incidence of amyloidosis in familial Mediterranean fever among different ethnic groups. Johns Hopkins Med J. 1982;150(1):22–6.

3. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet. 1998;351:659–64. doi:10.1016/S0140-6736(97)09408-7.

4. Wekell P, Karlsson A, Fasth A, Berg S. Familjär medelhavsfeber - viktig sjukdom i en globaliserad värld - Särskilt vanlig hos personer från östra Medelhavsområdet [Familial Mediterranean fever – an important disease in a globalised world]. Lakartidningen. 2016 Aug 22;113:DZFY. Swedish. PMID: 27551868.

5. Mortensen SB, Hansen AE, Lundgren J, Barfod TS, Ambye L, Dunø M, Schade Larsen C, Andersen DC, Jakobsen MA, Johansen IS. Characteristics of patients with familial Mediterranean fever in Denmark: a retrospective nationwide register-based cohort study. Scand J Rheumatol. 2020 Nov;49(6):489-497. doi: 10.1080/03009742.2020.1756400. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32608308.

6. Lainka E, Bielak M, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, von Kries R, Niehues T, Neudorf U. Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. Eur J Pediatr. 2012 Dec;171(12):1775-85. doi: 10.1007/s00431-012-1803-8. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22903357.

7. Yamazaki K, Yamazaki T, Masumoto J, Suzuki A, Yazaki M, Agematsu K. [Familial Mediterranean fever as representative autoinflammatory disease]. Rinsho Byori. 2009 Apr;57(4):371-81. Japanese. PMID: 19489440

8. Takeno M, Ishigatsubo Y. Behcet's disease and familial Mediterranean fever. Intern Med 2006;45:805-6.

9. Mankan AK, Kubarenko A, Hornung V. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. Clin Exp Immunol. 2012;167:369–381.

10. Berestizschevsky S, Weinberger D, Avisar I, Avisar R.Episcleritis associated with familial Mediterranean fever. Isr Med Assoc J 2008;10:318-9.

11. Akman A, Varan B, Akova YA, Aydin P. Ocular involvement in siblings with familial Mediterranean fever. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2001;38:114-6.

12. Hirsh A, Huna R, Ashkenazi I, Bartov E, Blumenthal M. Recurrent bilateral panuveitis and rhegmatogenous retinal detachment in a patient with familial Mediterranean fever. Am J Ophthalmol 1990;110:702-3.

13. Lossos A, Eliashiv S, Ben-Chetrit E, Reches A. Optic neuritis associated with familial Mediterranean fever. J Clin Neuroophthalmol 1993; 13: 141-143.

14. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 40:1879–1885

15. Huang P, Qi Y, Xu YS, Liu J, Liao D, Zhang SS, Zhang C (2010) Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma. J Glaucoma 19:324–330

16. Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, Noda K, Hisatomi T, She H, Michaud N, Hafezi-Moghadam A, Miller JW, Benowitz LI (2006) Tumor necrosis factor-alpha mediates oligodendrocytes death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. J Neurosci 26:12633–12641

17. Bicer T, Celikay O, Kosker M, Alp MY, Ozisler C, Yesilyurt A, Kucuk Bicer B, Gurdal C. Retinal and Choroidal Thickness in Adult Patients with Familial Mediterranean Fever. Ophthalmic Epidemiol. 2017 Oct;24(5):346-351. doi: 0.1080/09286586.2017.1294697. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319450.

18. Alim S, Esen M, Demir AK, Demir S, Ortak H, Güneş A, Alatli T, Deniz Demir H. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in adult-onset familial Mediterranean fever. Int Ophthalmol. 2018 Feb;38(1):183-190. doi: 10.1007/s10792-017-0446-1. Epub 2017 Jan 21. PMID: 28108907.

19. Yener A, Tayfur A. Posterior Segment Ocular Parameters in Children with Familial Mediterranean Fever. Ocul Immunol Inflamm. 2021 Apr 3;29(3):615-620. doi: 10.1080/09273948.2019.1695857. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31850808.

20. Chen B, Chen H, Zheng C, Zhang M. Performance of Topcon 3D optical coherence tomography-2000 in re-analyzing OCT-1000 raw data. Exp Ther Med. 2019;17(6):4395-4402. doi:10.3892/etm.2019.7483

21. Tanyıldız B, Tezcan ME, Kandemir B, Günaydın NT, Göktaş E, Tangılntız A, Arsan AK. Effect of oral Colchicine on Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with familial Mediterranean fever. BMC Ophthalmol. 2018 Feb 5;18(1):27. doi: 10.1186/s12886-018-0698-1. PMID: 29402238; PMCID: PMC5800049.

Presentation ID / Sunum No= 152

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1831-2566

Çok Nadir Görülen Karpal Kemik Kırığı; Bilateral Skafoid Kırığı, İki Vaka Sunumu

Dr. Rezan Karaali[1]

[1]*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi*

Özet

Skafoid, karpal kemiklerin en büyüğüdür. Karpal kemikler içinde %89 oranında en sık kırılan kemiktir. Uygun ve yeterli muayene testlerinin yokluğu nedeniyle acil serviste skafoid kırıkları genellikle gözden kaçar. Skafoid kırığı genellikle tek elde bildirilir ve bilateral skafoid kırığı son derece nadir olup tüm scaphoid kırıkların yaklaşık % 1'i kadardır. Biz çok nadir görülen bilateral skafoid kırığı saptadığımız iki hastamızı sunmayı amaçladık. OLGU SUNUMU Olgu 1: 40 yaşında erkek hasta yolda yürürken elleri üzerine düşme şikayeti ile dış merkez acil servise başvurmuş, sağ skafoid kırığı nedeniyle sevkedilmiş. Fizik muayenesinde, her iki el bileğinde ağrısı mevcuttu, sağ el bileği enfiye çukurunda ve radius distal ucunda palpasyonla hassasiyeti mevcuttu. Her iki el bileğinde deformite ve hareket kısıtlılığı yoktu. Çekilen ulnar deviasyonlu el bilek grafisinde bilateral skafoid kırığı tespit edildi. Hasta ortopediye konsulte edildi. Her iki el bileğine başparmak destekli atel uygulandı. Takiplerinde 40. Gün çekilen direkt grafisinde iyileşmenin sağlandığı görüldü Olgu 2: 29 yaşında erkek hasta. İş yerinde elleri üzerine düşme şikayeti ile dış merkez hastaneye başvurmuş, sağ skafoid kırığı nedeniyle hastanemize sevkedilmiştir. Genel durumu iyi ek travması yok. Fizik muayenede her iki el bileği hareketleri ağrılı, sol el enfiye çukurunda hassasiyet mevcuttu. Çekilen el bileği grafisinde her iki skafoid kemikte kırık görüldü. Ortopediye konsulte edilen hastaya ortopedi tarafından başparmak destekli atel yapıldı. Takiplerinde sağ skafoidte 15. gününde, sol skafoidte 32. gününde iyileşme sağlandığı görüldü. Skafoid kırıklarının teşhis ve tedavi edilmemesi kırıkta kaynamama, kronik ağrı, hareket açıklığında azalma, karpal stabilitenin bozulması, avasküler nekroz ve osteoartrit gibi komplikasyonlara yol açar. Sonuçta el bileğinde kalıcı deformite ve hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Özellikle bizim hastalarımız gibi bilateral kırığı olan hastalarda her iki eli de kullanamama, tedavi süreçlerinin uzaması, iş gücü kayıplarına neden olur. Bu nedenle direkt grafide kırık saptanmayan hastalarda yüksek şüphe durumunda mümkünse ek görüntüleme yöntemlerinin kullanılmalı, yoksa mutlaka hastaya atel yapılıp, hasta kontrole çağrılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Bilateral Skafoid Kırığı.

Giriş

Skafoid, karpal kemiklerin en büyüğüdür. Proksimal ve distal karpal kemikler arasında bir köprü gibi karpal stabilitenin sağlanmasında rol alır. (1). Karpal kemikler içinde %89 oranında en sık kırılan kemiktir [2, 3]. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm el bilek kırıklarının %2,4 nü olusturur [4]. Uygun ve yeterli muayene testlerinin yokluğu nedeniyle acil serviste scaphoid kırıkları genellikle gözden kaçar. [4, 5]. Skafoid kırıklarının teşhis ve tedavi edilememesi kaynamama, kronik ağrı, hareket açıklığında azalma, karpal

stabilitenin bozulması, avasküler nekroz ve osteoartrit gibi komplikasyonlara yol açar [1, 3, 4]. Bu nedenle scaphoid kırıklarının acil serviste teşhis edilmesi özellikle önem arzeder.

Skafoid kırığı genellikle tek elde bildirilir ve bilateral skafoid kırığı son derece nadir olup tüm scaphoid kırıkların yaklaşık % 1'i kadardır [2, 4].

Biz bu sunumumuzda çok nadir görülen bilateral scaphoid kırığı saptadığımız iki hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Olgu 1: 40 yaşında erkek hasta acil servise yolda yürürken elleri üzerine düşme şikayeti ile başvurdu. Her iki el bileğinde ağrısı mevcuttu. Fizik muayenesinde sol el bileği muayenesi normaldi, sağ el bileği enfiye çukurunda ve radius distal ucunda palpasyonla hassasiyeti mevcuttu. Her iki el bileğinde deformite ve hareket kısıtlılığı yoktu. Çekilen ulnar deviasyonlu el bilek grafisinde bilateral scafoid fraktürü tespit edildi. Hasta ortopediye konsulte edildi. Her iki el bileğine başparmak destekli atel uygulandı. Takiplerinde 40. Gün çekilen direkt grafisinde iyileşmenin sağlandığı görüldü.

Olgu 2: 29 yaşında erkek hasta. İş yerinde elleri üzerine düşme şikayeti ile dış merkez hastaneye başvurmuş, sağ scafoid fraktürü nedeniyle hastanemize sevkedilmiştir. Genel durumu iyi ek travması yok. Fizik muyaenede her iki el bileği hareketleri ağrılı, sol el enfiye çukurunda hassasiyet mevcuttu. Çekilen el bileği grafisinde her iki scafoid kemikte fraktür görüldü. Ortopediye konsulte edilen hastaya ortopedi tarafından başparmak destekli atel yapıldı. Takiplerinde sağ scafoid 15. Gününde, sol scafoid 32. Gününde iyileşme sağlandığı görüldü.

Tartışma

Scaphoid kırığı olan hastalar genellikle hiperekstansiyondaki elin üzerine düşme şikayeti ile başvururlar [1, 4]. Tek taraflı scaphoid kırığı sık rastlanılan bir durum iken bilateral scaphoid kırığı çok nadir görülür [4]. Bilateral kırıklar genellikle genç yaşlarda akut yaralanma olmaksızın kronik bilek ağrısı ile başvuran jimnastikçiler, kaleciler ve dalgıçlarda görülür. [2, 4, 6, 7]. Travma nedeniyle bilateral scaphoid kırığı bundan çok daha nadir bir durumdur. Literatür tarandığında bir kaç tane case report bulunmaktadır. Afşar ve arkadaşlarının bildirdiği 29 yaş erkek, 4 m yükseklikten elleri üzerine düşme nedeniyle başvuran hastaya ilk başvurusunda çekilen el bileği röntgeni ile tanı konulmuştur [8]. Ancak Gargozloo ve ark.'nın bildirdiği, yine düşme nedeniyle başvuran, 17 yaş erkek hastada sağ scaphoid fraktürü ilk röntgende tespit edilememiştir [1]. Aynı şekilde Kattan ve ark.'nın bildirdiği, trafik kazası nedeniyle başvuran 32 yaş erkek hastada da el bileği grafisinde her iki skafoid te normal olarak değerlendirilmiştir [4]. Bu iki hasta ağrılarının devam etmesi üzerine sırayla 8 ay ve 6 ay sonraki başvurularında çekilen tomografi ile tanı alabilmişlerdir. Bizim hastalarımızda da dış merkezde çekilen el bileği grafisinde sağ scafoiddeki fraktür gözden kaçırılmıştır.

Skafoid devamlı hareket eden ve yer değiştiren bir kemiktir. Scafoid kırıklarının atlanması veya immobilizasyonun geciktirilmesi sonucu eklem sıvısının kırık hattına dolması ile kırık hattı birbirinden ayrılır. Kanlanması iyi olmayan bir kemik olması nedeniyle kırık parçalardan biri ölebilir (avasküler nekroz). Sonuçta el bileğinde kalıcı deformite ve hareket kısıtlılığı ortaya çıkar. Özellikle bizim hastalarımız gibi bilateral kırığı olan hastalarda her iki eli de kullanamama, tedavi süreçlerinin uzaması, iş gücü kayıplarına neden olur.

Skafoid kırıklarının tedavisi tartışmalıdır [1]. Başparmak destekli alçı ve cerrahi tedavi seçenekleri hastanın ve kemiğin durumuna göre karar verilmelidir. Bizim her iki hastamızda konservatif tedavi uygulandı. İyileşme süreci atel içinde yaklaşık bir ayda başladı. Kırıkların bilateral olması nedeniyle hastaların uzun süreli iş gücü kaybı ortaya çıktı. Corsten et al cerrahi uyguladığı, bilateral scaphoid kırığı olan, 5 hasta ile yaptığı çalışmada cerrahi tedavi ile iyileşmenin daha hızlı ve etkin olduğunu belirtmiştir [3]. bilateral kırıklarda bu durum gözönüne alınmalıdır.

Sonuç olarak scafoid en sık kırılan, kırığı en fazla gözden kaçan ve tedavi edilmezse avasküler necroza uğrayabilen el bileği kemiğidir. Şüphe durumunda her iki el bileği için de görüntüleme yapılmalı, kırık hattı görülemiyorsa ek görüntüleme yöntemleri akla getirilmelidir. İleri görüntüleme imkanları yoksa hastaya kırık varmış gibi tedavi başlanmalı, atel uygulanmalı ve kontrole çağrılmalıdır.

Referanslar

Ghargozloo D, Tomarchio A, Ballerini M, et al. Traumatic bilateral scaphoid fractures. Med Glas (Zenica) 2021;18(1):222-225.

Saglam F, Gulabi D, Baysal Ö, et al. Chronic wrist pain in a goalkeeper; bilateral scaphoid stress fracture: A case report. International Journal of Surgery Case Reports 2015;7: 20–22.

Corsten M, Heffinger C, Kolios L, et al. Functional results and quality of life after bilateral scaphoid reconstruction: a case series. Arch Orthop Trauma Surg 2013;133:283–286.

Kattana AE, Almarghoubb MA, Alnujaima NH, et al. Bilateral scaphoid fractures: Case report and literature review. International Journal of Surgery Case Reports 2020;66: 412–415.

Mallee WH, Walenkamp MMJ, Mulders MAM, et al. Detecting scaphoid fractures in wrist injury: a clinical decision rule. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 2020;140:575–581.

Engel A, Feldner-Busztin H. Bilateral stress fracture of the scaphoid. Arch Orthop Trauma Surg 1991;110 : 314-315.

Haflah NHM, Mat-Nor NF, Abdullah S, et al. Bilateral scaphoid stress fracture in a platform diver presenting with unilateral symptoms. Singapore Med J 2014; 55: e159-e161.

Afshar A, Tabriz A. Bilateral Scaphocapitate Fracture Syndrome: A Case Report with Long-Term Follow up. J Hand Surg Asian-Pac Vol 2019;24:243-246.

Figür 1. Birinci vakada ulnar deviasyonlu grafide sağ ve sol skafoid kırığı,

Figure 2. İkinci vakada anteroposterior el bileği grafisinde sağ ve sol skafoid kırığı.

Presentation ID / Sunum No= 163

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2859-4459

Horizontal Şaşılık Cerrahisinde Reoperasyon Nedenlerinin İncelenmesi

Dr. Yasemin Fatma Çetinkaya[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi*

Özet

Amaç: Şaşılık cerrahisinde amaç görme eksenlerindeki kaymanın düzeltilmesi, göz hareketlerinin normale döndürülmesi, binoküler tek görmenin sağlanması ve kozmetik açıdan iyi bir görünümün elde edilmesidir. Çalışmamızda, re-operasyon gereken horizontal şaşılık hastalarında nedenlerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Gereç ve yöntem: Retrospektif tipte olan çalışmamıza, toplam takip edilen 950 olgudan horizontal deviasyon nedeniyle iki kez şaşılık cerrahisi uygulanan 22 Ezotropya (ET), 4 Ekzotropya (XT) olmak üzere 26 olgu alındı. Hastaların şaşılık başlama yaşları, birinci operasyon ve ikinci operasyon yaşları, müdahale edilen kaslar, ambliyopi varlığı ve şaşılık tipine göre başarı oranları incelendi. Bulgular: Araştırmamızdaki 26 olgunun 12'si kız (%46.2), 14'ü erkek (%53,8) çocuk idi. Ardıl şaşılık gelişen 26 olgunun 22'si ezotropya, 4'ü ekzotropya nedeniyle ikinci kez ameliyat edilmişti. Olguların ikinci ameliyat sonrası izlenim süresi en az 6 ay, en fazla 48 ay olmak üzere ortalama 18.11±12.01 ay olarak saptandı. ET nedeniyle ameliyat edilmiş 22 hastanın %95 (21)'i rezidüel ET iken %5 (1)'i ardıl XT nedeniyle ikinci kez ameliyat edildi. ET li hastaların 8 (%36)'i infantil ET, 16 (%72) olguda non-akomodatif ET varken 5 (%22)'inde parsiyel akomodatif ET tespit edildi. XT li hastaların 1(%25)'i diverjans fazlalığı diğerleri devamlı XT idi. Olguların %53 (13)'nde ambliyopi saptandı. İkinci cerrahi sonrası başarı sağlanamayan 12 olgunun 7'sinde de (%58) ambliyopi tespit edildi. Sonuç: İlk ameliyatında başarı sağlanamayan ET ve XT olgularının sonraki ameliyatlarında başarı oranlarının farklı olmadığı, her iki grupta da özellikle ambliyopinin, yüksek hipermetropi ve anizometropinin, ilk ameliyat yaşının yüksek olmasının, iki ameliyat arasında geçen sürenin uzun olmasının cerrahi başarısızlıktaki risk faktörleri olabileceği gözlenmiştir. Ayrıca klasikleşmiş standart müdahalelerin yanında alternatif yöntemlerin geliştirilmesi gerektiği, erken tanı,zamanında cerrahi müdahale ve etkili ambliyopi tedavisinin başarı oranını artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Horizontal Şaşılık Cerrahisi,, Re-Operasyon, Ambliyopi

Investigation Of Re-Operation Reasons In Horizontal Strabismus Surgery

Abstract

In our retrospective study, a total of 26 cases, 22 esotropia and 4 exotropia, who underwent strabismus surgery twice due to horizontal deviation were examined. It was observed that the success rates of ET and XT patients who were unsuccessful in their first operation were not different in their subsequent operations.

Amblyopia, high hyperopia and anisometropia, and high age at first operation may be risk factors in both groups. In addition, it should not be forgotten that alternative methods should be developed in addition to conventional standard interventions and that early diagnosis, timely surgical intervention without delay, and effective amblyopia treatment can increase the success rate.

Keywords: Horizontal strabismus surgery, reoperation, amblyopia

GİRİŞ

Görme akslarının paralelliğinin bozulması sonucu fonksiyonel duyusal ve motor bozuklukların görülmesine şaşılık denir. Şaşılık cerrahisinde amaç mümkün olduğu kadar az sayıda ameliyat ile en iyi motor ve fonksiyonel düzelmeyi sağlamaktır. Buna karşın; aynı miktarda cerrahinin uygulandığı hastalarda hedeflenen sonuçtan oldukça değişik sonuçlar alınabilmektedir. Şaşılıkta ikinci cerrahi gerek endikasyon gerekse ameliyat teknikleri açısından zor problemler içerir.

Çocukluk çağı göz hastalıkları arasında önemli bir yer tutan şaşılık, zamanında ve yeterli bir şekilde tedavi edilmediğinde dönüşümsüz sekeller bırakmaktadır. Mümkün olduğu kadar az sayıda ameliyat ile en iyi ve fonksiyonel düzelme sağlanmaya çalışılır. Buna karşın istenilen düzeyde sonuç her zaman alınamamaktadır. Kaymanın aşırı düzeltilmesine bağlı oluşan kaymalar ardıl ya da konsekütif kaymalar olarak adlandırılırken az düzeltmeye bağlı gelişenler rezidüel kaymalar olarak adlandırılır Şaşılıkta ikinci ameliyatlar yeni oluşan kaymaya yönelik olup gerek endikasyon, gerek zamanlama gerekse ameliyat teknikleri açısından problem oluştururlar (3). Ayrıca ambliyopi varlığı, yüksek refraktif kusur ve ameliyatın gecikmesi gibi faktörlerde prognozu olumsuz etkileyebilen faktörler olarak belirtilmektedir (14).Şaşılk

Bu çalışmada, farklı tip horizontal kayması olan, birinci ameliyatı başarısız olup reoperasyon gerektiren şaşılık olgularında başarıyı etkileyen faktörler ve daha sonraki cerrahi girişimin sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Grubu

T.C.Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Şaşılık Biriminde, 1998-2003 yılları arasında takip edilen toplam 950 hastadan, horizontal deviasyon nedeniyle iki kez şaşılık ameliyatı uygulanmış olan 12 kız ve 14 erkekten oluşan toplam 26 olgu çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya dahil edilen hasta ebeveynlerine (anne veya baba) çalışma ile ilgili gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra yazılı olarak onamları (rıza) alındı. Vertikal deviasyonlu olgular, paralitik şaşılıklar, travma sonrası fibrozis gelişenler, çeşitli sendromlar nedeniyle ameliyat edilenler, birinci ameliyat sonrası kısmi başarı sağlanıp, kozmetik ve fonksiyonel açıdan belirgin bir düzelme gözlenenler, ikinci kez ameliyatı kabul etmeyen olgularla ikinci ameliyat sonrası 6 ay düzenli takibe gelmeyenler çalışmaya alınmadı. Her iki ameliyatı da kliniğimizde yapılmamış olgular, ameliyatında ayarlanabilir sütür tekniği uygulananlar ve ilk ameliyatında harf (A-V) paterni nedeniyle horizontal kasların vertikal transpozisyonu uygulanan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu. Tüm olgularda farklı cerrahlar tarafından olsa bile aynı klasik cerrahi yaklaşım sergilendi.

Tüm olgulara birinci ameliyat sonrası 1-3. aylar arasında, 6. ayda ve sonrasında olmak üzere en az 3 kez tam bir oftalmik muayene yapıldı. Ambliyopi varsa kapama tedavisi uygulanarak takip edildi. Tüm hastalarda uygulanacak cerrahi girişim miktarı hastanın birinci operasyon sonrası en son muayene bulguları dikkate alınarak belirlendi. İkinci operasyonda daha önce opere edilmeyen kas ya da kaslara müdahale edilmesine özen gösterildi. Postoperatif dönemde yine hastalar, birinci operasyon sonrası olduğu gibi en az 3 kez muayene edildi ve çalışmamızda en son muayene bulguları dikkate alındı. Birinci ve ikinci ameliyat protokolü incelenen olgularda ikinci ameliyat sonrasında 10 Prizm Diyoptri (PD) ve altındaki kayması olanlar cerrahi yönden başarılı, 10 PD den fazla kayması olanlar başarısız kabul edildi. Uygulanan ameliyat protokolünde iç rektusa en fazla 6 mm geriletme 8 mm rezeksiyon, dış rektusa en fazla 7 mm geriletme 9 mm rezeksiyon uygulandı. Tashihli görme keskinlikleri tama çıkmayan ve iki göz arasında en az iki sıra fark olan olgular ambliyop olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen parametreler, istatistiksel yönden Pearson bağımsızlık, Fisher Exact gibi Ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi, birinci-ikinci ameliyat başarıları ve ezotropya grubu ile ekzotropya grubunun ameliyat başarıları arasındaki farklılık araştırıldı

Etik Onay

Çalışmanın yapılması konusunda, T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulundan onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların şaşılık başlama yaş ortalaması en az 1 ay en fazla 84 ay ort 20.4±26.21ay) iken, 14(%53.8)'i erkek ve 12 (%46.2)'i kız çocuk idi. Olguların ikinci ameliyat sonrası izlenim süresi en az 6 ay en fazla 48 ay olmak üzere ortalama 18.11±12.01 ay olarak saptandı.

Olguların fiksasyon tiplerine göre dağılımları incelendiğinde 14 hasta (%53.8)'nın monoküler, 12 hasta (%46.2)'nın alternan tipte olduğu saptandı. Ezotropyalı olguların şaşılık tiplerine göre dağılımı incelendiğinde rezidüel ET nedeniyle ameliyat edilen ET olgularının 8'i infantil ET olmak üzere toplam 16 olgu non akomodatif ET, 5'i ise parsiyel akomodatif ET olarak saptandı. Ardıl XT tanısı ile tekrar opere edilen 1 olgu ise infantil ET idi. Ekzotropyalı olguların şaşılık tiplerine göre dağılımı yapıldığında rezidüel XT'lı 4 olgunun; 1'nin diverjans fazlalığı tipinde intermittan XT, diğer 3 'ünün devamlı XT olduğu görüldü ET nedeniyle ameliyat edilmiş olgularda şaşılığın başlama yaşı ortalama 20.4±26.21 ay iken; XT'lı olgularda ortalama 2.37±0.75 yaş idi. Ezotropya grubunda ve ekzotropya grubunda şaşılık başlama yaşları, ilk ve ikinci ameliyat yaşları; Tablo 1 ve 2'de verilmiştir

Tablo1: Şaşılığın başlama yaş grubuna göre dağılımı

Şaşılık Başlama Yaşı	**Olgu Sayısı**
1 yaş ve altı	10 (% 38.5)
1-3 yaş	14 (% 53.8)
4 yaş ve üzeri	2 (% 7.7)
Toplam	26 (% 100)

Tablo 2: Olguların ameliyat yaşlarının dağılımı *ET, Ezotropya; X, Ekzotropya.*

	1. 1.Ameliyat yaşı	**2. 2.Ameliyat yaşı**
ET Grubu	7.86 ±6.40	9.45±10.9
XT Grubu	5±2.44	6.1±2.80

Tüm olgulardaki birinci ameliyat öncesi, sonrası ve ikinci ameliyat sonrası deviasyon miktarları ve ameliyatla düzelme miktarları Tablo 2 de özetlenmiştir. Yapılan ameliyatlar sonucu deviasyonlardaki düzelme miktarları göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede; birinci ve ikinci ameliyat başarıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.202, p>0.05) (Tablo 2). Ayrıca ilk tanısı XT olan olguların deviasyon da düzelme miktarına göre yapılan değerlendirmede de birinci ve ikinci ameliyat başarıları arasında anlamlı fark saptanmadı (p =0.512, p>0.05) (Tablo 3).

Tablo 3: Tüm olgularda ameliyat öncesi ve sonrası deviasyon ve ameliyata bağlı düzelme miktarları

	Deviasyon (PD)			**Düzelme (PD)**	
Olgular	Birinci ameliyat öncesi	Birinci ameliyat sonrası	İkinci ameliyat sonrası	Birinci ameliyat	İkinci ameliyat
	Ort (Min.-Max.)			Ort (Min.-Max.)	
ET	50.7 (30-90)	26.60 (10-40)	10.81 (0-30)	25.60 (5-55)	18.18 (2-42)
XT	46.25 (45-60)	28.75 (20-40)	17.5 (0-25)	10 (15-20)	18.75 (10-25)

ET, Ezotropya; XT, Ekzotropya.; PD, Prizm Diyoptri.

İkinci ameliyatlarda daha önce opere olmayan gözlere ve kaslara müdahale edilmesine özen gösterildi.

Rezidüel ET'lı olup ilk ameliyatında tek göze geriletme ve rezeksiyon uygulanan sadece bir olgunun ikinci ameliyatında aynı göze müdahale edildi.

Toplam olarak ETli grupta; ikinci ameliyatta 10 olguda tek kasa müdahale yapılırken, 7 olguda diğer göze geriletme ve rezeksiyon, 1 olguda marginal myotomi ve LR rezeksiyonu, 3 olgunun iki gözüne simetrik olmak üzere toplam 11 olguda iki kasa müdahale uygulandı. İkinci operasyonlarda hiçbir olguya üç kas müdahalesi uygulanmadı. XT nedeniyle opere edilen olgularda birinci ameliyatta tüm olgulara bilateral rektus geriletmesi yapılırken, ikinci ameliyatlarında ise; 1 olguya bimedial rektus rezeksiyonu, 3 olguya tek göz MR 'una rezeksiyon uygulandı. XT lı grupta birinci ameliyatta tüm olgularda iki kasa müdahale edilirken, ikinci ameliyatta 3 olguda tek kasa, 1 olguda ise iki kasa müdahale edildi.

Rezidüel ET tanısı ile ikinci kez ameliyat edilmiş 21 olgunun 12'sinde cerrahi başarı sağlandı (postoperatif deviasyonları (+) 10 PD ile (-) 10 PD arasında idi). 8 olguda hipokorreksiyon, 1 olguda ise hiperkorreksiyon saptandı (Tablo4).

Tablo 4: İkinci ameliyat sonrası ezotropyalı hastalarda deviasyon miktarına ve postoperatif başarıya göre dağılımı

Kayma Açısı (PD)	**Başarılı**	**Başarısız**	
		Hipokorreksiyon	**Hiperkorreksiyon**
	n (%)	n (%)	n (%)
20-40	3 (14.28)	5 (23.80)	1 (4.76)
41-60	8 (38.09)	1 (4.76)	-
61-90	1 (4.76)	2 (9.52)	-
Toplam	12 (57.14)	8 (38.09)	1 (4.76)

PD, Prizm Diyoptri.

Rezidüel XT nedeniyle ikinci kez ameliyat edilmiş 4 olgunun 2'sinde cerrahi başarı sağlanırken, diğer 2 olguda rezidü XT nın azalarak devam ettiği saptandı. Her ikisinde de 20 PD rezidü XT mevcuttu. İki olguda tekrar ameliyat olmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Rezidüel ekzotropya olgularının 2. Ameliyat öncesi ve sonrası kayma miktarları

Ameliyat Durumu	**Deviasyon Miktarı**
Ameliyat öncesi	35±7.07
Ameliyat sonrası	20
Anlamlılık	p>0.05 (AD)

(AD: Anlamlı değil)

Deviasyondaki düzelme miktarına göre yapılan değerlendirmede; ikinci ameliyat başarısı açısından ET li olgular ile XT li olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.747, p>0.05).

Kısaca özetleyecek olursak; birinci ameliyat öncesi görme keskinlikleri belirlenebilen 23 olgudan 13'ü ET, 1i XT olmak üzere toplam 14 (%53.86) olguda ambliyopi saptandı. İkinci ameliyat sonrası değerlendirmede ise cerrahi başarı sağlanamayan toplam 12 olgudan 7'sinde (%58.33) ambliyopi mevcuttu. Tüm olgular refraksiyon kusuru ve anizometropi açısından da incelendiğinde; olguların 6'sında (%23.07) +2.50 Diyoptri (D) ve üzeri hipermetropi, 12'sinde (%46.15) -1.50 ile +2.50 D arasında refraksiyon kusuru, 3'ünde (%11.5) -1.50 D üzerinde miyopi, 1'inde (%3.8) hipermetrop astigmatizma, 4'ünde (%15.4) miyop astigmatizma ve 3 (%11.5) olguda anizometropi saptandı (Tablo 6)

Tablo 6 : Tüm olgulardaki refraksiyon kusurları ve anizometropi oranı

Refraksiyon kusuru	
+2.50 D üzeri	6 (% 23.07)
-1.50.+2.50 D	12 (%46.15)
-1.50 D üzeri	3 (% 11.5)
Hipermetrop Astigmat	1 (% 3.8)
Miyop Astigmat	4(%15.4)
Anizometropi	3(%11.5)

.Olgularımız ameliyat komplikasyonları açısından incelendiğinde; hiçbir olguda ameliyat sırasında kas kaybı ya da lif kopması gelişmedi ve hiçbir olguda fazla koterizasyon gerektirecek düzeyde hemoraji ve yağ prolapsusu gözlenmedi.

TARTIŞMA

Şaşılık cerrahisinde karşımıza çıkabilecek en önemli sorunlardan birisi tekrar ameliyat gerektirecek düzeyde oluşan deviasyonlardır. Bu yüzden her hasta kayma açısının miktarından başka cerrahi sonucu etkileyebilecek faktörler açısından incelenmelidir (1). Şematik olarak ikinci ameliyat, ister yetersiz düzeltme ile (rezidüel kayma) ister bir hiperkorreksiyon (aşırı düzeltme) ile (ardıl, konsekütif kayma) ilgili olsun sonuçta değişmekle birlikte sebat etmekte olan şaşılık açısına yönelik yapılır (2,16). Kliniğimizde operasyonlar farklı cerrahlar tarafından yapılmasına rağmen, hepsinde aynı klasik cerrahi metodlar uygulanmıştır. Olgularımızın cins dağılımı yapıldığında, cinsler arasında fark olmadığı görülmüştür. Arvas ve ark. çalışmalarında, ikinci kez ameliyat gerektiren 33 ET olgusunun 26'sında (%78.79) rezidüel ET, 7'sinde (%21.21) ardıl XT gelişimi saptarken (2), Altıntaş ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada; ilk tanısı ET olup ikinci kez ameliyat gerektiren 37 olgunun 33'ünde (%89.1) rezidüel ET saptanırken, 4'ünde (%10.8) ardıl XT, ilk tanısı XT olan 9 olgunun 8'inde rezidüel XT saptandığını bildirmişlerdir (10). Morris ve ark., konjenital ET, konjenital XT ve erken dönemde gelişen edinsel ETli 24 olgunun 12'sine ikinci ameliyat gerektiğini, bu olguların ikinci ameliyat sonrasında 10'unda az düzelme, 2'sinde fazla düzelme olduğunu bildirmiştir (18).

Çalışmamızda; klasik yöntem ve miktarlarda ameliyat edilip başarısız sonuç alındığı için ikinci kez ameliyat edilen ve ilk tanısı ET olan 22 olgunun 21'inde (%95.45) rezidüel ET, 1'inde (%4.54) ardıl XT, ilk tanısı XT olan 4 olgunun tamamında rezidüel XT saptanmıştır. Literatürde benzer çalışmalarda her seride değişik oranlar olduğu gözlenmiştir (2,3,4,14,15,18). Olgularımızın ikinci ameliyat başarıları incelendiğinde; rezidüel ET'lı 21 olgunun 12'sinde (%57.14) cerrahi başarı sağlanırken, 8 olguda (%38.09) ET azalarak devam etmiştir. Bir olguda (%4.76) hiperkorreksiyon gözlenmiştir. Ardıl XT'lı bir olguda ise ikinci ameliyat sonrası XT nın azalarak devam ettiği gözlenmiştir. Rezidüel XT nedeniyle opere edilen 4 olgunun ise ikisinde (%50) başarı sağlanırken, ikisinde XT nın azalarak devam ettiği saptanmıştır. Toplam 26 olgunun 14'ünde (%53.8) ikinci ameliyat sonucu cerrahi başarı elde edilmiştir. Çalışmamızda birinci ve ikinci ameliyatlar sonucu deviasyonlardaki düzelme miktarları göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede; ET lı olgularda birinci ve ikinci ameliyat başarıları arasında benzer şekilde anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0.202$, $p>0.05$). XT lı olgularda da iki ameliyat başarısı arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.512$, $p>0.05$). Tüm olgulardaki ikinci ameliyat başarısı incelendiğinde ise; ET ve XT grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.747$, $p>0.05$). Şaşılık, cerrahisinin başarısını kısa bir takip süresi içinde değerlendirmek yanıltıcı olabileceğinden uzun süreli takipler gerekmektedir. Bu takip süresi içinde, yapılmış olan cerrahi girişimin yetersiz kaldığı ortaya çıkabileceği gibi, ardıl şaşılıkta gelişebilir. Genellikle ET nedeniyle opere edilen olguların değişik serilerde bildirildiğine göre %2-20'sinde ardıl XT gelişimi gözlenmektedir (1,2,5,13). Çalışmamızda bir kez ameliyat geçirmiş horizontal kayması olan tüm şaşılık olguları (toplam 97) içinde, ilk ameliyat sonunda gelişen ardıl XT oranı %1.03'dür (1 olgu). Rezidüel ET nedeniyle iki kez ameliyat edilip XT ye dönüşmüş olgularımız %4.76 oranındadır (21 rezidüel ET olgusundan 1 olguda ardıl XT saptanmıştır). Kliniğimizde cerrahi uygulanan (bir kez ve/veya birden fazla) tüm horizontal şaşılıklar dikkate alındığında ise ardıl XT gelişme oranı %2.06 (2 olgu)'dır. Bulgularımız literatürde verilen sınırlar ile uyumludur.

Şaşılığın tipine ve deviasyon düzeylerine göre müdahale; simetrik veya asimetrik ve müdahale edilecek kas sayısı bir yada fazla olabilmektedir (8). Hastaların birinci ameliyatlarında ET olgularımızın çoğunda, XT

olgularımızın tamamında iki kasa müdahale edilirken, ikinci ameliyatlarda da ET ve XT olgularının çoğunda tek kasa müdahale edilmiştir. Bu uygulama literatür ile uyumludur (6,7,8).

Şaşılığın yaşı küçüldükçe cerrahinin etkisi artmaktadır ve bu yaş büyüdükçe ardıl gelişme oranının azaldığı saptanmıştır (4). Yazarların çoğu ise; (5,9,11,12) çocuğun yaşı ne kadar küçük ise girişimin o denli etkin olduğunu belirtirler. Bu sensoriyel nedenler yanında anatomik nedenlerinde çok önemli olduğu ile izah edilebilir. Küçük çocukta glob çapı daha küçük olacağı için aynı boyuttaki cerrahi girişimin geometrik etkisi arttırılmış olacaktır. Scott 8 yaşa kadar yaş arttıkça düzelme miktarının ters orantılı olarak azaldığını, Noorden ise yaş ilerledikçe cerrahi miktarının artırılması gerektiğini bildirmişlerdir(19,20). Diğer yandan, şaşılığın yaşı küçüldükçe cerrahinin etkisi artmaktadır ve bu yaş büyüdükçe ardıl gelişme oranının azaldığı saptanmıştır Olgularımızda şaşılık başlama yaşı incelendiğinde; 1 yaş ve altında %38.5, 1-3 yaş arası %53.8 olduğu görülmüştür Toplam %82.3 olgunun şaşılık başlama yaşı 3 yaş ve altında olmasına rağmen, geç başvuru nedeniyle birinci operasyon yaşının oldukça ileri olması (ort. 7.42±5.90 yaş), ikinci ameliyatı gerektiren nedenlerden biri olarak değerlendirilebilir. Literatürde benzer çalışmalarda aynı noktaya dikkat çekilmiştir (1,9). ikinci kez müdahale gerektiren 26 olgudan 23 olgunun (13 ET, 1 XT olmak üzere) 14'ünde preoperatif dönemde değişik seviyelerde ambliyopi mevcuttu. İkinci kez operasyon gerektiren olgularımızdaki %53.86 ile yüksek ambliyopi insidansı, ilk ameliyatların cerrahi başarısızlığının bir nedeni olabilir. Ayrıca ikinci ameliyat sonrası başarı sağlanamayan toplam 11 olgunun 7'sinde ambliyopinin varlığı da, ambliyopinin ameliyat sonucunu olumsuz etkilediği görüşünü desteklemektedir.

Olguların refraksiyon kusurlarına göre sınıflandırması yapıldığında; %46.15'de refraksiyon kusuru +2.50 ve -1.50 arasında iken, %23.07'sinde +2.50 D üzerinde hipermetropi ve ancak %11.52'de anizometropi saptanması nedeniyle, yüksek hipermetropi ve anizometropi de kısmen cerrahi başarısızlığa etki eden faktörler arasında değerlendirilmiştir (10,11,13,17). Ayrıca akomodatif faktöre göre yapılan olgu sınıflamasında 21 rezidü ET olgusunun sadece 5 'i kısmi akomodatif (KA) olarak tespit edilmiş olup , bu serideki olgularda KA tipte olanların fazla olmaması nedeniyle akomodatif faktör cerrahinin başarısızlığına etki eden faktörlerden biri olarak değerlendirilmemiştir. Ancak olgu serimizin çok geniş olmaması kısıtlayıcı bir faktör olabilir.

Bu çalışma kapsamı içinde ikinci ameliyata neden olan faktörler dikkate alındığında; gerek çocuğun yaşı gerekse şaşılığın başlama yaşı açısından, ilk ameliyatın fazla geciktirilmeden uygun dönemde yapılması, ameliyat sonrası tıbbi tedaviden sonra ikinci ameliyat için 6 aydan daha uzun bir süre beklenilmemesi gereği vurgulanmaktadır. Şaşılık cerrahisinde başarıya etki eden birçok faktörün olduğu, bu nedenle klasikleşmiş standart müdahalelerin yanında, alternatif yöntemlerin geliştirilmesi gerektiği; ayrıca erken tanı, zamanında cerrahi müdahale ve ambliyopinin tedavisinin başarı oranını artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak ;literatür ile uyumlu olarak ilk ameliyatlarında başarı sağlanamayan ET ve XT olgularının sonraki ameliyatlarında başarı oranlarının farklı olmadığı, her iki grupta da ambliyopinin, yüksek hipermetropi ve anizometropinin, ilk ameliyat yaşının yüksek olmasının cerrahi başarısızlıktaki risk faktörleri olabileceği gözlenmiştir.

Kaynaklar

1. Reena Gupta, Jyoti Deswal, Seemanchal Goel. Chekitan: Clinical risk factors and management of consecutive strabismus/IP Internat. J. of Ocular Oncology and Oculoplasty 2019:5(4):243-250.

2. Arvas S, Oğuz V, Cicik E. Ezotropya cerrahisinde ikinci ameliyatlar, Oftalmoloji Gazetesi, 1993; 4:341-3.

3. Folk ER, Miller MT, Chapman L. Consecutive exotropia following surgery. Br.J. Ophthalmol. 1993; 67:546-48.

4. Bradbury JA, Dora RML. Secondary exotropia a retrospective analysis of match cases. J. Ped Ophthalmol Strabismus, 1993; 30:163-8.

5. Zhale Rajavi, Ahmad Ali Ferdasi, et all. The Prevalence of Reoperation and Related Risk Factors Among Patients with Congenital Esotropia. J.of Ped. Opht.Strabismus. 2013; 50(1):53-59.

6. Polo Nucci, et all. One muscle surgery in small angle residual esotropia Journal of AAPOS 2003; 7: 263-267.

7. Rebecca R. Stack, MBChB et all. Unilateral Versus Bilateral Medial Rectus Recession Journal of AAPOS 2003;7(4):263-267.

8. Miles DR, Burian HM. Computer statistical analysis of symmetrical and asymmetrical surgery in esotropia. Trans Am. Acad. Ophthalmol Otolaryngol 1967;71(2):290-302

9. Richard JM, Parks MM. Intermittent exotropia surgical results in different age groups. Ophthalmology, 1983; 90: 1172-77.

10. Altıntaş, AK, Altıparmak E, Duman S. Şaşılıkta reoperasyon gerektiren olguların sonraki ameliyat başarılarının incelenmesi. M.N. Oftalmoloji 2000; 7 :179-83.

11. Fletcher CF, Silverman SJ. Strabismus; a study of 1. 110 consecutive cases. 2. Findings in 472 cases of partially accommodative esotropia. Am. J. Ophthalmol,1966; 61 :255.

12. Wang T, Wang L-H. Surgical treatment for residual or recurrent strabismus. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(6):1056.

13. Parks M. Concomitant esodeviations. In: Tasman W, Jaeger E, editors. *Duane's Clinical Ophthalmology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 12.

14. Rajavi Z, Gozin M, Sabbaghi H, Behradfar N, Kheiri B, Faghihi M. Reoperation in Horizontal Strabismus and its Related Risk Factors. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2018 Summer;7(2):73-82.

15. Roth A, Rossillion B. Repeat Surgery for Patients Operated in Childhood for Early-Onset Esotropia and Suffering from Persistent Residual, Recurrent or Consecutive Strabismus. Klin Monbl Augenheilkd. 2019 Apr;236(4):446-450.

16. Christensen MR, Pierson K, Leffler CT. Reoperation following strabismus surgery among Medicare beneficiaries: Associations with geographic region, academic affiliation, surgeon volume, and adjustable suture technique. Indian J Ophthalmol. 2018 Aug;66(8):1149-1153.

17. Kampanartsanyakorn S, Surachatkumtonekul T, Dulayajinda D, Jumroendararasmee M, Tongsae S. The outcomes of horizontal strabismus surgery and influencing factors of the surgical success. J Med Assoc Thai. 2005;88 Suppl 9: 94-9.

18. Morris RJ, Scott WB, Dickey CF. Fusion after surgical alignment of longstanding strabismus in adults. Ophthalmology. 1993;100:135-8.

19. Scott, A.B., Mash, A.J., Jampolsky, A.: Ouantitative guidelines for exotropia surgery. İnvest. Ophthalmol. 1975:14.

20. Von Noorden GK. In: *Binocular Vision and Ocular Motility Theory and Management of Strabismus.* Campos EC, editor. 2002.

Presentation ID / Sunum No= 167

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3067-5602

Hidrosefali Olgularında Beyin SPECT, EEG, MRG, Transkranial Doppler Sonuçlarının Preoperatif ve Postoperatif Olarak Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Tahsin Ülgen[1]

[1]*TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Giriş-Amaç:Hidrosefali tek bir patolojik tablo yada iyi tanımlanmış bir hastalık süreci olmaktan çok ortak özelliği beyin omurilik sıvısı(BOS) salınım ve emilimindeki dengesizlik ve artmış kafa içi basıncı olan bir grup tabloya verilen ismdir. Genelde BOS birikmesi sonucu oluşan yüksek basıncın meydana getirdiği değişiklikler klinik bulguları ortaya çıkarsada basıncın yüksek olmadığı durumlarda da hidrosefali gelişebilmekte ve tedavi gerektirmektedir. Hidrosefali tanısı almış hastalarda KİBAS gelişmekte ve buna sekonder klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.Bu çalışmanın amacı hidrosefalili olgularda Elektroensefalografi (EEG),Magnetik Rezonans İmagıng (MRI),MRI Diffüzyon,Transkranial Doppler,Beyin SPECT çekimleri yapılarak preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırılmıştır. Gereç-Yöntem :Bu çalışmada Ege Üniversitesi Nöroşirurji kliniğine 3 yıl boyunca başvuran 31 hidrosefali tanısı almış hastaların başvuru şikayetleri, preoperatif ve postoperatif EEG, Kranyal MRI,Diffüzyon MRI,Transkranial Doppler ve Beyin SPECT kayıtları yapılarak sonuçlar değerlendirilmeye alınmıştır. Cerrrahi girişim olarak 17hastaya endoskopik third ventrikülostomi,(E3V),1 hastaya interventriküler foraminoplasti+endoskopik third ventrikülostomi, 4 hastaya endoskopik kist fenestrasyonu,1 hastaya endoskopik aqueductoplasti+aqueduct stentlemesi, 2 hastaya endoskopik aqueductoplasti, 3 hastaya endoskopik third ventrikulostomi+aqueductoplasti,1 hastaya endoskopik tümör biopsisi+third ventrikülostomi,1 hastaya endoskopik third ventrikülostomi+aqueduct stentlemesi, 1 hastaya ventriküloperitoneal (V-P) şant takılmıştır.Cerrahi girişimler sonrası hastalardaki hidrosefali bulgularında anlamlı düzelmeye sekonder olarak EEG,MRG 'de ventrikul boyutunda azalma,kan akımında artma ve SPECT'te düzelme izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidrosefali, endoskopik Third Ventrikülostomi, aqueduct Stenozu, endoskopik Kist Fenestrasyonu

Giriş:Hidrosefali tek bir patolojik tablo yada iyi tanımlanmış bir hastalık süreci olmaktan çok ortak özelliği beyin omurilik sıvısı (BOS) salınım ve emilimindeki dengesizlik ve artmış kafa içi basıncı olan bir grup tabloya verilen isimdir.Genelde BOS birikmesi sonucu oluşan yüksek basıncın meydana getirdiği değişiklikler klinik bulguları ortaya çıkarırsada,basıncın yüksek olmadığı durumlarda da hidrosefali gelişebilmekte ve tedavi gerektirmektedir, Kongenital ve infantil hidrosefali prevalansı1000 canlı doğumda 0,48-ile 0,81 arasındadır.(1) Hidrosefaliye eşlik eden başka bir patoloji olmaksızın tek başına ortaya çıkma insidansı 0,79-0,95/1000 canlı doğum;spina bifida ve myelomeningoseli le birlikte görülme insidansı1,3-2,9/1000 olarak bildirilmiş olup

1950'li yıllarda hayatta kalma oranları %10 civarındaydı.(2) Bu vakaların önemli bir bölümünde persistant nörolojik defisit mevcuttur.(3)Şant operasyonları ortaya çıkmadan önce hidrosefali genellikle fatal seyretmekteydi.Tedavisiz kalan hidrosefali vakalarının %50'si 3 yaşından önce kaybedildiği bilinmektedir. Vakaların %20'si erişkin yaşa ulaşabilmekte, bu olguların %37'si normal zekaya sahip olabildiği gösterilmiştir.(4) Günümüzde hidrosefali olgularında ventrikülperitoneal şant,ventrikülosinus şant sistemleri veya seçilmiş uygun hastalarda endoskopik third ventrikülostomi,aqueductoplasti gibi cerrahi girişimler yapılabilmektedir.

Amaç:Hidrosefali tanısı almış hastalarda KİBAS gelişmekte ve buna sekonder klinik bulgular ortaya çıkmaktadır, Bu çalışmanın amacı hidrosefalili olgularda Eletroensefalografi(EEG), Magnetik Rezonans Imagıng (MRI), MRI Diffüzyon, KranialDoppler,Beyin SPECT çekimleri yapılarak preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırılmıştır.Hidrosafali hastalarının değişik serilerde farklı olmakla birlikte ortalama %20 Epileptik nöbet geçirdiği bilinmektedir.

Yöntem:Bu çalışmada EgeÜniversitesiTıpfakültesi Nöroşirurji kliniğine 3yıl boyunca başvuran 31 hidrosefali tanısı almış hastaların başvuru şikayetleri,preoperatif ve postoperatif EEG, KranyalMRI, DiffüzyonMRI, Transkranial Doppler ve beyin SPECT kayıtları yapılarak sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular:Çalışmaya 31 hasta alınmıştır.Bu vakaların 30'na endoskopik yolla tedavi edilirken,1 hastaya ventrikülperitoneal şant takılmıştır.Bu nedenle herbir uygulanan değerlendirme önce ayrı ayrı incelenip daha sonra kendi içinde korelasyonuna bakılmıştır.Çalışmaya alınan hastaların 17'si kız 14'ü erkekti.Hastaların yaşlarına bakıldığında 1 ay ile 840 ay arasında değişmekteydi. Ortalama yaş138,19 ay hesaplandı.Erkeklerin yaş ortalaması 127,7 iken kızlarınki ise 146,8 saptandı.

Tablo1:Hidrosefali vakalarının yaş ortalaması ve % dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%	Yaş ortalaması
Erkek	14	45,16	127,71
Kız	17	54,84	146,82
Ortalama			138,19

31vakanın hidrosefaliye neden olan etyolojjlerine bakıldığında;13(%41,93) hastada aqueductstenozu, 5(%16,12) hastada chiari tip 2 malformasyonu, 2(%6,45) hastada 4.ventrikül çıkışında obstrüksiyona bağlı nonkommunike hidrosefali, 3 (%9,67) hastada posterior fossa (retroserebellar) araknoid kist,1(%3,22) hastada pineal kiste sekonder aqueductstenozuna bağlı nonkommünike hidrosefali,1 (%3,22) hastada 3.ventrikül içi kistik kitle(septum pellicidum) kistine bağlı hidrosefali,1(%3,22) hastada Chiari tip1, 1(%3,22) hastada 3.Ventrikül tümörü,1(%3,22) hastada suprasellar araknoid kist, 2(%6,45) hastada quadrigeminal araknoid kist, 1(%3,22) hastada kommünikan hidrosefali saptanmıştır.

Tablo-2:Olguların hidrosefali etyolojileri ve oranları

Etyoloji	Hasta Sayısı	%
Aqueduct stenozu	13	41,93
Chiari 2 malformasyonu	5	16,12
NonKommünike hidrosefali, 4.ventrikül çıkışında obstriksiyon	2	6,45
Posterior fossa retroserebellar araknoid Kist	3	9,67

Pineal kiste baglı Non kommünike hidrosefali	1	3,22
3.Venrikül içi septum pellicidum kisti	1	3,22
Chiaritip1	1	3,22
3.Ventrikül tümörü	1	3,22
Suprasellar Araknoid kist	1	3,22
Quadrigeminal araknoid kist	2	6,45
Kommünike Hidrosefali	1	3,22

Vakalara uygulanan tedavilere bakıldığında;17 (54,83) hastaya endoskopik üçüncü ventrikülostomi (E3V), 1 (3,22) hastaya interventriküler foraminoplasti + endoskopik üçüncü ventrikülostomi, 4(12,90) hastaya endoskopik kist fenestrasyonu,1(3,22) hastaya endoskopik aqueductoplasti+aqueduct stentlemesi,2(%6,45) hastaya endoskopik aqueductoplasti,3 hastaya(9,67) hastaya endoskopik üçüncü ventrikülostomi ve aqueductoplasti, 1(3,22) hastaya endoskopik tümör biopsisi + üçüncü ventrikülostomi,1(%3,22)hastaya endoskopik üçüncü ventrikülostomi +aqueduct stentlemesi, 1(3,22) hastaya Ventrikülоperitoneal şant (V-P) takılmıştır.

Tablo 3:Vakaların tedavi protokolleri ve dagılımı

Tedavi Yöntemleri	Hasta Sayısı	%
Endoskopik third ventrikülostomi (E3V	17	54,83
İnterventriküler foraminoplasti+ Endoskopik third ventrikülostomi	1	3,22
Endoskopik kist fenestrasyonu	4	12,90
Endoskopik aqueductoplasti+aqueduct stentlemesi	1	3,22
Endoskopik aqueductoplasti	2	6,45
Endoskopik third ventrikülostomi ve aqueductoplasti,	3	9,67
Endoskopik tümör biopsisi+ third ventrikülostomi	1	3,22
Endoskopik third ventrikülostomi+aqueduct stentlemesi	1	3,22
Ventrikülоperitoneal şant (V_P)	1	3,22

Olguların EEG Degerlendirilmeleri ve Bulgular

Vakaların preoperatif EEG'lerinin değerlendirilmesinde 19 hastada normal,12 hastanın EEG'sinde bozukluk saptanmıştır.EEG'sinde bozukluk saptanan hastaların 5'inde zemin aktivitesinde yavaşlama,4 hastada KİBAS bulgusu,3 hastada ise epileptiform aktivite saptanmıştır.Vakaların 30 tanesine endoskopik cerrahi prosedür ,1 hastaya V-P şant uygulamasını takiben 1 hafta sonra yapılan EEG çalışmalarında 31 hastanın 26'sında EEG'nin normal,5 hastanın ise bozuk olduğu bulunmuştur.Preoperatif EEG'ler ile karşılaştırıldığında 7 hastanın EEG'sinde düzelme saptanmıştır.Bu 7 hastanın 5'inde EEG'de zemin aktivitesi saptanan vakalar olup 4 hastada preoperatif KİBAS bulguları saptanan olgulardı. Preoperatif EEG'de epileptiform aktivite gözlenen hastaların postoperatif EEG'lerde düzelme olmamıştır.Buna karşın preoperatif normal bulunan 1 hastada zemin aktivitesinde bozulma,2 hastada epileptiform aktivite postoperatif ortaya çıkmıştır.Basınçlı hidrosefalide EEG bulguları ister kortikal atrofi olsun,ister olmasın litaratürde belirtilmektedir. Özellikle kortikal atrofinin eşlik ettiğii hidrosefali olgularında asimetrik polimorf delta aktivitesi, uyku trasesinde vertex ve derin yapılarda uyku mekiklerinde asimetri görülür.Kortikal atrofisi gelişmemiş olgularda fokal veya jeneralize epileptiform aktiviteler ortaya çıkar.Çalışmamızda endoskopik girişim sonrasında ventriküler basınçta azalmayı takiben bioeletrik aktivitedeki değişimleri değerlendirmek amacıyla 30 olguda endoskopi öncesi ve endoskopik girişim sonrası 5-7 gün sonra rutin EEG'leri çekilmiş ve bioelektrik aktiviteleri karşılaştırılmıştır.EEG'ler 2 ana gruba ayrılmıştır. Birinci grupta Lateralize EEG bulguları, ikinci grupta jeneralize EEG bulguları olan gruptur.Her iki grupta ,

1-Zemin aktivitesinde yavaşlama

2-Paroksismal aktiviteler görülmüştür.

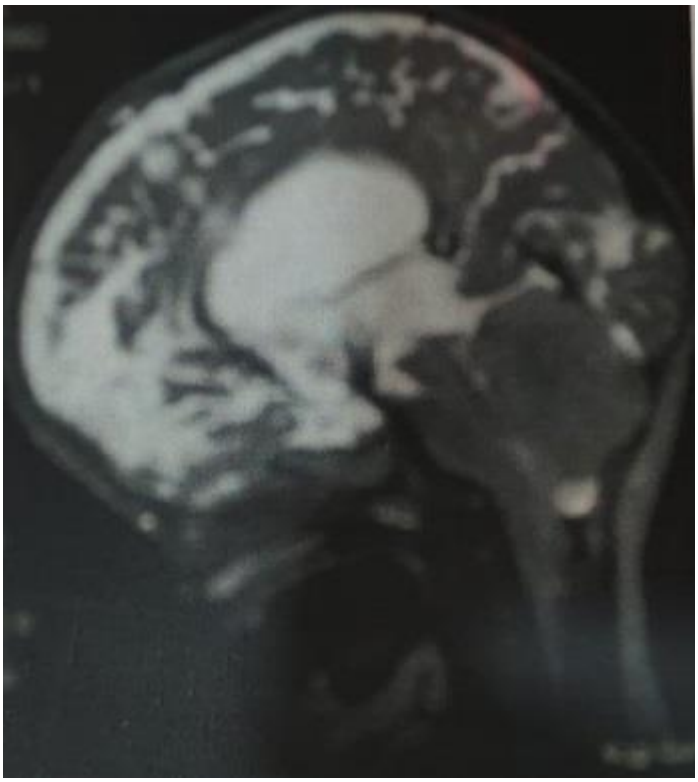
Tablo-4:EEG'deki zemin aktivitesi ve Paroksismal aktiviteye sahip olgular

Lateralize EEG bulguları olan grup	EEG bulgusu	Lateralizasyon	Bulgu
	Zemin aktivitesinde yavaşlama	Sag Sol	2 2
	Paroksismal aktivite	Sag Sol	1 -
Jeneralize EEG bulguları olan grup	Zemin aktivitesinde yavaşlama	5	
	Paroksismal aktivite	2	

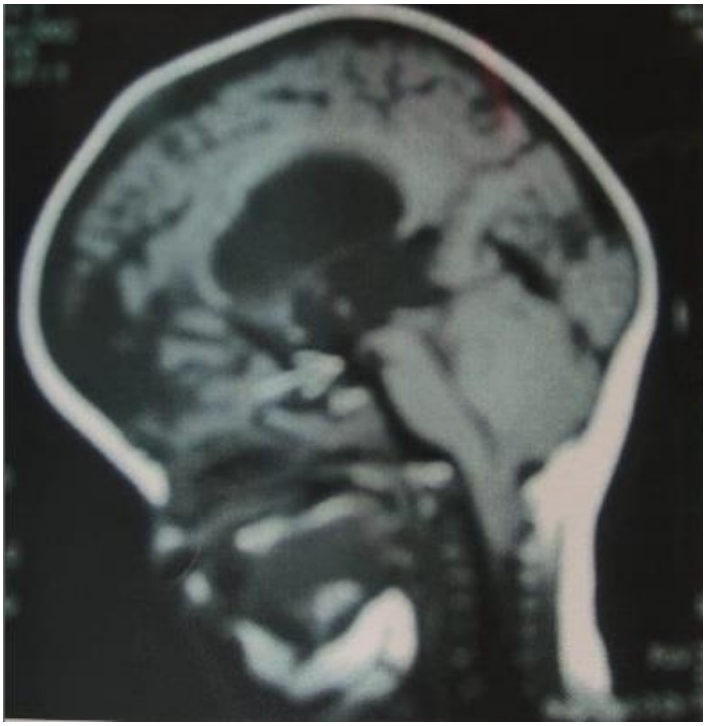
MR Akım ve Diffüzyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Uygulanan 30 endoskopik cerrahi prosedürün sonucunda tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla preoperatif ve postoperatif olgularda akım MR çekimleri ile BOS akımı değerlendirildi.Ayrıca hidrosefali olgularında tranependimal BOS geçişine bağlı gelişen periventriküler ödem diffüzyon MR çekimleri ile ADC(Apparent diffüsion coefficient) değerleri 16 lens ile pixel cinsinden sayısal değer olarak excel formatında kaydedilerek paired samples test uygulandı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.27 hastada akım paterni mevcut, 3 vakada akım saptanmadı.Radyolojik olarak akım saptanan hastalardan 1 tanesi klnik olarak hidrosefalide artış gösterdi. Akım saptanmayan 3 olgudan 1 tanesi uygulanan ek tedavi protokollerine rağmen gelişen komplikasyonlara bağlı olarak kaybedildi.Akım saptanmayan 3 vakaya reoperasyon uygulandı.

Resim-1:Sagittal MR'da Aqueduct stenozuna sekonder hidrosefali olgusu



Resim-2:Endoskopik 3.ventrikülostomi uygulanmış vakada ponsun önündeki bazal sisternalara BOS akışı izlenmektedir.

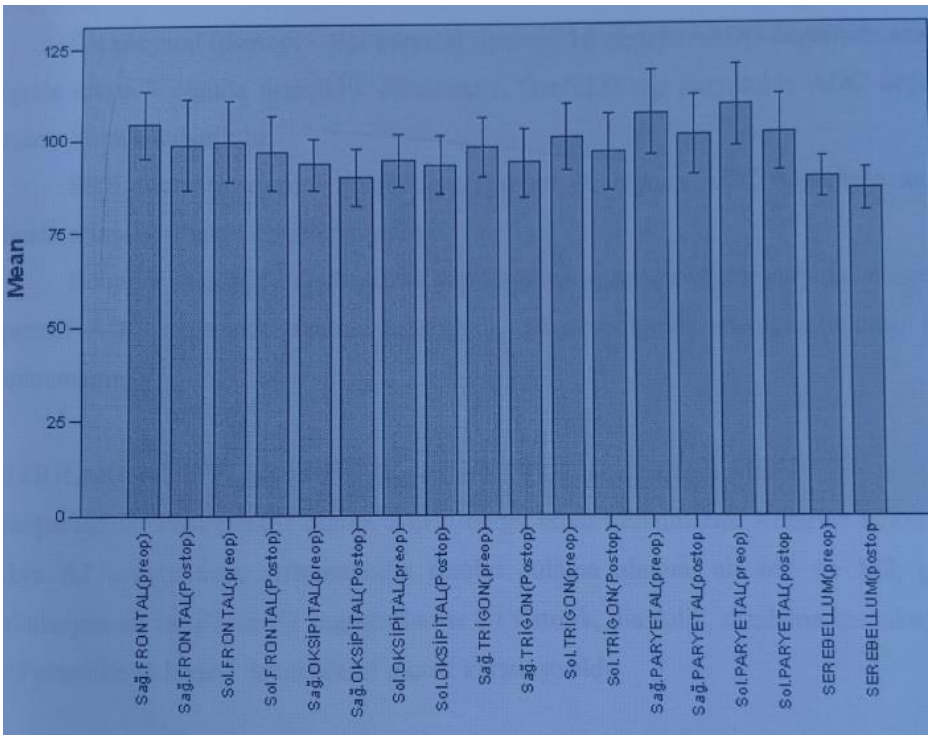


KranyalMR'da hesaplanan serebellum ile beraber 5 ayrı lokalizasyona ait ADC değerlerinin preoperatif ve postoperatif karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak (P degeri 0.005) sag ve sol paryetal her iki alanda azalma olması anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Tablo-5:MR'da ADC değerlerinin preop ve postoperatif karşılaştırması

	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Sağ.FRONTAL(preop)	93	67	160	104.23	24.562
Sağ.FRONTAL(Postop)	166	48	214	98.73	33.537
Sol.FRONTAL(preop)	137	11	148	99.60	29.766
Sol.FRONTAL(Postop)	94	50	144	96.70	27.104
Sağ.OKSİPİTAL(preop)	84	68	152	93.50	18.680
Sağ.OKSİPİTAL(Postop)	84	50	134	90.17	20.396
Sol.OKSİPİTAL(preop)	94	59	153	94.60	18.929
Sol.OKSİPİTAL(Postop)	77	51	128	93.27	21.237
Sağ.TRİGON(preop)	92	61	153	98.13	21.182
Sağ.TRİGON(Postop)	102	58	160	93.93	24.445
Sol.TRİGON(preop)	87	60	147	100.77	24.220
Sol.TRİGON(Postop)	127	41	168	96.83	28.163
Sağ.PARYETAL(preop)	110	70	180	107.37	30.280
Sağ.PARYETAL(postop	123	59	182	101.13	28.812
Sol.PARYETAL(preop)	112	66	178	109.20	29.882
Sol.PARYETAL(postop	106	58	164	101.70	27.913
SEREBELLUM(preop)	65	61	126	89.47	14.154
SEREBELLUM(postop	55	58	113	86.27	15.

Grafik-1:ADC değerlerinin Preoperatif ve postoperatif karşılaştırmalı olarak ortalama değerleri



Vakalara Wilcoxon Signed Rank test uygulandığında sag frontal (postop)-sag frontal preop karşılaştırmada 15 olguda ADC değerinde azalma,13 olguda artma,2 olguda değişme olmamıştır.

Tablo-6:Sag Frontal ADC Degişimi

	Artma	Azalma	Aynı
Sag frontal	13	15	2
Sol frontal	8	22	

Sol frontal postop ve preop karşılaştırmada 22 olguda ADCdegerinde azalma,8 olguda artma saptanmıştır.Sol frontal'de saga oranla ADC değerinde azalma olması anlamlıdır.
Sag oksipital postop ve preop karşılaştırmada 17 olguda azalma,13 olguda artma mevcuttu.Sol oksipital postop ve preop karşılaştırmada 15 olguda azalma,13olguda artma ,2 olguda değişiklik saptanmamıştır. Oksipital bölgeler arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tablo-7.Sag Oksipital ADC Degişimi

	Artma	Azalma	Aynı
Sag oksipital	13	17	
Sol oksipital	13	15	2

Sag trigon postop ve preop karşılaştırmada 23 olguda ADC değerinde azalma,7 olguda artma olmuştur.
Sol trigon postop ve preop karşılaştırmada 16 olguda ADC değerinde azalma,13 olguda artma ,1 olguda değişme olmamıştır.

Tablo-8: Sag Trigon ADC Degişimi

	Artma	Azalma	Aynı
Sag trigon	7	23	
Sol trigon	13	16	1

Sag paryetal postop ve preop karşılaştırmada 18 olguda ADCdegerinde azalma, 9 olguda artma , 3 olguda değişme olmamıştır.
Sol paryetal postop ve preop karşılaştırmada 16 olguda ADC değerinde azalma, 11 olguda artma,3 olguda değişiklik olmamıştır.Özellikle sag paryetal ADC değerindeki azalma olması anlamlıdır.

Tablo-9: Sag Paryetal ADC Degişim

	Artma	Azalma	Aynı
Sagparyetal	9	18	3
Solparyetal	11	16	3

Serebellum postop ve preop karşılaştırmada 19 olguda ADC değerinde azalma, 9 olguda artma,2 olguda değişiklik yoktur.

Tablo-10: Serebellum ADC değişimi

	Artma	Azalma	Aynı
Serebellum	9	19	2

Bölgeler arasında karşılaştırma yapıldığında yalnızca sag paryetal bölgede post operatif ADC değerinde azalma anlamlıdır. Diger bölgeler arasında anlamlı bir fark yoktur.

Doppler Sonuçlarının Degerlendirilmesi

Preoperatif ve postoperatif olarak 2mHz dalga boyu kullanılarak anterior sirkülasyonda A1 ve A2 segmentleri,Arteria media serebri sulama alanına ait M1ve M2, Posterior sirkülasyona ait ise P1 ve P2 segmentlerina ait sistolik, diastolik, ortalama kan akım hızları ve pulsalite indexleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Arteria Serebri Media'nın(ASM) Sistolik, Diastolik ve Ortalama Kan Akımının Doppler ile Değerlendirilmesi

Sag ASM sistolik, diastolik, ortalama kan akımı değerlerinde postoperatif artış saptanmıştır.

Ayrıntılı olarak incelendiğinde; Sag ASM(S) postop-Sag ASM Sistolik(S) preop ile karşılaştırıldığında 20 olguda kan akımında artma, 9 olguda azalma ve 1 olguda değişme olmamıştır.

Sag ASM(D)postop-Sag ASM(D) preop ile karşılaştırıldığında 18 olguda kan akımında artma,10 olguda azalma ve 2 olguda değişme saptanmamıştır.

Sag ASM (Ort) postop-Sag ASM (Ort) preop ile karşılaştırıldığında 22 olguda kan akımında artma,8 olguda azalma saptanmıştır..

Sag ASM Pulsatilite indeksi postop-Sag ASM preop ile karşılaştırıldıgında 12 olguda artma,17 olguda azalma ve 1 olguda değişme olmamıştır

Tablo-11: Sag ASM Kan Akım tablosu

	Artma	Azalma	Aynı
Sag ASM(S)kan akımı	20	9	1
Sag ASM(D)kan akımı	18	10	2
Sag ASM(Ort)kan akımı	22	8	
Sag ASM Pulsatilite indeks	12	17	1

.

Sol ASM(S) postop-preop ile karşılaştırıldıgında 16 olguda kan akımında artma,13 olguda azalma ve 1 olguda değişme olmamıştır.

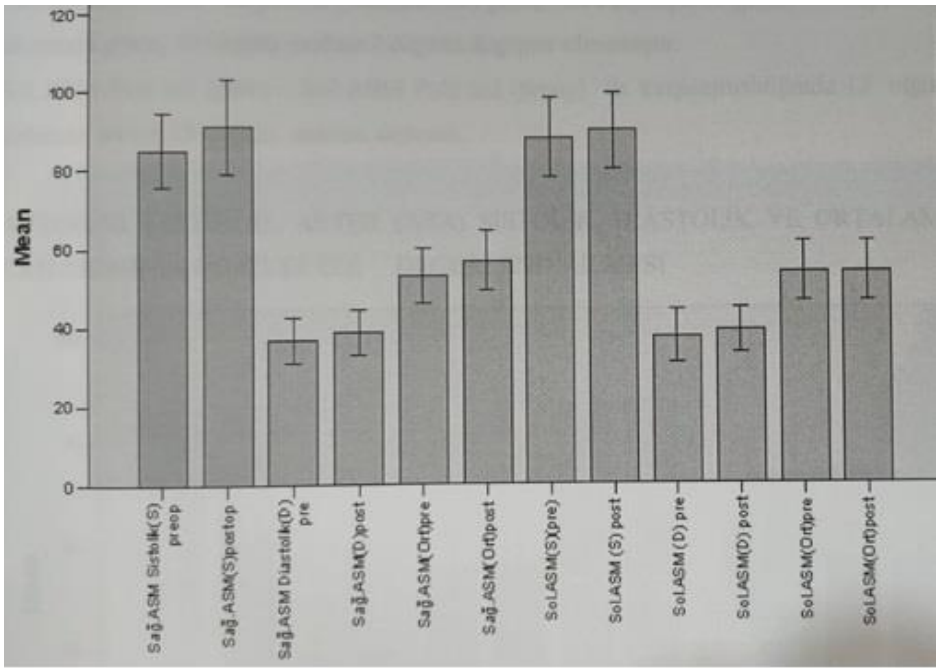
Sol ASM(D) postop-preop karşılaştırıldığında 20 olguda kan akımında artma,10 olguda azalma olmuştur.

Sol ASM Pulsatilite indeksi postop-preop ile karşılaştırıldığında 12 olguda indekste artma,18 olguda azalma saptandı.

Tablo-12: Sol ASM Kan Akım Tablosu

	Artma	Azalma	Aynı
Sol ASM(S) kan akımı	16	13	1
Sol ASM(D) kan akımı	20	10	
Sol ASM Pulsatilite indeksi	12	18	

Grafik-2:ASM Kan akımını göstermektedir.



S:Sistolik kan akımını
D:Diastolik kan akımını
Ort:Ortalama kan akımını
Puls:Pulsalite indeksi

AnterioSerebral Arter (ASA) Sistolik,Diastolik ve Ortalama Kan Akımının Doppler ile Değerlendirilmesi
Sag ASA(S) postop-preop ile karşılaştırıldığında 16 olguda kan akımında artma ,13 olguda azalma ve 1olguda değişme olmamıştır.
Sag ASA(D) postop-preop ile karşılaştırıldığında 18 olguda kan akımında artma ,11 olguda azalma ve 1olguda değişme olmamıştır.
Sag ASA pulsatilite indeksi postop-preop ile karşılaştırıldığında 12 olguda kan akımında artma ,17 olguda azalma ve 1olguda değişme olmamıştır.

Tablo-13: Sag ASA Kan Akım Tablosu

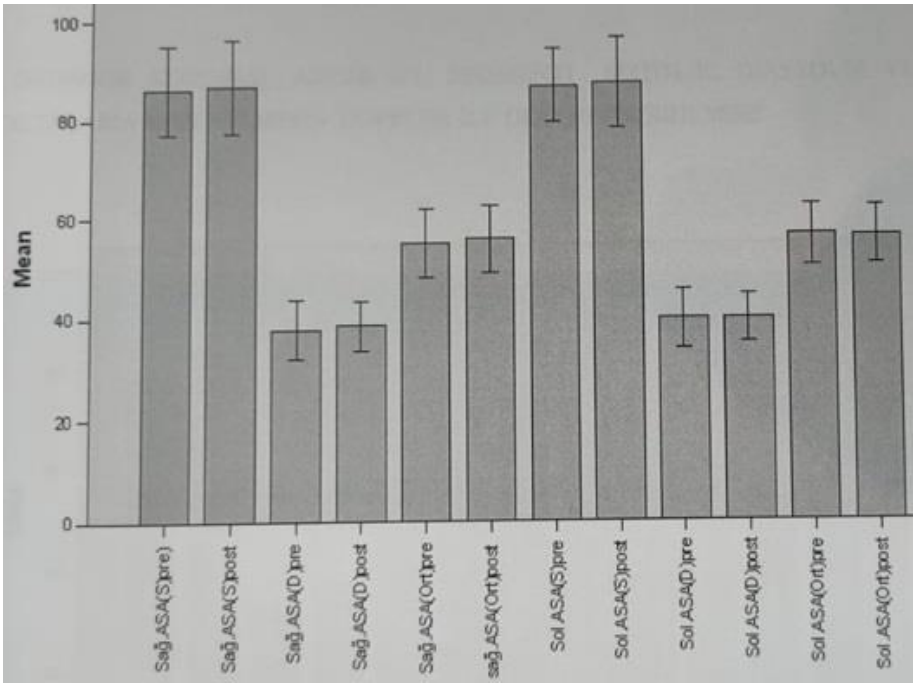
	Artma	Azalma	Aynı
Sag ASA(S) kan akımında	16	13	1
Sag ASA(D) kan akımında	18	11	1
Sag ASA(Pulsatilite) indeksi	12	17	1

Sol ASA(S) postop-preop ile karşılaştırıldığında 15 olguda kan akımında artma ,14 olguda azalma ve 1olguda değişme olmamıştır.
Sol ASA(Ort) postop-preop ile karşılaştırıldığında 15 olguda kan akımında artma ,15 olguda azalma saptandı.
Sol ASA(Pulsatilite indeksi) postop-preop ile karşılaştırıldığında 10 olguda indekste artma ,19olguda azalma ve 1olguda değişme olmamıştır.

Tablo-14: Sol ASA Kan Akım Tablosu

	Artma	Azalma	Aynı
Sol ASA(S) kan akımı	15	14	1
Sol ASA(D) kan akımı	15	15	
Sol ASA(Pulsatilite) indeksi	10	19	1

Grafik-3:ASA Kan akımını göstermektedir.

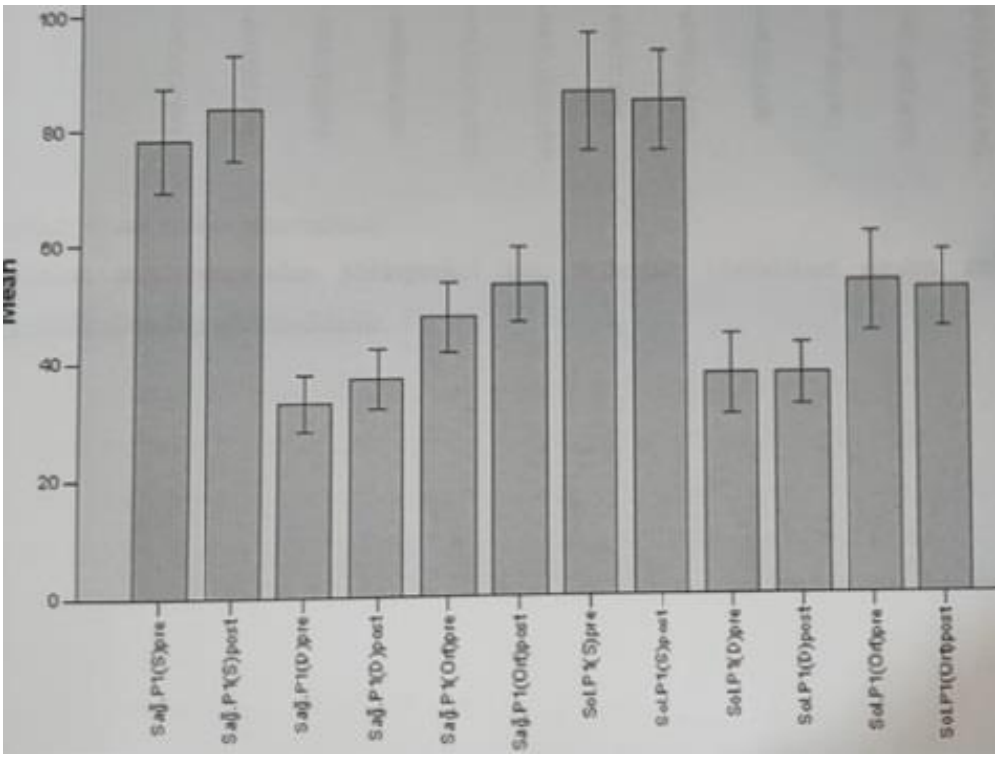


PosteriorSerebral Arter(P1) Segmenti Sistolik, Diastolik ve Ortalama Kan Akımının Doppler ile Değerlendirilmesi

Tablonun incelenmesinden anlaşılacağı gibi postoperatif kan akımında artma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Grafik-4:P1 Kan akımını göstermektedir

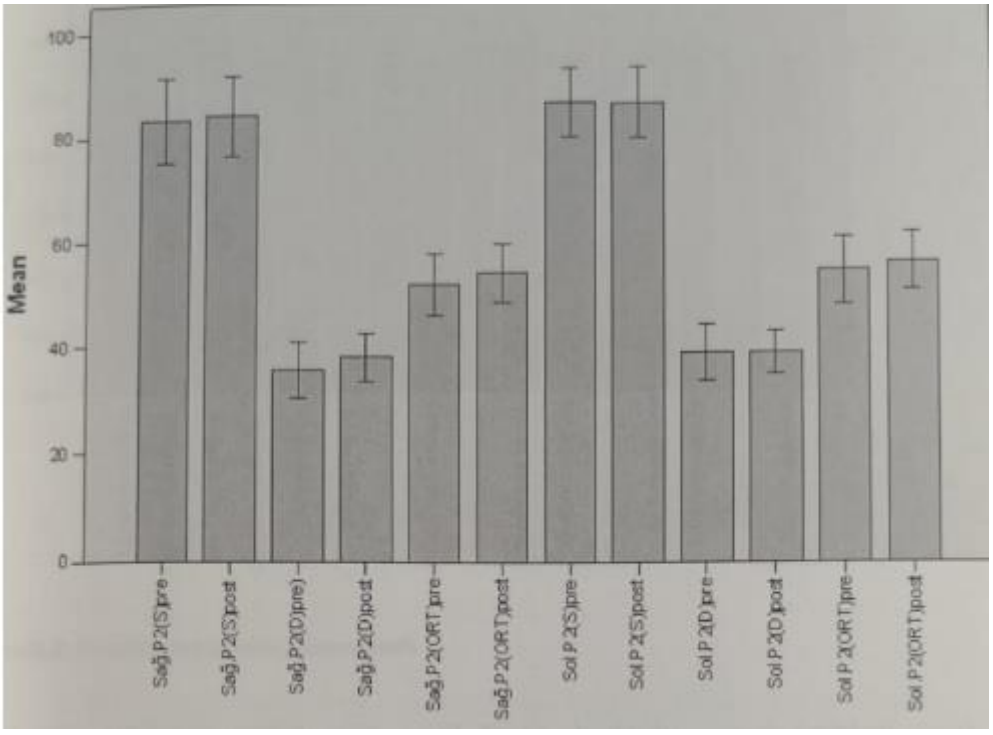
.



PosteriorSerebral Arter(P2) Segmenti Sistolik, Diastolik ve Ortalama Kan Akımının Doppler ile Degerlendirilmesi

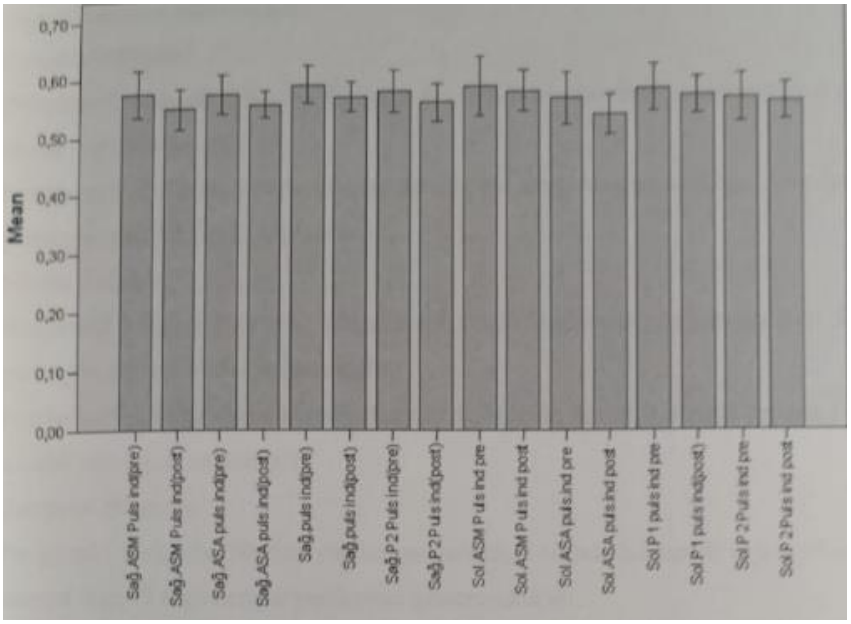
Tablonun incelenmesinden anlaşılacağı gibi postoperatif kan akımında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik olmadığı görülmektedir.

Grafik-5: P2 Kan akımını göstermektedir.



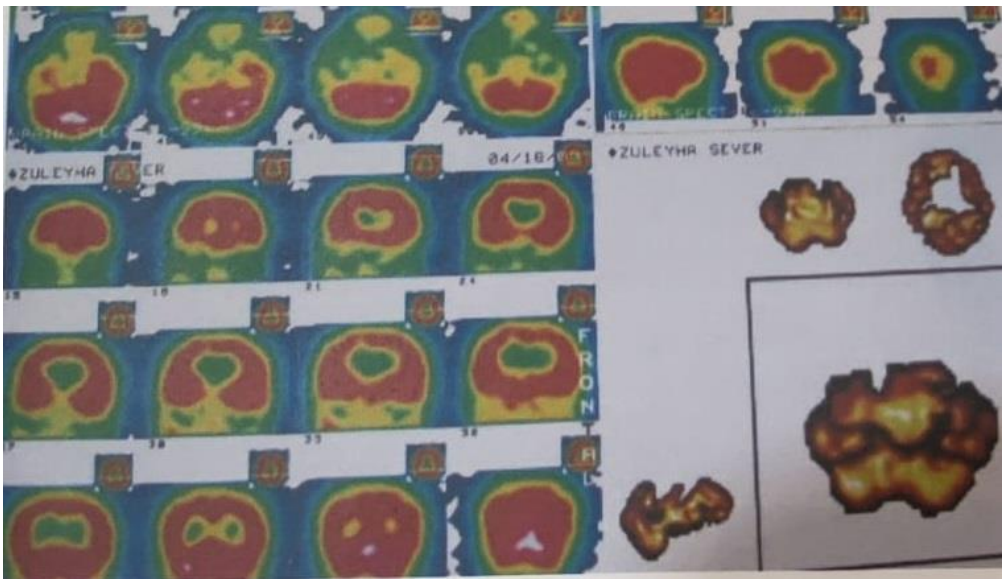
Pulsalite İndekslerinin Degerlendirilmesi
Pulsalite indeksleri arasında postoperatif düşme olmaktadır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Graik-6 Pulsalite İndeksi

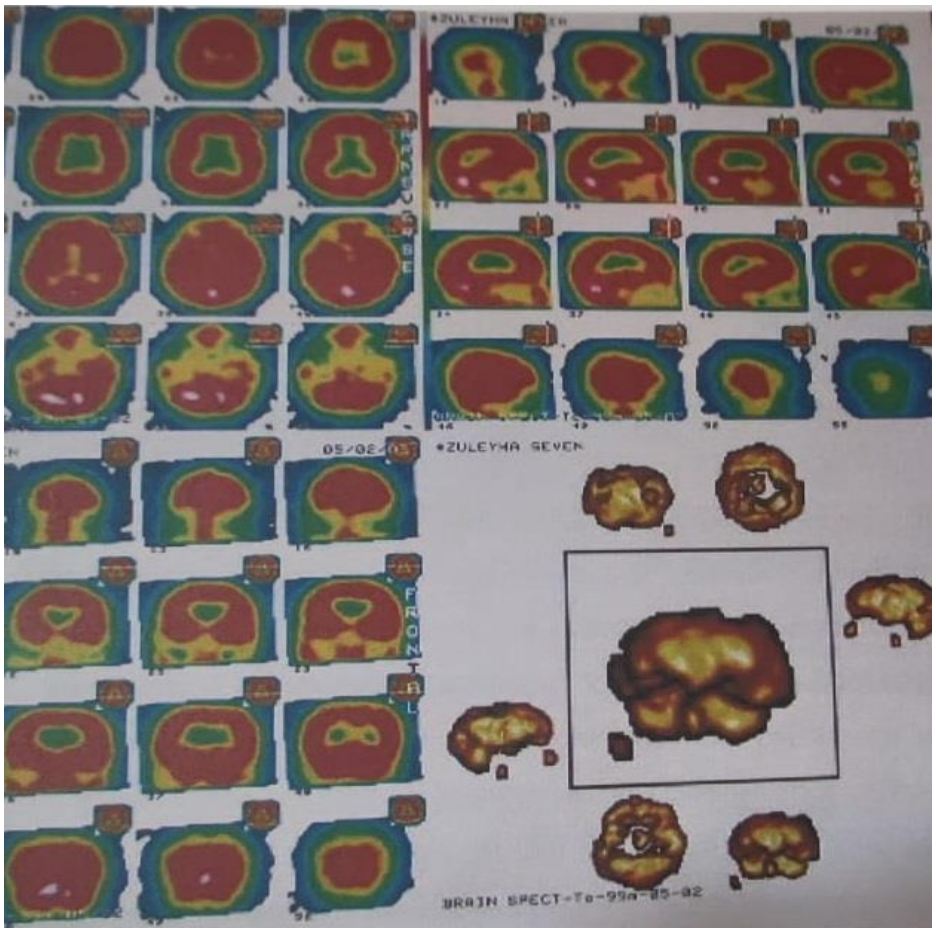


Beyin SPECT çekimlerinin Degerlendirilmesi
Çalışmaya alınan 31 hastanın teknik nedenlerle yalnızca 20'sine ait veriler değerlendirilmeye alınabilmiştir. Çalışma için Tc 99 mHMPAO'nun intravenöz enjeksiyonu sonrasında beyin SPECT çekimleri ile preoperatif hipoperfüzyon alanları tespit edilerek kaydedilmiştir.Hidrosefaliye yönelik tedavi girişimi sonrası 7-14 gün sonra çekimler tekrarlanarak değişiklikler karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.
Yapılan değerlendirmede paryetal bölgede preoperatif 10 olguda bilateral, 6'sında tek taraflı hipoperfüzyon saptanırken 4 olguda normal olarak değerlendirilmiştir.Postoperatif 1 olguda bilateral perfüzyon defektinde artış saptanırken,6 olguda tek taraflı artış, 11 olguda perfüzyon normal olarak değerlendirilmiş, 2olguda hipoperfüzyon alanında azalma olmuştur.
Oksipital bölgede;preoperatif 4 olguda bilateral,6 olguda tek taraflı hipoperfüzyon saptanmış,8 olguda normal olarak değerlendirilmiştir.
Postoperatif 2 olguda hipoperfüzyon alanlarında artış,4 olguda azalma,14 olguda perfüzyon normal olarak saptanmıştır.
Frontal bölgede;preoperatif 7 olguda bilateral,5 olguda tek taraflı hipoperfüzyon mevcut iken,8 olguda perfüzyon normal olarak saptanmıştır.
Postoperatif 1 olguda solda hipoperfüzyon defektinde artma,3 olguda azalma,14 olguda normal perfüzyon saptanmıştır.
Temporal bölgede;preoperatif 2 olguda bilateral perfüzyon defekti,5 olguda tek taraflı hipoperfüzyon mevcut iken 13 olgu normal perfüzyon göstermiştir..
Postoperatif 3 olguda sağda hipoperfüzyon defektinde azalma mevcut iken 17 olgu normal perfüzyon göstermekteydi.

Resim-3:Tc99 HMPAO ‘nun İV enjeksiyonu sonrasında elde olunan beyin perfüzyon SPECT çalışmasında serebral ventriküller dilate görünmektedir. Bilateral frontoparyetal,süperior temporal ve oksipital hipoperfüzyon izlenmektedir.



Resim-4:Aynı hastanın Endoskopik cerrahi girişim sonrasında elde olunan SPECT görüntülerinde perfüzyon defektinde regresyon izlenmiştir.



Sonuçlar

Hidrosefali tanısı ve tedavisinde günümüzdeki teknolojik gelişmelere rağmen halen kendi içinde bir takım sorunlar içermektedir.Geçmişte fatal seyreden bu hastalık şant teknolojileri ve günümüzde uygun ve seçilmiş vakalarda nöroendoskopinin kullanımıyla tedavi edilebilir bir duruma gelmiştir.Endoskopik yolla tedavi edilen hidrosefali olgularında en sık Aqueduct stenozu,chiari 2 malformasyonu, nonkommünike hidrosefali+ 4.ventrikül çıkışında obsrüksiyon ve retroserebellar araknoid kist olduğu saptanmıştır. Litaratürde en sık aqueductstenozu bildirilmektedir. Bu çalışmada %54,83 olguya endoskopik third venrikülostomi, 2.sıklıkta %12,90 olguya endoskopik kist fenestrasyonu, %9,67 olguya endoskopik third ventrikülostom+aqueducttoplasti,%6,45 olguya endoskopik aqueductoplasti ve azalan sıklıkta diğer prosedürler uygulanmıştır.

Epilepsi ve hidrosefali sıklıkla birlikte olup pediatrik nörolojik bir problemdir. Epilepsi prevelansı 1000'de 4.3-9,3 arasında değişmektedir. Hidrosefalik grupta epilepsi riski artmaktadır. D.L.Kene ve E.C.G Ventureyna'nın yapmış olduğu hidrosefalik197 hastada %17 oranında nöbetlerin geliştiğini göstermiştir.(5) Noetzel MJ,Blake J.Nyaptıgı çalışmada meningomiyeloselle ilşikili kongenital hidrosefalik çocuklarda %48,5 nöbet saptamışlardır(6). Preoperatif 31 olgunun 12 'sinde EEG'de bozukluk mevcut iken postoperatif bu sayı 5'e inmiş olması KİBAS'sın azalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.Postoperatif 3 olguda yeni EEG bulguları görülmüş olup 2 olguda epileptiform aktivite görülmüştür. Bunun sebebi endoskopinin kortikal girişim sonucu uyarı yapmasına bağlanmıştır.

MR'da 3 olguda akım saptanamamış, 1olguda akım olmasın rağmen klinik olarak hidrosefali bulguları olması nedeniyle 2. kez endoskopik girişim yapılmıştır.2 olgunun takiplerinde klinik olarak hidrosefali bulguları olması nedeniyle V-P şant takılmıştır.

Yapılan MR'daki ADC değerlendirilmesi sonucu sag paryetal bölgede diğer alanlara oranla istatistiksel olarak ADCdeğerlerinde azalma saptanması bu bölgede ,aynı zamanda sag ASM sulama alanına uyan bölgede doppler ile kan akımının artmış olması koreledir. Beyin SPECT çalışmalarında sonuçların değerlendirilmesi erken ve geç dönemde farklılıklar göstermektedir.

Özet

Nöroendoskoplar sayesinde hidrosefalide şant sistemlerine alternatif yeni ve ek bir tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Seçilmiş ve uygun olgularda endoskopik hidrosefali cerrahisi ilk tercih olmalıdır. Nöroendoskop ile sağlanan fenestrasyonlar zaman içinde kapanabilmekte veya MR'da akım olmasına rağmen klinik bozulmalar görülebilmektedir. Hidrosefalinin değerlendirilmesi ve takibinde MR altın standarttır.

Beyin parakimindeki perfüzyon değişiklikleri beyin SPECTçekimleri ile takip edilebilir. Doppler beyin kan akımı hakkında bilgi verir. Tedavi öncesi ve sonrasını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir.

Referanslar

1-Dewan MC,Rattani A, Mekary R, et al. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2018 Apr 1]. *J Neurosurg*. 2018; 1-15.

2-Norkett W, McLone DG, Bowman R. Current Management Strategies of Hydrocephalus in the Child With Open SpinaBifida. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2016;22(4):241-246.

3-ChumasP,Tyagi A, LivinstonJ, Hydrocephalus-what'snew Archives of Disease in Childhood, London;2001

4-Lawrence KM,Coates S, The naturael Histroy of hydrocephalus. Detaled analysis of 182 unoperated cases Dischild 1962;36:345-62

5-D.L.Kene, E.C.G Ventureyna, Hydrocephalus and epileptic seizures, Child's nervSyst (1999)15:158-162

6-Noetzel MJ, Blake J.N Seizures in children with congenital hydrocephalus. Longterm outcome.Neurology.1992jul;42(7):1277-81

Presentation ID / Sunum No= 172

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Gelişimsel Kalça Displazisi Tedavisinde Medial Açık Redüksiyon Uygulanan Hastaların Uzun Dönem Klinik ve Radyolojik Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. İsmail Yükünç[1]

[1]*Yavuz Selim Kemik Hastalıkları ve Rehabilitasyon Hastanesi*

Özet

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) ; femur başının asetebulum içinde uyumunu sağlayan kapsülün, artmış laksisite nedeni ile kalçanın tam dislokasyondan kalça instabilitesine uzanan klinik durumları içeren kalça gelişim kusurudur Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında, 1980-2005 tarihleri arasında yapıldı. GKD tanısı konmuş olan hastalar incelendi. Cerrahi geçiren 552 hastanın 689 kalçasının 455 'ne açık redüksiyon Kontrole gelen hastalardan MAYAR yapılanlar çalışmamıza dahil edildi. Başka bir klinikte müdahale edilen, teratolojik ve nörolojik zeminde kalça çıkığı olan, ilk filmi bulunamayan veya dosyasında yeterli bilgi olmayan, takip süresi 5 yıldan daha az olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar 6-12 ay,13-18 ay,19-24 ay,>24 ay olmak üzere 4 grupta incelendi MAYAR yapılan 41 hastanın 66 kalçasının değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların en küçüğü 7 aylık, en büyüğü ise 48 aylıktı. MAYAR yapıldığında yaş ortalaması 17,42 ± 8,93 aydı. Ameliyat sonrasında erken takip değerlendirilmesinde, ortalama süre 18,77 ± 12,85 aydı. Son başvuruda yapılan kontrollerde, hastaların ortalama takip süreleri 17,22± 6,78 yıldı. En uzun süre 30 yıl, en kısa takip süresi ise 5 yıldı. Hastaların ortalama son kontrol yaşı 18,66 ± 6,62 yaştı. Hastaların dosyaları incelendiğinde ameliyat sonrası uygulanan 5 aylık alçıdan sonra, hiçbir hastanın kalça hareketlerinde kısıtlılık tespit edilmediği görüldü. Ayrıca kalçanın durumuna göre Ponseti abdüksiyon cihazı uygulanma süresinin arttırıldığı izlendi. Ayrıca hiçbir hastada MAYAR sonrasında enfeksiyon görülmediği tespit edildi. Sadece MAYAR uygulanan tek veya çift taraflı olguların hiçbirine kan replasmanına gerek duyulmadı. MAYAR uygulama yaşı Tümer ve ark. da ortalama 11,2 ay, Konisberg ve ark. da 7,7 ay, Morcuente ve ark.da 14 ay, Mankey ve ark.da 12 ay olup Herring ise girişimi 12 ay altında sınırlı tutmuştur (15,16,17). Bizim serimizde MAYAR uygulama yaşı ortalama 17,42±8,87 ay idi. Ortalama 17,22 yıllık takibimizde %92,42 oranında mükemmel ve iyi sonuç elde etmemiz sonucunda MAYAR yaş aralığının geniş tutulabileceği kanısına vardık

Anahtar Kelimeler: Gelişimsel Kalça Displazisi

GİRİŞ

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) ; femur başının asetebulum içinde uyumunu sağlayan kapsülün, artmış laksisite nedeni ile kalçanın tam dislokasyondan kalça instabilitesine uzanan klinik durumları içeren kalça gelişim kusurudur (1).

GKD'nin doğumda normal kalça eklemine sahip bebeklerde, çocuğun gelişim aşamasında dahi çeşitli etkilerlede oluşabileceği görülmüş ve önceleri kullanılan doğuştan kalça çıkığı terimi 1989 da Klisic'in önerisiyle GKD olarak adlandırılmıştır (1,2).

Displazi asetebulum gelişim eksikliğini ifade eder. Subluksasyon; eklem yüzeyleri arasında ilişkinin tamamen bozulmamış, bir miktar temas bulunan durumunu ifade ederken dislokasyon ise femur başının tam olarak asetebulumdan uzaklaşması anlamına gelir (1,3).

Yenidoğan kalça instabilitesinin sıklığı % 0,1-% 1,5 arasında farklılık gösterir (4,5). Taramalara klinik muayene ve USG eklendiğinde bu oran % 3,4' lere kadar yükselir (6).

Barlow, 60 infantın birinin GKD ile doğduğu ve bunun da % 60'ının yaşamın ilk haftasında, % 80'inin yaşamının 2. ayında stabil hale geldiğini kalan % 12'lik grupta instabilitenin devam ederek GKD' ne yol açtığını göstermiştir. Bu da 1,4/1000 canlı doğum oranına işaret eder (6).

MATERYAL METOD

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında , 1980-2005 tarihleri arasında yapıldı. GKD tanısı konmuş olan hastalar incelendi. Cerrahi geçiren 552 hastanın 689 kalçasının 455 'ne açık redüksiyon Kontrole gelen hastalardan MAYAR yapılanlar çalışmamıza dahil edildi. Başka bir klinikte müdahale edilen, teratolojik ve nörolojik zeminde kalça çıkığı olan, ilk filmi bulunamayan veya dosyasında yeterli bilgi olmayan, takip süresi 5 yıldan daha az olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalar 6-12 ay,13-18 ay,19-24 ay,>24 ay olmak üzere 4 grupta incelendi

Modifiye Mckay Kriterleri

Mükemmel: Stabil ve ağrısız bir kalça, topallama yok Trendelenburg belirtisi (-) ve eklemin hareket açıklığı tam.

İyi: Stabil ve ağrısız bir kalça, normal yürüme ya da hafif topallama Trendelenburg belirtisi (-) ve eklemin hareket açıklığında hafif kısıtlanma var.

Orta – Vasat: Stabil, ağrısız bir kalça ve / veya (+) Trendelenburg belirtisi ve / veya eklemin hareket açıklığında orta dereceli kısıtlanma

Kötü: Stabil olmayan, ağrılı bir kalça, topallama ve / veya (+) Trendelenburg belirtisi ve eklemin hareket açıklığında oldukça fazla kısıtlanma var olmasına rağmen dislokasyon yok

Başarısız: Stabil olmayan, ağrılı ya da ağrısız bir kalça, topallama (+) Trendelenburg belirtisi ve dislokasyon var.

Severin Kriterleri

1. Grup: Normal kalça

CE açısı > 19º (6-13 yaş aralığı için)

CE açısı > 25º (14 yaş üzeri hastalar için)

2. Grup: Femur başı, boynu ya da asetabulumun orta dereceli deformitesi mevcut olup, eklemin diğer tüm komponentleri normaldir.

Grup 1 (a) ve (b) CE açı değerlerinin aynısıdır.

3. Grup: Displazik kalça olmasına rağmen subluksasyon bulgusu yoktur.

CE açısı < 15º (6-13 yaş aralığı için)

CE açısı < 20º (14 yaş üzeri hastalar için)

4. Grup: Subluksasyon

Orta derecede (Moderate): CE açısı pozitif ya da sıfır "0" dır.

İleri derece: CE açısı negatiftir.

5. Grup: Femur başı orijinal asetabulumun yukarısında, yalancı ya da sekonder bir asetabulumla eklemleşir.

6. Grup: Redislokasyon.

BULGULAR

MAYAR yapılan 41 hastanın 66 kalçasının değerlendirildiği bu çalışmada, hastaların en küçüğü 7 aylık, en büyüğü ise 48 aylıktı. MAYAR yapıldığında yaş ortalaması 17,42 ± 8,93 aydı. Ameliyat sonrasında erken takip değerlendirilmesinde, ortalama süre 18,77 ± 12,85 aydı.

Son başvuruda yapılan kontrollerde, hastaların ortalama takip süreleri 17,22± 6,78 yıldı. En uzun süre 30 yıl, en kısa takip süresi ise 5 yıldı.

Hastaların ortalama son kontrol yaşı 18,66 ± 6,62 yaştı.

Hastaların dosyaları incelendiğinde ameliyat sonrası uygulanan 5 aylık alçıdan sonra, hiçbir hastanın kalça hareketlerinde kısıtlılık tespit edilmediği görüldü. Ayrıca kalçanın durumuna göre Ponseti abdüksiyon cihazı uygulanma süresinin arttırıldığı izlendi. Ayrıca hiçbir hastada MAYAR sonrasında enfeksiyon görülmediği tespit edildi. Sadece MAYAR uygulanan tek veya çift taraflı olguların hiçbirine kan replasmanına gerek duyulmadı.

	6-12 ay	13-18 ay	19-24 ay	>24 ay	toplam	%
Mükemmel	21	27	3	6	57	86,36
İyi	0	0	0	0	0	0
Orta	0	0	1	0	1	1,51
Kötü	2	6	0	0	8	12,12
Başarısız	0	0	0	0	0	0

Tablo 1. 66 Kalçada Fonksiyonel Sonuçların Yaşa Göre Dağılımı

	6-12 ay	13-18 ay	19-24 ay	>24 ay	toplam	%
Severin 1	17	31	1	6	55	%83,33
Severin 2	2	0	2	0	4	%6,06
Severin 3	2	0	0	0	2	%3,03
Severin 4	0	0	0	0	0	%0
Severin 5	1	0	0	0	1	%1,51
Sever 6-7-8	1	2	1	0	4	%6,06
TOPLAM	**23**	**33**	**4**	**6**	**66**	**%100**

Tablo 2. 66 Kalçada Anatomik Sonuçların Yaşa Göre Dağılımı

	AVN var	Vaka sayısı
Tüm hasta	6 (%14,63)	41
6-12 ay	4(%30)	13
13-18 ay	1(%4,76)	21
19-24 ay	1(%25)	4
>24 ay	0(%0)	3

Tablo 3. Avasküler Nekrozun MAYAR Yaşlarına Göre Dağılımı

TARTIŞMA

Hayatın ilk dekatında başlayıp, tedavi süreci ve takip süresinin uzun bir dönemi kapsadığı GKD'si kişinin sosyal durumunu etkilediği gibi ,aile ve toplumuda ilgilendiren bir hastalıktır.

Normal kalça ekleminin gelişimi asetabuler ve triradiat kıkırdak ile iyi santralize olmuş femur başı arasında genetik olarak belirlenmiş bir büyüme dengesini gerektirir. Bu nazik dengenin,kalça ekleminin anormal gelişimine yol açacak şekilde neden ve nasıl bozulduğu açık değildir.Tedavi edilmediğinde bir kısım kalçanın yaşamın daha sonraki dönemlerinde sorunlu hale geleceği bilinmektedir (8).

GKD'de yaşa göre uygun tedavi yönteminin seçilmesi önemlidir. Anatomik olarak redüksiyonun korunması karşımıza ağrısız, erken dönemde ek girişim gerektirmeyen kalçalar çıkaracaktır (9). İlk dört haftada Pavlik bandajı kullanılarak femur başı kolayca redükte edilebiliyorsa; stabil pozisyonu sağlamak üzere tedavi 4-6 hafta devam ettirilmelidir. Bu dönemde çocuğun normal bir kalçaya sahip olabilme şansı vardır (10).

GKD'nin tedavisinde hangi kalçaya, ne zaman ve hangi yöntemle müdahale edilmesi gerektiği, tartışma konusudur. Ortolani ve Barlow pozitif, kalçaların tedavi edilmesi konusunda, ortak görüş vardır. Redüksiyon ve redislokasyon aralığı darsa, konsantrik redüksiyon elde edilemiyorsa, AR endikasyonu vardır (11).

Ferguson MAYAR'u 1973' de tariflediğinde 2-24 ay arası çocuklara uygulanmasını tavsiye etmiştir, fakat 1982'de sınırlarını 3-18 ay olarak bildirmiştir. Roose 12 aydan büyük ve asetabuler açıları 40 derece üzerinde olan hastalarda yüksek oranda başarısızlık bildirmiştir. Monticelli önceden tedavi edilmemiş GKD'de 4-5 yaşına kadar bu yöntemin kullanılabileceğini bildirmiştir (12,13,14).

MAYAR uygulama yaşı Tümer ve ark. da ortalama 11,2 ay, Konisberg ve ark. da 7,7 ay, Morcuente ve ark.da 14 ay, Mankey ve ark.da 12 ay olup Herring ise girişimi 12 ay altında sınırlı tutmuştur (15,16,17). Bizim serimizde MAYAR uygulama yaşı ortalama 17,42±8,87 ay idi. Ortalama 17,22 yıllık takibimizde %92,42 oranında mükemmel ve iyi sonuç elde etmemiz sonucunda MAYAR yaş aralığının geniş tutulabileceği kanısına vardık.

KAYNAKÇA

1) Ege R. : Doğuştan kalça çıkığı ve tarihçesi. Kalça cerrahisi ve Sorunları (ED) R. Ege S:183–190 Ankara: 1994.
2) Tachdjian Pediatrics Orthopedics, Developmental Dysplasia of the Hip, Vol. 1, 3.th edition, W. B. Saunders Co, p:513–704, 2002.
3) Klisic P: Congenital dislocation of the hip: a misleading term. J Bone Joint Surg 1989;71-B:136.
4) Stanisavljevic S and Mitchell CL: Congenital dysplasia, subluxation, and dislocation of the stillborn and newborn infants. J Bone Joint Surg . 45-A(6):1447-1458,1963.
5) Ege R. DKÇ'de belirtiler ve bulgular. Ege R (Ed). Kalça cerrahisi ve sorunları. Ankara, 1994: 217-35.
6) Barlow T: Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. J Bone Joint Surg 1962;44-B:262.
7) Rosendahl K, Markestad T, Lie RT: Developmental dysplasia of the hip: a population- based comparison of ultarsound and clinical findings. Acta Pediatr 1996;85:64.
8) The natural history of acetabular development in developmental dysplasia of the hip Paul Connoly, Stuart L Weistein Department of Pediatric Orthopaedic Surgery, University of Iowa Hospital Clinics Acta Orthop Traumatol Turc 2007;41 Suppl 1:1-5.

9) Weinstein SL: Congenital hip dislocation. Long range problems, residual signs, and symptoms after successful treatment. Clin Orthop. 281:69-74,1992.

10) Yıldız M: Doğuştan kalça çıkığında medial addüktor yaklaşımla açık redüksiyonun erken klinik ve radyolojik sonuçları. Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Bölümü. Trabzon,1986.

11) Gabuzda GM, Renshaw TS. Reduction of congenital dislocation of the hip. J Bone and Joint Surg. 1992;74–A: 624–631.

12) Roose PE, Chingren GI, Klaaren HE, Broock G: Open reduction for congenital dislocation of the hip using the Ferguson procedure. JBJS 61-A (6): 915-21, 1979.

13) Ferguson AB: Primary open reduction of congenital dislocation of the hip using a median adductor approach. J Bone Joint Surg. 55-A(4):671-689,1973.

14) Monticelli G and Milella PP: Indications for treatment of congenital dislocation of the hip by the surgical medial approach. In Tachdjian MO(Ed.): Congenital Dislocation of the Hip, New York, Churchill Livingstone, 1982, pp.385-399.

15) Uçar H, Işıklar ZU, Stanitski CL, Kandemir U, Tümer Y: Open reduction through a medial approach in developmental dislocation of the hip. J Pediatr Orthop. 24(5):493-500,2004.

16) Tümer Y, Ward WT, Grudziak J: Medial open reduction in the treatment of developmental dislocation of the hip. J Pediatr Orthop. 17(2):176-180,1997.

17) Mankey MG, Arntz CT, Staheli LT: Open reduction through a medial approach of the hip. JBJS 75-A (9): 1334-45,1993.

Presentation ID / Sunum No= 179

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000 0003 2513 2774

Efficacy of Pectoralis Nerve Block Type I in Patients Treated Surgically for Breast Cancer

Dr. Sevinç Dağıstanlı[1], Dr. Nevin Aydın[1]

[1] Department of Genaral surgary, Istanbul Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
[2] Department of Anaesthesiology and Reanimation, Istanbul Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
Department of Anaesthesiology and Reanimation, Istanbul Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Atakent Mah. Turgut Özal Cad. No:1 Küçükçekmece, Istanbul, Turkey

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of pectoralis nerve block (PNB) for surgical anesthesia and postoperative analgesia during breast cancer surgery. Design: A prospective cohort study. Setting: Anesthesiology & reanimation and general surgery departments of a tertiary care center. Patients: Data was extracted from the medical files of 72 patients who underwent surgery for breast cancer. Interventions: Group I (n=33) was the control group who had general anesthesia only, while Group II (n=39) had undergone a combination of type I PNB before the induction of general anesthesia. Main outcome measures: Baseline descriptives, visual analog scale (VAS) for pain, hemodynamic parameters such as systolic and diastolic blood pressures and pulse rate, Ramsay sedation score, durations of operation, need for additional analgesic and antiemetic medications, as well as incidence of nausea and vomiting were compared between 2 groups. Results: There were remarkable differences between 2 groups regarding VAS results. On 1st hour postoperatively, the average VAS score of Group I was 1.826 times higher than that of Group II. On the 3rd hour, the average VAS score in the control group was 3.278 times higher than the group that underwent type I PNB. Similarly, VAS scores in Group I on the 6th hour was 4.975 times higher than Group II. On the 12th hour after surgery, VAS score in Group I was 4.608 times higher than that in Group II. Systolic and diastolic blood pressures, heart rates, nausea and vomiting frequencies, and Ramsay sedation scores were similar in 2 groups. Conclusion: We suggest that a combination of type I PNB can be used as a safe and effective method for analgesia after surgery for breast cancer.

Keywords: Breast Cancer; Surgery; Analgesia; Pectoralis Nerve Block.

Introduction

Breast cancer is the most common form of cancer in the female population. Even though its treatment is multidisciplinary, surgery comprises the mainstay of treatment for the vast majority of cases. Not only minimal or conservative surgery may lead to remarkable postoperative pain, but also a significant number of patients may develop persistent pain. To eliminate the pain after breast surgery, various techniques such as thoracic paravertebral, thoracic epidural, intercostal nerve and interscalene brachial plexus block have been used [**1**].

It has been reported that the surgical treatment of breast cancer is usually associated with both substantial postoperative pain and restriction of shoulder mobility especially in the acute postoperative period [**2**]. Even though methods such as thoracic paravertebral block (TPVB) have been performed for achievement of adequate postoperative analgesia after breast surgery, it may not be sufficient to relieve the pain particularly in the axilla and the upper limb [**3**].

Pectoral nerve block (PNB) is a new method developed for accomplishing both surgical anesthesia and postoperative analgesia during and after breast surgery. It is based on the introduction of local anesthetic solution between the thoracic wall muscles, and therefore it is not associated with major adverse effects [**4,5**]. The PNB type I is a superficial technique that is utilized effectively for surgical procedures such as placement of breast expanders and subpectoral prosthesis.

The purpose of the present study was to assess the efficacy of PNB type I in patients treated surgically for breast cancer.

Materials and methods

Study design

This prospective study was performed in the *Anesthesiology & Reanimation* and *General Surgery* departments of a university hospital. Approval of the local institutional review board was obtained from our institution before the study (Number/date). Adherence to the principles announced in the revised version of the Helsinki Declaration was provided.

A prospective analysis was performed on the data derived from the medical files of 72 patients treated surgically for breast cancer.The eligibility criteria for this study were a diagnosis of breast cancer, ≥ 18 years of age, and an American Society of Anesthesiologists (ASA) status of 1-3. The exclusion criteria involved drug allergy, chronic pain disorders, pre-existing infection at block site, morbid obesity, systemic diseases such as diabetes mellitus, cardiac disease, renal dysfunction, neurological deficits, chronic obstructive pulmonary disease, or coagulopathy.

Anesthetic and analgesic technique

After an overnight fasting period, all patients were premedicated with alprazolam 0.25 mg and ranitidine 150 mg orally the previous night and 2 hours before the surgery. Patients had received either general anesthesia only (Group I, n=33) or PNB type I (Group II, n=39). In this purpose, a total volume of 25 ml of ropivacaine 0.5%, had been introduced. The average age of our patient population was 54.54±14.08 (range: 29 to 78). Group, I had tramadol 100 mg (*Contramal®, Abdi İbrahim İlaç, İstanbul, Turkey*) (as a slow intravenous infusion in 15 minutes) and paracetamol as an analgesic at the end of the operation. Pectoralis nerve block type I was administered using bupivacaine hydrochloride (*Marcaine®, Astra Zeneca Türkiye İlaç San., İstanbul, Turkey*) with a total volume of 20 cc (10 cc isotonic saline and 10 mg bupivacaine ampul with a dose of 1 mg/kg).

These blocks were carried out under aseptic conditions in the pre-operating room half an hour before the surgery using a 22-gauge needle (*Pajunk, Sonoplex stim cannula, Geisingen, Germany; 80 mm*) using the same ultrasonography (*Sonosite, Inc., Bothell, WA, USA*) and linear array probe (*38 mm, 7–12 MHz frequency*).

The patient was lying in the supine position, and the arm was abducted. The ultrasound probe was put at the midclavicular level inferolaterally to identify the axillary artery and vein. Afterwards, it was moved laterally until pectoralis minor, and serratus anterior muscles had been recognized at the level of the third costa. The PNB type I block aimed to anesthetize the medial and lateral pectoral nerves, which innervate the pectoralis muscles. This block has been achieved by injection of bupivacaine in the fascial plane between the pectoralis major and minor muscles.

Following the cleaning of the infraclavicular and axillary regions with appropriate antiseptic solutions, the ultrasound probe was put obliquely between the third and fourth ribs under the lateral one-third of the clavicle. After the identification of the appropriate anatomical structures, the skin puncture point was infiltrated with 1% lidocaine. The block was performed using a medial in-plane approach with a 22-G needle, which was advanced to the tissue plane between the pectoralis major muscle and pectoralis minor muscle at the vicinity of the pectoral branch of the acromiothoracic artery and local anesthetic solution was injected.

The patient was under continuous monitorization for electrocardiogram and oxygen saturation, while heart rate and blood pressure were recorded at baseline, after performing the block, and every 5 minutes for 30 minutes. Any possible block-related adverse events like hypotension or vascular puncture were recorded.

The induction of general anesthesia was performed with injection of fentanyl 1 μg/kg intravenously, followed by propofol 1.5–2 mg/kg intravenously until the disappearance of verbal response.

Vecuronium 0.1 mg/kg was administered intravenously to enhance tracheal intubation. Anesthesia was provided with nitrous oxide 60% in oxygen and isoflurane (with a minimal alveolar concentration of 1–1.3). The ventilation of the lungs was provided with positive pressure ventilation to keep the end-tidal carbon dioxide level between 4.0 and 4.5 kPa. The patients were under monitorization for ECG, non-invasive blood pressure, SpO2, and nasopharyngeal temperature during surgery. The heart rate and blood pressure were measured before induction, after induction, after tracheal intubation, at the time of skin incision, and then every 5 minutes until the end of surgery.

All patients had a continuous infusion of normal saline at a rate of 5–8 ml/kg/hour during the operation. In case the mean arterial pressure exceeded 120% of baseline for two consecutive measurements, a bolus dose of fentanyl was given (1.0 μg/kg) intravenously. The treatment of hypotension (mean arterial pressure <80% of baseline) was made with boluses of normal saline, while bradycardia (heart rate <40/min) was treated with administration of atropine (0.6 mg, intravenously).

Antiemetics (ondansetron 0.1 mg/kg) were administered routinely to all patients before the end of surgery. The remaining neuromuscular block was antagonized with neostigmine and atropine, and the trachea was extubated in case the patients were completely awake and breathing sufficiently.

The monitorization of patients was maintained for 24 hours after surgery in the post-operative room. A patient-controlled analgesia pump, set to deliver morphine at a bolus dose of 2 mg with a lock-out interval of 10 minutes, was linked to the patient for rescue analgesia. No background infusion was performed.

Outcome parameters

The outcome measures of the study consisted of baseline descriptives and postoperative data. Descriptive variables were age and body-mass index (BMI), diagnosis, duration and type of operation. The postoperative parameters under investigation were systolic and diastolic blood pressures, heart rate, level of post-operative pain, gastrointestinal side effects such as nausea and vomiting, need for additional analgesic or antiemetic medications and Ramsay sedation scores. These variables were assessed on 1st, 3rd, 6th and 12th hours after surgery.

Postoperative pain was evaluated using a visual analog scale (VAS ranging between 0–10; 0: no pain and 10: worst imaginable pain). Postoperative nausea and vomiting was assessed using a four-point numerical scale (0: no nausea and vomiting, 1: mild nausea, 2: severe nausea or vomiting). As a rescue antiemetic, ondansetron was administered at a dose of 0.1 mg/kg intravenously if the score was 2.

Ramsay sedation scale was used to assess the level of sedation [**6**]. Ramsay sedation scale was described as follows: 0-1: comfortable; 2: mildly uncomfortable; 3: uncomfortable; 4: very uncomfortable; 5-6: agitated.

The need for additional medications for analgesic or antiemetic purposes was noted as 0: no and 1: yes.

Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences program (*SPSS Inc., Chicago, IL, USA*) version 21. Descriptive data were expressed as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values. Categorical variables were expressed as number and percent. Comparison of groups was carried out via Student's T-test if parametric test assumptions were met, or performed with Mann-Whitney u test if parametric assumptions were not met. Chi-square test was utilized to compare the variables between groups. Regression analysis was performed for the need for additional medications, visual analog scale, and Ramsay sedation scores. Level of significance was set at p-value <0.05.

Results

As shown in **Table 1**, analysis of our data yielded that two groups were similar regarding age (p=0.570), body-mass index (p=0.056), the duration of operation (p=0.791), and the type of surgery performed (p=0.187).

We did not detect any significant differences between 2 groups concerning systolic and diastolic blood pressures or heart rates measured on 1st, 3rd, 6th and 12th hours, postoperatively (**Table 2**).

The results of analysis of information collected for the incidence and severity of nausea and vomiting in 2 groups demonstrated that there was no significant difference between 2 groups on 1st, 3rd, 6th and 12th hours after surgery for breast cancer (**Table 3**).

There were remarkable differences between 2 groups regarding VAS results indicating the level of pain. On 1st hour postoperatively, the average VAS score of Group I was 1.826 times higher than that of Group II. On the 3rd hour, the average VAS score in the control group was 3.278 times higher than the group that underwent type II PNB. Similarly, VAS scores in Group I on the 6th hour was 4.975 times higher than Group II. On the 12th hour after surgery, VAS score in Group I was 4.608 times higher than that in Group II (**Table 4**).

There were no remarkable differences between 2 groups concerning need for additional analgesic or anti-emetic medications or Ramsay sedation scores (**Table 4**).

Discussion

Insufficient relief of post-operative pain is associated with delayed recovery, increased healthcare costs and diminished patient satisfaction [**7**]. Different adjuvants are utilized in regional anesthesia to facilitate and prolong local anesthetic analgesia and reduce opioid requirements and their side-effects [**7**].

The pectoral nerves block is a less invasive and safe method, as compared to the other interventions. It functions as a superficial nerve block, and it can constitute an alternative to other blocks (e.g., neuraxial and paravertebral blocks), which provide good analgesia during and after breast surgery. Pectoralis nerve block has been employed for postoperative pain management in breast surgeries under general anesthesia [**8**].

The vast majority of the regional anesthesia techniques were useful for the control of postoperative pain via decreasing opiate dosage and diminishing the side effects for patients who undergo breast surgery [**8**]. Even though TPVB is still considered as the gold standard of regional anesthesia method for breast surgery, it has remarkable disadvantages such as invasiveness and possibility of important complications such as inadvertent vascular puncture, hypotension, epidural or intrathecal spread, pleural puncture, and pneumothorax (0.5%) [**9**]. Hence, TPVB may not be appropriate for all breast surgery cases.

Pectoralis nerve block is a peripheral nerve block that has been described recently, and it is preferred by anesthesiologists due to its safety and efficacy [**5**]. Pectoralis nerve block is devoid of risks such as sympathectomy which can be encountered after TPVB and epidural blockade. TPVB may not be able to block medial and lateral pectoral nerves as well as long thoracic and thoracodorsal nerves, which leads to the insufficiency of the analgesia particularly after breast surgeries together with axillary dissection. Lower pain scores had been reported after PNB group in comparison to TPVB group after modified radical mastectomy [**10**].

The risks of PNB such as intravascular injection and upper limb fistula can be avoided by the use of ultrasound properly and the achievement of the appropriate spread of local anesthetics. This technique can be especially useful for shortening the duration of hospitalization. The PNB can be employed as type I or type II. The PNB type I is a practical and safe superficial block based on the block of lateral and medial pectoral nerves on the plane between the fasciae of the pectoralis major and pectoralis minor muscles. This technique can be used for various breast surgeries and PNB type I can be used in conjunction with PNB type II if it is inadequate by itself [**8**].

The majority of PNBs are performed under general anesthesia for the management of postoperative pain. A comparison of general anesthesia alone and together with PNB demonstrated that PNB group had better VAS scores, lower need for analgesic consumption both intraoperatively and postoperatively [**11**].

Moon et al. reported that postoperative nausea and vomiting, as well as sedation scores, were less frequent and patient satisfaction was more improved in the PNB group [**8**]. However, they had used PNB types I and II together; thus, it is difficult to compare their results to our findings. In addition to these advantages, PNB can

offer a safe and practical alternative to general anesthesia in some interventions especially for patients who cannot receive general anesthesia [**12**].

The spread of local anesthetic solution injected may depend on different circumstances like body position, rapidity of the injection and the placement of the tip of the needle. In the current study, the PNB type II was performed in the supine position as described by Kulhari et al. [**13**]. This position may have affected the distribution of the local anesthetic solution.

Our results are in harmony with the relevant publications since we noted that VAS scores were significantly lower after PNB type I on postoperative 1st, 3rd, 6th and 12th hours. There were no adverse local or systemic reactions in the group that received PNB type I, and this is an important finding since it supports the safety of this technique. The anesthesiologist who will perform the block must be aware of any possible adverse events associated with this block and must be ready to manage any possible complications.

The low incidence of nausea and vomiting and satisfactory sedation outcomes as reflected to Ramsay scores may be linked with decreased demand for opioids. This is an important point indicating that peripheral nerve blocks not only provide sufficient pain relief, but also need for additional medications will be diminished, and polypharmacy-related side effects will be eliminated. Therefore, cost-effectivity has been improved in multiple aspects.

Even though PNBs have been recently introduced and there is a lack of experimental evidence, they may possess potential attributed to the ease of the procedure and safety. The concomitant use of PNB types I and II as well TPVB in various breast surgeries and their comparative advantages and disadvantages needs to be investigated in further trials.

The main limitations of the current trial include retrospective design, small sample size, and data restricted to the experience of a single institution. Lack of assessment of other blocks such as TPVB and PNB type II constitutes another restriction for extrapolation of our results to larger populations.

Conclusion

To conclude, PNB type I is a simple and practical superficial block technique. The results of the present study indicated that PNB type I can provide a safe and effective method for postoperative analgesia in the surgical treatment of breast cancers. Close collaboration between surgery and anesthesiology disciplines is crucial for appropriate selection of patients, rapid and early detection of complications and the development of guidelines for this technique.

References

1. Versyck B, van Geffen GJ, Van Houwe P. Prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of the pectoral nerves (Pecs) block type II. J Clin Anesth. 2017;40:46-50.

2. Fecho K, Miller N, Merritt S, Klauber-Demore N, Hultman C, Blau W. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. Pain Med 2009;10:708–15.

3. Arunakul P, Ruksa A. General anesthesia with thoracic paravertebral block for modified radical mastectomy. J Med Assoc Thai 2010;93:S149–53.

4. Blanco R. The ‘pecs block’: a novel technique for providing analgesia after breast surgery. Anesthesia 2011;66:847–8.

5. Blanco R, Fajardo M, Maldonado TP. Ultrasound description of PecS II (modified PecS I) a novel approach to breast surgery. Rev Esp Anestesiol Reonim 2012;59:470–5.

6. Ramsay MA, Savage TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxone-alphadone. Br Med J 1974;2:656-9.

7. Hefni AF, Mahmoud MS, Al Alim AA. Epidural dexamethasone for post-operative analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy: A dose ranging and safety evaluation study. Saudi J Anaesth. 2014;8:323-7.

8. Moon EJ, Kim SB, Chung JY, Song JY, Yi JW. Pectoral nerve block (Pecs block) with sedation for breast conserving surgery without general anesthesia. Ann Surg Treat Res. 2017;93:166-9.

9. Batra RK, Krishnan K, Agarwal A. Paravertebral block. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27:5-11

10. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. Anesth Analg 2006;103:703-8.

11. Bashandy GMN, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. Reg Anesth Pain Med 2015;40:68-74.

12. Fujiwara A, Komasawa N, Minami T. Pectoral nerves (PECS) and intercostal nerve block for cardiac resynchronization therapy device implantation. Springerplus 2014;3:409.

13. Kulhari S, Bharti N, Bala I, Arora S, Singh G. Efficacy of pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after radical mastectomy: a randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2016;117:382-6.

Presentation ID / Sunum No= 184

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4480-9093

Kliniğimizde, Renal Hücreli Karsinom Nedeniyle Laparoskopik Total ve Parsiyel Nefrektomi Uygulanan Hastalar da Perioperatif Sonuçlar

Asst. Prof. Dr. Yunus Emre Göger[1], Inst. Dr. Tansel Kılınç[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimdalı

Özet

Giriş:Laparoskopik total ve parsiyel nefrektomii Renal Hücreli Karsinom (RHC)'un tedavisi için önerilen cerrahi tedavi seçeneğidir. Açık nefrektomi ile kıyaslandığında daha az perioperatif kan kaybı, postoperatif dönemde daha az ağrı, daha hızlı iyileşme süresi ve daha az hastanede kalış süresi sağlar . Bu sebeple günümüzde RHC tedavisinde daha az morbiditeyle uygulanması giderek yaygınlaşmaktadır. Uzun dönem onkolojik sonuçları açık cerrahiye benzerdir.Biz de sunumumuzda kliniğimizde RHC nedeniyle laparoskopik tedavi yapılan hastaların perioperatif sonuçlarıyla ilgili deneyimlerimizi sunmayı amaçladık. Materyal ve Metod: Kliniğimizde Ocak 2016-Temmuz 2021 arasında Renal Hücreli Karsinom nedeniyle laparoskopik radikal nefrektomi ve parisyel nefrektomi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı.Çalışmaya 91 hasta dahil edildi. Hastaların 8'ine laparoskopik parsiyel nefrektomi, 83'ne laparoskopik nefrektomi yapıldı.Hastaların demografik verileri, tümör boyutu, tümörün histolojik alt tipi, T evresi, preoperatif ve postoperatif hemoglobin, kreatinin değerleri, cerrahi süresi, perioperatif kan kaybı miktarı, hastanede kalış süreleri ve postoperatif komplikasyonlar incelendi.Bulgular:Çalışmaya dahil edilen hastaların 56'sı erkek,35'i kadındı.Hastaların ortalama yaşı 63.7 (39-82) yıldı. Ortalama tümör boyutu 63(27-126)mm idi.TNM evrelemesine göre 21 hastada T1,53 hastada T2,17 hastada T3 RCC mevcuttu. 72 hastada Clear Cell, 11 hastada Papiller, 8 hasta Kromofob tip RCC saptandı. Hastaların ortalama preoperatif hemoglobin değeri 13.1 (10.4-17.8) g/dl iken; ortalama postoperatif hemoglobin değeri 12.9 (10.1-17.2) g/dl idi (p:0.16). 4 hastada Eritrosit Süspansiyonu replasmanı gerekti. Hastaların 4'üne renal damar yaralanması nedeniyle açık operasyona geçildi. Parsiyel nefrektomi yapılan bir hastada, üreter yaralanması nedeniyle açık operasyona geçildi ve, üreteroüreterostomi yapıldı. Hastaların ortalama preoperatif kreatinin değeri 1.02 (0.6-1.9) mg/dl iken; ortalama postoperatif kreatinin değeri 1.13 (0.6-2.1) di (p:0.12).Ortalama cerrahi süresi 67(42-103)dkidi.Perioperatif kan kaybı 40(20-130)mldi.Hastanede kalış süresi ortalama 3.1(2-11)gün iken;yatışı süresince 2 hastada postoperatif atelektazi ve 5 hastada ileus görüldü.Medikal tedavi ile iyileştiler.Sonuç: Lokalize RHC cerrahi tedavisinde laparoskopik nefrektomi düşük kanama ve komplikasyon oranı ile etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Renal Hücreli Karsinom, Laparoskopik Nefrektomi, Laparoskopik Parisyel Nefrektomi

Perioperative Results in Our Clinic, in Patients Who Was Applied With Laparoscopic Total and Partial Nefrectomy Due to Renal Cell Carcinoma

Abstract

Introduction:Laparoscopic total and partial nephrectomy is the surgical treatment option recommended for the treatment of Renal Cell Carcinoma(RCC). Compared to open nephrectomy,it provides less perioperative blood loss,less pain, faster recovery time,less hospital stay.Long-term oncological results are similar to open surgery.we aimed to present our experience regarding the perioperative results of patients who underwent laparoscopic treatment for RHC in our clinic.Materials and Methods:The data of patients who underwent laparoscopic radical nephrectomy and partial nephrectomy for RCC between January2016 and July2021 were retrospectively reviewed. 91patients were included in the study.8patients underwent laparoscopic partial nephrectomy and 83patients underwent laparoscopic nephrectomy.Demographic data of patients,tumor size,histological subtype of tumor,T-stage,preoperative and postoperative hemoglobin,creatinine values,duration of surgery,amount of blood loss hospital stay and complications examined.Results: 56 of the patients included were male and 35 were female.The mean age of the patients was 63.7(39-82)years.The mean tumor size was 63(27-126)mm. According to TNM staging,21 patients had T1,53 patients hadT2and17 patients had T3 RCC.Clear Cell was detected in 72 patients,Papillary in 11 patients,and Chromophobe type RCC in 8 patients.While the mean preoperative hemoglobin value of the patients was 13.1(10.4-17.8)g/dl; mean postoperative hemoglobin value was 12.9(10.1-17.2)g/dl(p:0.16).Blood Suspension replacement was required in 4 patients.Open operation was performed in 4 of the patients due to renal vascular injury.In one patient who underwent partial nephrectomy,open operation was performed due to ureteral injury and ureteroureterostomy was performed. While the mean preoperative creatinine value of the patients was 1.02(0.6-1.9)mg/dl; Mean postoperative creatinine value was 1.13(0.6-2.1)(p:0.12). Mean surgery time was 67(42-103) minutes. Perioperative blood loss was 40(20-130) ml. Mean hospital stay was 3.1(2-11)days postoperative atelectasis was observed in 2 patients and ileus in 5 patients. They recovered with medical treatment. Conclusion:In the surgical treatment of localized r, laparoscopic is an effective and safe treatment modality with low bleeding and complication rate.

Keywords: Renal Cell Carcinoma, Laparoscopic Nephrectomy, Laparoscopic Partial Nephrectomy

Giriş:

Laparoskopik total ve parsiyel nefrektomi Renal Hücreli Karsinom (RHK)'nin tedavisi için önerilen cerrahi tedavi seçeneğidir(1). Transperitoneal ve retroperitonal şekilde minimal invaziv şekilde uygulanmaktadır (2). Açık nefrektomi ile kıyaslandığında daha az perioperatif kan kaybı, postoperatif dönemde daha az ağrı, daha hızlı iyileşme süresi ve daha az hastanede kalış süresi sağlar (3,4,5). Bu sebeple günümüzde Renal Hücreli Karsinom tedavisinde daha az morbiditeyle uygulanması giderek yaygınlaşmaktadır. Uzun dönem onkolojik sonuçları açık cerrahiye benzerdir (6,7).

Biz de sunumumuzda kliniğimizde RHK nedeniyle laparoskopik tedavi yapılan hastalarımızın perioperatif sonuçlarıyla ilgili deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Materyal-Metod:

Kliniğimizde Ocak 2016-Temmuz 2021 arasında Renal Hücreli Karsinom nedeniyle laparoskopik radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya preopeatif dönemde tomografi, hemogram ve biyokimyasal tetkikleri yapılmış olan 91 hasta dahil edildi. Hastaların 8'ine laparoskopik parsiyel nefrektomi, 83'üne laparoskopik nefrektomi yapıldı. Laparoskopi bütün hastalarda transperitoneal olarak uygulandı. Hastaların demografik verileri, tümör boyutu, tümörün histolojik alt tipi, T evresi, preoperatif ve postoperatif hemoglobin, kreatinin değerleri, cerrahi süresi, perioperatif kan kaybı miktarı, hastanede kalış süreleri ve postoperatif komplikasyonlar incelendi.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen hastaların 56'sı erkek, 35'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 63.7 (39-82) yıldı. Ortalama tümör boyutu 63 (27-126) mm idi. TNM evrelemesine göre 21 hastada T1, 53 hastada T2, 17 hastada T3 RCC mevcuttu. 72 hastada Clear Cell, 11 hastada Papiller, 8 hasta Kromofob tip RCC saptandı.

Hastaların ortalama preoperatif hemoglobin değeri 13.1 (10.4-17.8) g/dl iken; ortalama postoperatif hemoglobin değeri 12.9 (10.1-17.2) g/dl idi (p:0.16). 4 hastada Eritrosit Süspansiyonu replasmanı gerekti. Hastaların 4'ünde renal damar yaralanması nedeniyle açık operasyona geçildi. Parsiyel nefrektomi yapılan bir hastada üreter yaralanması nedeniyle açık operasyona geçildi ve üreteroüreterostomi yapıldı. Hastaların ortalama preoperatif kreatinin değeri 1.02 (0.6-1.9) mg/dl iken; ortalama postoperatif kreatinin değeri 1.13 (0.6-2.1) di (p:0.12).

Ortalama cerrahi süresi 67 (42-103) dk idi. Perioperatif kan kaybı 40 (20-130) ml idi. Hastanede kalış süresi ortalama 3.1 (2-11) gün iken; yatışı süresince 2 hastada postoperatif atelektazi ve 5 hastada ileus görüldü. Medikal tedavi ile iyileştiler.

Tablo 1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Verileri

Hasta Sayısı (n)	91	
Cinsiyet	56 Erkek, 35 Kadın	
Yaş (yıl)	63.7 (39-82)	
Ortalama Tümör Boyutu (mm)	63 (27-126)	
T Evresi	21 T1 53 T2 17 T3	
Histolojik Tip	72 Clear Cell 11 Papiller 8 Kromofob	
Preoperatif Hemoglobin (g/dl)	13.1 (10.4-17.8)	(p:0.16)
Postoperatif Hemoglobin (g/dl)	12.9 (10.1-17.2)	
Preoperatif Kreatinin (mg/dl)	1.02 (0.6-1.9)	(p:0.12)
Postoperatif Kreatinin (mg/dl)	1.09 (0.6-2.1)	
Cerrahi Süresi (dk)	67 (42-103)	
Kan Kaybı (ml)	40 (20-130)	
Yatış Süresi (gün)	3.1 (2-11)	
Komplikasyon	2 atelektazi 5 ileus	

Tartışma:

Laparoskopik total ve parsiyel nefrektomi Renal Hücreli Karsinom (RHK)'nin tedavisi için önerilen cerrahi tedavi seçeneğidir(1). Transperitoneal ve retroperitonal şekilde minimal invaziv şekilde uygulanmaktadır (2). Açık nefrektomi ile kıyaslandığında daha az perioperatif kan kaybı, postoperatif dönemde daha az ağrı, daha hızlı iyileşme süresi ve daha az hastanede kalış süresi sağlar (3,4,5). Bu sebeple günümüzde Renal Hücreli Karsinom tedavisinde daha az morbiditeyle uygulanması giderek yaygınlaşmaktadır. Uzun dönem onkolojik sonuçları açık cerrahiye benzerdir (6,7).

Renal Hücreli Karsinom; erişkin malignitelerinin % 2-3'ünü oluşturmaktadır ve mortalite oranı en yüksek ürolojik kanserdir (8). Sigara, obezite ve hipertansiyon etyolojide rol oynayan en önemli risk faktörleridir (9-10). Kesitsel görüntülemenin yaygınlaşmasından dolayı RHK'ların çoğu insidental olarak erken evrelerde saptanmaktadır. Hastaların % 75'i erken evre tümörü olan hastalardan oluşmaktadır (11).

Çoğu lokalize tümörlü hastalardan oluşan RHK'de küratif tedavi cerrahi ile sağlanabilir. Cerrahi tedavi tümörün anatomik özelliklerine göre T1 ve T2 evrede radikal veya parsiyel nefrektomi şeklinde yapılabilir. Cerrahi, açık, laparoskopik ve robotik şekilde uygulanabilir (12).

Açık nefrektomi RHK cerrahi tedavisinde 1990'lı yıllara kadar altın standart tedavi yöntemiydi. 1991'de Clayman ve ark.nın insanda ilk başarılı laparoskopik nefrektomiyi uygulamalarından sonra laparoskopi RHK tedavisinde yer almaya başlamıştır. İlerleyen dönemde daha geniş hasta gruplarında uygulanan laparoskopik böbrek cerrahilerinden sonra 2000'li yıllardan itibaren RHK tedavisinde altın standart minimal invaziv tedavi yöntemi olmuştur (7,13). Açık cerrahiye göre daha az kan kaybı, daha kısa ameliyat süresi, daha az analjezik ihtiyacı, daha kısa iyileşme süresi ve daha kısa hastanede yatış süresi sağlarken; açık cerrahiye benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar sağlaması laparoskopinin bu denli geniş kullanım alanı bulmasını sağlayan avantajlarıdır (14).

Transperitoneal veya retroperitoneal yaklaşımlarla yapılabilir. İki yaklaşımın arasında onkolojik sonuçlar, morbidite ve mortalite açısından fark yoktur. Biz transperitoneal yaklaşımı tercih ettik. Ameliyat sırasında en sık komplikasyon kanama olup bağırsak yaralanması, solid organ yaralanması ve diyafram yaralanması gibi diğer komplikasyonlar da bildirilmiştir. Postoperatif en sık komplikasyon ise ileustur. Bizim çalışmaızda da 5 hastada ileus, 4 hastada damar yaralanması görüldü.

Laparoskopik cerrahide nadir olsa da port yerinde tümör ekimine bağlı ekim olabileceği bildirilmiştir. Bazı yazarlar port yerindeki metastazların agresif ve progresif hastalığın bir parçası olduğunu belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda hasralarda port yerinde tumor metastazları görmedik (Song ve ark. 2014). Tümörün en-blok çıkarılması ve endobag kullanmamızın etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

T1 ve T2 olan kitlelerde benzer onkolojik sonuçları benzerdir (14). Çalışmamız açık nefrektomi ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışma değilse de mevcut bulgularımıza ve laparoskopik cerrahinin daha iyi perioperatif sonuçlar elde etmemizi sağladığını söyleyebiliriz. Literatürde belirtilen şekilde az kanama, kısa ameliyat süresi, daha az post operatif analjezik ihtiyacı kabul edilebilir komplikasyon oranlarını çalışmamızda da saptadık(14).

Parisyel nefrektomi, ise T1 böbrek tümörü ve seçilmiş T2 böbrek tümörü hastalarda nefron koruyucu cerrahi olarak tavsiye edilmektedir. Bir çalışmada ameliyat öncesi normal kreatinin düzeyleri ve iki böbreği olan klinik T1a tümörü olan hastalarda, radikal nefrektomi sonrası gelişen kronik böbrek hastalığı için tek risk faktörünün radikal nefrektomi olduğu belirtilmiştir. Radikal nefrektomiye göre post-operatif böbrek fonksiyonlarının buna bağlı hayat kalitesinin parisyel nefrektomide daha iyi olduğu belirtilmiştir (15). laparoskopik parsiyel nefrektomi'de açık ameliyata benzer onkolojik ve fonsiyonel sonuçları vardır. Ayrıca laparoskopik PN'de operasyon ve iskemi sürelerinin daha uzun olduğu ve kan kaybının daha az olduğu gösterilmiştir (16). Bizimde laparoskopik parsiyel nefrektomi sonuçları literatür ile uyumlu olup, seçilmiş vakalarda daha erken yatış süresi, post-operatif analjezik ihtiyacında azalma ve daha az kanamaya neden olmaktadır.

Bulgularımız laparoskopik cerrahinin RHK'de etkin ve güvenilir şekilde uygulanabileceğiyle ilgili önemli veriler içermektedir.

Çalışmamızın limitasyonları ise; hasta sayımızın az olması ve retrospektif olmasıdır. Prospektif, açık nefrektomi ile karşılaştırmalı olarak yapılan daha geniş hasta grubunu içeren çalışmalarla verilerimizin desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç:

Lokalize RCC cerrahi tedavisinde laparoskopik nefrektomi perioperatif daha az kanama ve komplikasyon oranıyla etkin ve güvenilir şekilde uygulanabilir tedavi yöntemidir.

Kaynakça:

1)EAU 2021 Oncology Guidelines.

2) Fan X, Xu K, Lin T, Liu H, Yin Z, Dong W, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2013 Apr;111(4):611-21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11598.x.

3) Steinberg AP, Finelli A, Desai MM, Abreu SC, Ramani AP, Spaliviero M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. J Urol. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2172-6.

4) Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int. 2009 Aug;104(4):470-5.

5) Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol. 2007 Mar;177(3):862-6. 4

6) Favorito LA. Editorial Comment: Oncological and functional outcomes of open versus laparoscopic partial nephrectomy in T1b tumors: A single-center analysis. Int Braz J Urol. 2020 May-Jun;46(3):351-352. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0865.1.

7) Eskicorapci SY, Teber D, Schulze M, Ates M, Stock C, Rassweiler JJ. Laparoscopic radical nephrectomy: the new gold standard surgical treatment for localized renal cell carcinoma. ScientificWorldJournal. 2007 Apr 9;7:825-36. doi: 10.1100/tsw.2007.153.

8) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7–30.

9) Cote ML, Colt JS, Schwartz KL, et al. Cigarette smoking and renal cell carcinoma risk among black and white Americans: effect modification by hypertension and obesity. CancerEpidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(5):770–779.

10) Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet (London, England). 2008;371(9612):569–578.

11) Hancock SB, Georgiades CS. Kidney Cancer. Cancer J. 2016 Nov/Dec;22(6):387-392. doi: 10.1097/PPO.0000000000000225.

12) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al; ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68. doi: 10.1093/annonc/mdw328. Erratum in: Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168.

13) Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al; European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol. 2010 Sep;58(3):398-406. doi: 10.1016/j.eururo.2010.06.032.

14) Acar C, Bilen C, Bayazit Y, et al. Quality of life survey following laparoscopic and open radical nephrectomy. Urol J 2014;11:1944-1950.

15) Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7:735-740

16) Lane BR, Gill IS. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol 2010;183:473-479.

Presentation ID / Sunum No= 197

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1384-6147

Management of Foreign Particles During Endovascular Treatment of Cerebrovascular Diseases

Dr. Orhan Altay[1]

[1]*Beyin ve Sinir Cerrahi Klinigi, Bilkent Sehir Egitim ve Arastirma Hastanesi, Ankara, Türkiye*

Abstract

Background and Aim: A serious complication of endovascular treatment of cerebrovascular diseases is an unwanted foreign body in the vascular system may cause serious clinical complications such as pyrogenic reactions, granulomatous reactions, particulate deposition, thrombosis, and thromboembolization. We aimed to describe this rare but extraordinary complication after vascular therapy based on polymer coatings or migrated coil parts separated from intravascular medical devices used in diagnostic or therapeutic procedures. Material and Method: Between 2011 and 2015 and evaluated the cause, management, and outcomes of these procedures. We identified 7 cases in a retrospective analysis of 953 endovascular treatment sequences. Foreign particles in unwanted localizations were experienced in 5 AVM and 2 aneurysm treatment sessions. Localization of foreign particles was ICA in 5 cases, M1 inferior trunk in 1 case, and AcoM-A1 junction in 1 case. Results: Snare device was able to be utilized in 4 selected cases. There were 3 successful retrievals out of 4 trials with snare system all of which were retained catheter. One of the unsuccessful trials with snare system includes a migrating coil which was trapped to the ICA wall with an Enterprise stent. In another patient, migrated coil was trapped with Leo+ Baby stent. In the other patient, two EVOH (Ethylene vinyl alcohol) polymer castings on the lower body A2 and M1 were successfully retrieved with the Catch mini retrieval device. Conclusion: It is important to be aware of the iatrogenic embolization complication caused by the rarely broken parts of the devices used in endovascular treatments, to obtain an accurate diagnosis and to provide appropriate treatment. Technical success with snare device is optimum if the event is successfully managed during endovascular procedure. Snare device including 3.2F version should be available at all times in an endovascular suite.

Keywords: Endovascular Therapy, Iatrogenic Embolization, Snare Device System

Serebrovasküler Hastalıkların Endovasküler Tedavisi Sırasında Yabancı Partiküllerin Yönetimi

Özet

Amaç: Serebrovasküler hastalıkların endovasküler tedavisinin ciddi bir komplikasyonu, damar sisteminde istenmeyen bir yabancı cisim olup, pirojenik reaksiyonlar, granülomatöz reaksiyonlar, partikül birikimi, tromboz ve tromboembolizasyon gibi ciddi klinik komplikasyonlara neden olabilir. Tanısal veya terapötik prosedürler icin endovasküler tedavi sonrası kullanılan tıbbi cihazlardan ayrılan polimer kaplamalar veya koil parçaları sonucu oluşan bu nadir fakat sıradışı komplikasyonunun tanımlaması amaçlanmıştır. Yöntemler:

2011 ve 2015 yılları arasında ve bu prosedürlerin yönetimini ve sonuçlarını değerlendirdik, 953 endovasküler tedavi dizisinin retrospektif analizinde 7 vaka belirledik. 5 AVM (arteriovenöz malformasyon) ve 2 anevrizma tedavi seansında istenmeyen lokalizasyonlardaki yabancı partiküller tespit edildi. Yabancı partiküllerin lokalizasyonu 5 olguda ICA, 1 olguda M1 inferior trunkus ve 1 olguda AcoM-A1 bileşkesinde bulunuyordu. Seçilen 4 vakada Snare cihaz sistemi kullanılmıştır. Bulgular: Snare sistemi 4 hasta üzerinde denendikten sonra 3'ünde başarılı bir şekilde kateter tutulmuş ve geri alınmıştır. Snare sistemiyle başarısız olunan bir vakada Enterprise stent ile ICA duvarına koil parçası sıkıştırılmıştır. Başka bir hastada, migrasyona uğramış koil Leo+ Baby stentiyle tutulmuş ve diğer hastada A2 ve M1 alt gövdesinde iki EVOH (Ethylene vinyl alcohol) polimer döküm parçası başarılı bir şekilde Catch mini geri alma cihazıyla geri alınmıştır. Sonuç: Endovasküler tedavilerde kullanılan cihazlardan nadirde olsa kopan parçaların oluşturduğu iyatrojenik embolizasyon komplikasyonunun farkında olmak, doğru bir teşhis elde etmek ve uygun tedaviyi sağlamak için önemlidir. Endovasküler prosedür sırasında hastaya yapılan müdahale başarılı bir şekilde yönetilirse, snare cihaz sistemiyle teknik başarı optimum düzeydedir. 3.2F versiyonunu içeren snare cihazı her zaman bir endovasküler müdahale alanında mevcut olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endovascular Therapy, İatrogenic Embolization, Snare Device System

GİRİŞ

Beyin anevrizmalarına bağlı yılda yaklaşık 500.000 ölüm meydana gelir ve bu ölümlerin yarısı 50 yaşın altındaki kişilerde meydana gelir ve tedavi edilmezse yüksek bir ölüm oranı yaklaşık %40'a kadar çıktığı tahmin edilmektedir. (1) Hem tekniklerdeki hem de kullanılan materyallerdeki ilerlemeler göz önüne alındığında, anevrizma ve arterıovenöz malformasyonlar için tercih edilen mevcut tedavi cerrahiden ziyade embolizasyondur.

Geçen yarım yüzyıl, tıpta minimal invaziv olan endovasküler tekniklerin kullanımında muazzam bir genişlemeye tanık olmuştur. Nöroendovasküler kateterler, politetrafloroetilen (PTFE) astarlar ve hidrofilik kaplamalar dahil olmak üzere kayganlığı iyileştirmeyi amaçlayan çeşitli Ethylene vinyl alcohol (EVOH) polimerlerden yapılır. Bu kaplamalar ve polimerler düşük sürtünme katsayıları, endovasküler prosedür sırasında gelişmiş izlenebilirlik, kolay lezyon geçişini ve vazospazmı önlemeyi sağlarlar. (2) Ancak bu tür yabancı maddelerin vücuda girmesi bazı riskleri de beraberinde getirmektedir. Endovasküler cihazların malpozisyonu, embolizasyonu, kırılması ve migrasyonu endovasküler müdahalenin talihsiz sonuçlarıdır ve bu gerçekleşirse distal embolizasyon ve mikroinfarktlar olabileceğini ileri sürmüştür. (3,4)

Yabancı cisim çıkarılması için yeni yöntemleri açıklayan raporların düzenli olarak ortaya çıkması, bu tekniklerin evrimine olan ilginin devam ettiğini göstermektedir. (5,6,7,8) Halihazırda mevcut cihazları kullanarak prosedürün etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için yabancı cisimlerin endovasküler yolla alımı ile ilgili son deneyimlerimizi gözden geçirdik.

MATERYAL ve YÖNTEM

2011 ve 2015 yılları arasında ortalama yaşı 46 olan (aralık, 1-75 yıl) 953 endovasküler tedavi dizisinin retrospektif analizinde 3 kadın ve 4 erkek olmak üzere 7 vaka belirledik. Bu vakalarda endovasküler yabancı cisimleri çıkarmaya çalıştık ve kullandığımız prosedürlerin yönetimini ve sonuçlarını değerlendirdik. Yabancı cisimlerin endovasküler çıkarımı için femoral yoldan yaklaşıldı. 5 AVM (arteriovenöz malformasyon) ve 2 anevrizma tedavi seansında istenmeyen lokalizasyonlardaki yabancı partiküller (koil, kateter parçası, EVOH kopolimeri) tespit edildi. Yabancı partiküllerin lokalizasyonu 5 olguda ICA, 1 olguda M1 inferior trunkus ve 1 olguda AcoM-A1 bileşkesinde bulunuyordu. Seçilen 4 vakada Snare cihaz sistemi kullanılmıştır.

Snare sistemi 4 hasta üzerinde denendikten sonra 3'ünde başarılı bir şekilde kateter tutulmuş ve geri alınmıştır. Snare sistemiyle başarısız olunan bir vakada Enterprise stent ile ICA duvarına koil parçası sıkıştırılmıştır. Başka bir hastada, migrasyona uğramış koil Leo+ Baby stentiyle tutulmuş ve diğer hastada A2 ve M1 alt gövdesinde iki EVOH (Ethylene vinyl alcohol) polimer döküm parçası başarılı bir şekilde Catch mini geri alma cihazıyla geri alınmıştır. 3.2F versiyonunu içeren snare cihazı endovasküler müdahale sırasında çok kullanışlı ve faydalı olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Teknoloji geliştikçe gerçekleştirilen endovasküler prosedürlerin sayısı katlanarak artmaktadır. Endovasküler tedavinin damar sisteminde yabancı bir cismin kaybı ciddi bir komplikasyondur.

Endovasküler tedavilerde yabancı cisimlerin kaybı, uygun cihaz seçimi ve yerleştirilmesi sorunu en aza indirilmesi gereken büyüyen bir problemdir. Yüksek başarı oranı ve minimal morbiditesi nedeniyle endovasküler yolla tedavisi denenmelidir. Endovasküler müdahalelerin sayısı son yıllarda katlanarak arttı ve bu nedenle yanlış konumlandırılmış ve embolik cihazlarla ilgili raporlar da arttı. Kırık veya embolize bir cihazla karşılaşıldığında ilk karar noktalarından biri, cihazın geri alınması gerekip gerekmediğidir. Daha küçük fragmanları çıkarmak zor olan hastalarda belki de fragmanları yerinde bırakarak daha konservatif bir strateji uygulanabilir. Geri almada yapılan agresif girişimler büyük ölçüde, çıkarılmamış kateterlerden çok daha yüksek oranda semptom ve ölüm bildiren tarihsel seriler bulundurmaktadır. Örnek olarak, Fisher ve Ferreyro (9), 1978'de intravasküler yabancı cisimlerle ilgili bir literatür incelemesi yayınladı ve raporlara dayanarak bugüne kadar (toplamda yaklaşık 73 hasta), %38'lik bir ölüm oranı ile %71'lik bir ciddi komplikasyon oranı tanımladı.

Literatüre dayalı olarak yabancı cisim çıkarılması için genel önerilerde bulunmak zordur; ancak, mevcut raporlara dayanarak bazı yararlı gözlemler yapılabilir. Embolize kılavuz teller, kırık kateterler hemen hemen her zaman bir kıskaçla, muhtemelen embolize cihazı daha kolay kapanacak şekilde yeniden konumlandırmaya yardımcı olarak kavisli bir kateterle alınacaktır. Yanlış konumlandırılmış sarmallar, bir tuzak veya endovasküler alma forsepsi ile çıkarılabilir. Snare sistemleri çoğunlukla yabancı cismin serbest bir ucu veya çevrelenebilen ikiye katlanmış bir segmenti olduğunda kullanılır. Erişilebilir bir ucu olmayan bir kateter parçası gibi bir nesne, genellikle daha uygun bir konuma hareket edene kadar bir tutucu forseps, helezon kateter veya saptırma teli ile çekilerek başka bir konuma manipüle edilebilir. Endoskopik biyopsiler için geliştirilmiş bir araç olan esnek kavrama forsepsleri, damara paralel olmaktan ziyade dik duran veya serbest bir uç sunmayan yabancı cisimlerin çıkarılması için bir araç sağlar. Bu cihazlar 3.5-French veya daha küçük boyutlarda mevcut olduğundan, standart bir 0.038 inç'lik kılavuz teli bu katetere sığarlar ayrıca nesneyi kıskaçla yakalamak için uygun bir oryantasyona yönlendirilmesi gerekmiyecektir. Daha büyük bir lümene sahip bir kılavuz kateterin kullanılması, forsepslerin kıvrımlar etrafında veya kıvrımlı damarlar içinde hareket ettirilmesini kolaylaştırır. Ek olarak Snare sisteminin keskin kenarları olmaması intravasküler kullanım için son derece güvenlidir. Çekirge ve ark.'nın vardığı sonuçları göre snare sistemleri intravasküler yabancı cisimlerin çıkarılması için düşünülen ilk cihaz olmalıdır. (10)

Yeni araçların yabancı cisim çıkarma prosedürlerini daha da basitleştirdiğine ve hızlandırdığına inandığımız için, intravasküler nesneleri çıkarmak için ilk girişimlerin her zaman transkateter yoldan yapılmasını öneriyoruz. Kullanılan yabancı cisimlerin ve geri alma cihazlarının yapısındaki farklılıklara rağmen, hasta serilerinde Egglin ve ark %97 (11), Uflacker ve ark. %95 (12) ve Cho ve ark. %92 (13) başarı oranı bildirmişlerdir. Bu nedenle, vasküler stentleme veya embolizasyon gibi prosedürleri uygulayan tüm hekimlerin, komplikasyonlarını tedavi edebilmeleri için mevcut yöntemlere aşina olmaları gerektiğine inanıyoruz.

REFERANSLAR:

1- Brain Aneurysm Foundation (2018). About brain aneurysms. Brain Aneurysm Foundation, Hanover. Available via https://www.bafound.org/about-brain-aneurysms/. Accessed 10 Apr 2018.

2-Fealey ME, Edwards WD, Giannini C, et al. Complications of endovascular polymers associated with vascular introducer sheaths and metallic coils in 3 patients, with literature review. Am J Surg Pathol 2008;32:1310–16.

3-Mehta RI, Mehta RI, Solis OE, et al. Hydrophilic polymer emboli: an under-recognized iatrogenic cause of ischemia and infarct. Mod Pathol 2010;23:921–30.

4-Mehta RI, Mehta RI, Fishbein MC, et al. Intravascular polymer material after coil embolization of a giant cerebral aneurysm. Hum Pathol 2009;40:1803–07.

5-Carroll MI, Ahanchi SS, Kim JH, Panneton JM. Endovascular foreign body retrieval.J Vasc Surg. 2013 Feb;57(2):459-63.

6-Weigele JB, Sheline ME, Cope C. Expandable intravascular catheter: per- cutaneous use for endoluminal retrievals. Radiology 1992;185:604-606.

7-Furui S, Yamauchi T, Makita K, Takeshita K, brie T, Tsuchiya K. Intravascular foreign bodies: loop-snare retrieval system with a three-lumen catheter. Radiology 1992;182:283-284.

8-Padula G. Hook and snare technique for intravascular retrieval. Radiology 1979;133:529-530.

9-Fisher RC, Ferreyro R. Evaluation of current techniques for nonsurgical removal of intravascular iatrogenic foreign bodies. AJR Am J Roentgenol 1978;130:541.

10-Cekirge S. Weiss JP, Foster RG, Neiman HL, McLean GK. Percutaneous retrieval of foreign bodies: experience with the nitinol goose-neck snare. J.Vasc lnterv Radiol 1993;4:805-810.

11-Egglin TK, Dickey KW, Rosenblatt M, Pollak JS. Retrieval of Intravascular Foreign Bodies: Experience in 32 cases. AJR Am J Roentgenol. 1995;164(5):1259-64.

12-Uflacker A, Lima 5, Melichar AC. Intravascular ous retrieval. Radiology 1986;160:731-735.

13-Cho SR. Tisnado J, Beachley MC, vines FS, Alfomd WL. Percutaneous unknotting of intravascular catheters and retrieval of catheter fragments. AJR 1983;141 :397-402.

Presentation ID / Sunum No= 205

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8074-4672

Ergenlik Çağındaki Hastada Proksimal Humerus Deplase Kırığına Yaklaşım

Dr. Serdar Toy[1]

[1]*Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Amaç: Humerus, yüksek oranda remodele olabilen bir kemik olduğu için çocukluk çağı humerus kırıklarının büyük çoğunluğu konservatif tedavi edilmektedir. Ergenlik ve erişkin çağında görülen proksimal humerus kırıkları yüksek enerjili travmalar sonrası meydana gelmektedir. Bu çağda görülen proksimal humerus kırıkları ya deplase ya da çok parçalıdır. Bu çalışmada, 14 yaşında erkek hastanın proksimal humerus deplase kırığına kapalı redüksiyon ve peruktan pinleme ile yapılan cerrahinin sonucunu bildirmeyi amaçlıyoruz. Yöntem: 14 yaş erkek hasta araç içi trafik kazası sonrasında sağ proksimal humerus kırığı ile başvuru yapmıştır. Hasta acil olarak cerrahiye alındı. Hasta skopi eşliğinde kischner telleri ile kapalı redüksiyon ve perkütan pinleme uygulandı. Kischner telleri ile yapılan tespitin yetersiz olması nedeniyle proksimal humerus girişli intramedüller gönderilen 1 adet schanz pini uygulandı. Redüksiyon ve tespit schanz pini ile sağlandıktan sonra rotasyonu önlemek amacıyla distalden proksimale doğru 3 adet kischner teli perkütan olarak uygulandı. Redüksiyon ve tespit sağlandıktan sonra hastaya kol-gövde bandajı uygulandı. Postoperatif 1. ayda kol-gövde bandajı çıkarıldı ve hastaya omuz hareketleri öğretildi. Hastanın postoperatif 5. ayında kischner telleri ve schanz pini çıkarıldı. Hastada herhangi bir komplikasyon ve pin-dibi enfeksiyonu gelişmedi. Hastanın omuz eklem hareket açıklığı tam idi. Sonuç: Ergenlik çağında görülen proksimal humerus deplase kırıklarının cerrahi tedavisinde intramedüller olarak gönderilen schanz pini redüksiyonu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca schanz pinine ek olarak gönderilen 2 veya 3 adet kischner teli rotasyonu önlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Proksimal Humerus Kırığı, Ergen, Çocuk, Cerrahi Tedavi

Giriş

Proksimal humerus kırıkları çocukluk çağında oldukça nadirdir. Bu kırıklar, tüm çocukluk çağı kırıklarının %3'ünü oluşturmaktadır [1, 2]. Bu kırıklar genellikle konservatif tedavi edilirler [3, 4]. Bunun nedeni, humerusun uzunlamasını uzamasının %80'lik kısmının proksimal kısımdan kaynaklanmasıdır [5, 6]. Tarihte bu eşsiz biyolojiye şahit olan cerrahlar, her türlü yer değiştirmeyi, açılanmayı ve rotasyonu dikkate almaksızın konservatif tedaviyi uygulamışlardır [7-9].

Literatürde, 13 yaşın altındaki kızlarda ve 15 yaşın altındaki erkeklerde, proksimal humerus kırığında bayonet oluşumunun %50'sinin ve herhangi bir düzlemde 20 dereceye kadar açılanmanın yeniden şekillendiği kaydedilmiştir [1]. Diğer çalışmalar, 10 yaşına kadar proksimal humerus kırıklarının 60 derece kadar olan varusu, anteversiyonu veya retroversiyonu tolere edebildiğini belirtmişlerdir [10]. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu ergen olmayan hastalara odaklanmıştır [8, 11, 12]. Özellikle 13 yaşın üzerindekiler olmak üzere, ciddi şekilde yer

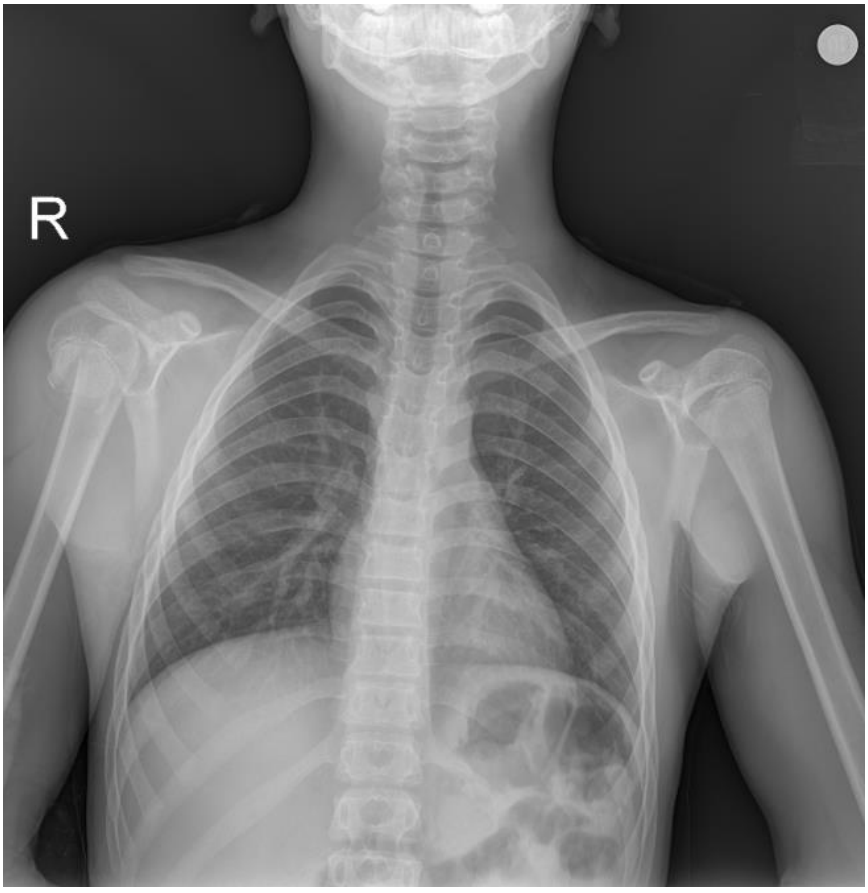
değiştirmiş yaralanmalarla ameliyatla tedavi edilen hastalarda mükemmel sonuçlar gösteren çalışmalarda mevcuttur [9, 13-15].

Yıllar boyunca, deplase proksimal humerus kırıkları için çeşitli tedavi yöntemleri bildirilmiştir. Konservatif yöntemler arasında, kol askıları, kol-gövde bandajları, asılı alçı ve Sarmiento braysleri sayılabilir [3, 5, 7, 11]. Cerrahi tedaviler arasında ise kapalı redüksiyon ve perkütan pinleme veya açık redüksiyon ve internal tespit yer alır [4, 12, 16].

Bu çalışmada, deplase proksimal humerus kırığı olan 14 yaşında erkek hastanın kapalı redüksiyon ve perkütan pinleme ile yapılan cerrahisi ve sonuçlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

14 yaşında erkek hasta 19.09.2020 tarihinde tarahinde Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine araç içi trafik kazası nedeniyle başvurmuştur. Hastanın yapılan tetkiklerinde sistemik bir soruna rastlanmamıştır. Hastanın sağ omuz bölgesinde ağrı ve hassasiyet olması nedeniyle istenen grafileri sonucunda proksimal humerus kırığı saptanmıştır. Hasta tarafımıza sağ omuzda şişlik, ağrı ve sağ proksimal humerusta kırık nedeniyle danışılmıştır. Hastanın yapılan değerlendirmesinde sağ üst ekstremitesinde distal nabazanlarının açık olduğu ve sinir arazının bulunmadığı kaydedilmiştir. Hastanın incelenen direkt grafilerinde sağ proksimal humerusta deplase fraktür olduğu belirlenmiştir **(Resim 1)**. Hastaya kol-gövde bandajı uygulandı ve acil cerrahi planlanarak ortopedi ve travmatoloji servisine yatışı yapıldı.



Resim 1: 14 yaş erkek hastanın sağ proksimal humerus deplase kırığı

Hasta şezlong pozisyonda ameliyat masasına alındı. Hastaya genel anestezi uygulandı. Skopi eşliğinde kapalı olarak redüksiyon sağlandı. Kırığın distalinden proksimaline doğru gönderilen 3 adet kischner teli ile tespit sağlanmaya çalışıldı. Skopi ile yapılan kontrollerde tespitin yeterli olmadığı farkedildi. Tüm kischner telleri çıkarıldı. Humerus proksimalinden küçük bir kesi yapılarak dokular uzaklaştırıldı ve 1 adet schanz pini yerleştirildi. Tuberculum majus medialinde ilk giriş yapıldı ve skopi eşliğinde schanz pini intramedüller olarak gönderildi. Kırık tespiti sağlandıktan sonra 3 adet ksichner teli, kırık hattının distalinden proksimale olacak şekilde rotasyonu önlemesi amacıyla yerleştirildi. Skopi altında redüksiyon kontrol edildi. Pansuman ve kol-gövde bandajını takiben operasyona son verildi **(Resim 2)**.

Resim 2: Postoperatif 1. gün çekilen omuz anteroposterior grafisi

Hasta postoperatif 5. günde taburcu edildi. Hastaya antibiyoterapi ve analjezik-antiinflammatuar reçete edildi. Hastaya 3 günde 1 pansuman uygulandı. Postoperatif 3. haftada kol-gövde bandajı çıkarıldı. Hastaya omuz hareketleri verildi. Postoperatif 4. ayda schanz pini ve kischner telleri çıkarıldı **(Resim 3)**. Hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi, pin-dibi enfeksiyonu görülmedi. Hastanın omuz eklem hareket açıklığı tam idi.

Resim 3: Postoperatif 4. ay omuz anteroposterior grafisi

Tartışma

Genel olarak, çocuklarda proksimal humerus kırıkları askı ile konservatif tedavi edilir. Çocukluk çağında humerusun yüksek remodalisyon potansiyeli ve omuz eklemin yüksek hareket kabiliyeti, herhangi bir hareket kısıtlığını önemsiz kılmaktadır [17].

Proksimal humerus kırıkları arasında ciddi yer değiştirme nispeten nadirdir ve %14 ila %20 arasında değişir [3, 5, 18]. Bazı yazarlar, yaşla birlikte yeniden şekillenme potansiyeli giderek azalmasından dolayı, özellikle 11 yaşın üzerindeki çocuklarda şiddetli deplase kırıklarda cerrahi tedaviyi önermişlerdir [5, 18-20].

Pahlavan ve ark. [14] yayınlamış oldukları sistemik gözden geçirmede 10 yaş altındaki çocuklarda yüksek remodalizasyon kabiliyeti nedeniyle proksimal humerus kırıklarında konservatif tedaviyi önermelerine rağmen 13 yaşından büyük çocuklarda cerrahi tedaviyi önermişlerdir. Dameron ve Reibel [11], 14 yaşından büyük hastalarda redüksiyon kaybı nedeniyle kötü sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kohler ve Trillaud [4], hastaların yaşı arttıkça cerrahinin kaçınılmaz olduğunu bildirmişlerdir. Çünkü, hastaların yaşı ilerledikçe redükte edilmemiş kırıkların remodelize olmadıklarını gözlemlemişlerdir. Schwendenwein ve ark. [9], proksimal humerus deplase kırığı olan 16 hastayı cerrahi olarak tedavi etmişler ve mükemmel sonuç elde etmişlerdir.

Proksimal humerus kırık cerrahisinde, kischner teli, retrograd elastik çivi ve kanüllü vida kullanılmaktadır [10, 13, 21]. Bizim çalışmamızda, schanz pini ile yeterli tespit sağlanmıştır ve kischner telleri ile rotasyonel kuvvetler önlenmiştir. Hastada postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Eklem hareket açıklığı korunmuştur.

Sonuç

Ergenlik çağında görülen proksimal humerus deplase kırıklarının cerrahi tedavisinde intramedüller olarak gönderilen schanz pini redüksiyonu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca schanz pinine ek olarak gönderilen 2 veya 3 adet kischner teli rotasyonu önlemektedir.

Kaynaklar

1. Pandya NK, Behrends D, Hosalkar HS. Open reduction of proximal humerus fractures in the adolescent population. *J Child Orthop*. 2012;6(2):111-118.

2. Shrader MW. Proximal humerus and humeral shaft fractures in children. *Hand Clin*. 2007;23(4):431-435.

3. Larsen CF, Kiær T, Lindequist S. Fractures of the proximal humerus in children: nine-year follow-up of 64 unoperated on cases. *Acta Orthop Scand*. 1990;61(3):255-257.

4. Kohler R, Trillaud J. Fracture and fracture separation of the proximal humerus in children: report of 136 cases. *J Pediatr Orthop*. 1983;3(3):326-332.

5. CHARLES S NEER I, HoRwITz BS. Fractures of the Proximal Humeral Epiphysial Plate. *Clin Orthop Relat Res*. 1965;41:24-31.

6. PETERSON CA, PETERSON HA. Analysis of the incidence of injuries to the epiphyseal growth plate. *J Trauma*. 1972;12(4):275-281.

7. Baxter M, Wiley J. Fractures of the proximal humeral epiphysis. Their influence on humeral growth. *J Bone Joint Surg Br*. 1986;68(4):570-573.

8. Dobbs MB, Luhmann SL, Gordon JE, Strecker WB, Schoenecker PL. Severely displaced proximal humeral epiphyseal fractures. *J Pediatr Orthop*. 2003;23(2):208-215.

9. Schwendenwein E, Hajdu S, Gaebler C, Stengg K, Vécsei V. Displaced fractures of the proximal humerus in children require open/closed reduction and internal fixation. *Eur J Pediatr Surg*. 2004;14(01):51-55.

10. Fernandez F, Eberhardt O, Langendörfer M, Wirth T. Treatment of severely displaced proximal humeral fractures in children with retrograde elastic stable intramedullary nailing. *Injury*. 2008;39(12):1453-1459.

11. DAMERON JR TB, REIBEL DB. Fractures involving the proximal humeral epiphyseal plate. *J Bone Joint Surg Am*. 1969;51(2):289-297.

12. Beringer DC, Weiner DS, Noble JS, Bell RH. Severely displaced proximal humeral epiphyseal fractures: a follow-up study. *J Pediatr Orthop*. 1998;18(1):31-37.

13. Burgos-Flores J, Gonzalez-Herranz P, Lopez-Mondejar J, Ocete-Guzman J, Amaya-Alarcón S. Fractures of the proximal humeral epiphysis. *Int Orthop*. 1993;17(1):16-19.

14. Pahlavan S, Baldwin KD, Pandya NK, Namdari S, Hosalkar H. Proximal humerus fractures in the pediatric population: a systematic review. *J Child Orthop*. 2011;5(3):187-194.

15. Mehlman CT. Proximal Humeral Fractures in Children and Adolescents. *J Pediatr Orthop*. 2010;30(8):942-943.

16. Frey C, Klöti J. Late results of sub-capital humerus fracture in children. *Z Kinderchir*. 1989;44(5):280-282.

17. Chee Y, Agorastides I, Garg N, Bass A, Bruce C. Treatment of severely displaced proximal humeral fractures in children with elastic stable intramedullary nailing. *J Pediatr Orthop B*. 2006;15(1):45-50.

18. Sessa S, Lascombes P, Prevot J, Gagneux E, Blanquart D. Centro-medullary nailing in fractures of the upper end of the humerus in children and adolescents. *Chir Pediatr*. 1990;31(1):43-46.

19. Metaizeau J, Ligier J. Surgical treatment of fractures of the long bones in children. Interference between osteosynthesis and the physiological processes of consolidation. Therapeutic indications. *J Chir (Paris)*. 1984;121(8-9):527-537.

20. Schmittenbecher P, Blum J, David S, et al. Treatment of humeral shaft and subcapital fractures in children. Consensus report of the child trauma section of the DGU. *Unfallchirurg*. 2004;107(1):8-14.

21. Rajan RA, Hawkins KJ, Metcalfe J, Konstantoulakis C, Jones S, Fernandes J. Elastic stable intramedullary nailing for displaced proximal humeral fractures in older children. *J Child Orthop*. 2008;2(1):15-19.

Presentation ID / Sunum No= 208

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5117-8066

Retrospective Evaluation of the Outcomes in the Patients With Chiari's Malformation Undergoing Surgical Treatment

Ismail KAYA, MD[1]

[1]*E-mail: dr.ikaya85@gmail.com; Usak University, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, Usak/TURKEY*

Abstract

Introduction and Objectives: We aimed at evaluating retrospectively effects of surgery on the clinical symptoms and signs and imaging parameters in the patients with Chiari's malformation undergoing surgical treatment. Materials and Methods: Medical charts and radiological images of the patients with Chiari's Malformation type I who had surgical treatment between January 2008 and July 2014 were reviewed retrospectively. The patients were classified as those having good (in whom the symptoms disappeared or reduced), stabilized (with preoperative symptoms persisting without any progression), or poor (with preoperative symptoms progressing in the postoperative period) outcomes. Findings: All patients underwent FMD, C1 laminectomy and duraplasty. Seventeen subjects underwent removal of arachnoid adhesions, 10 subjects underwent opening of the fourth ventricle, and one subject underwent subpial resection. Of the patients, 28 were female and 11 were male with ratio of females to males being 2.5:1. The youngest patient was 5 years old and the eldest one was 51 years old, and mean age of the patients was 32.31 ± 35.31 years. The subjects were divided in two groups based on presence or absence of associated syringomyelia: those with syringomyelia (Group 1, n = 15) and those without syringomyelia (Group 2, n = 24). Postoperatively, in the Group 1 (SM + CM) 10 (66.7%) patients had good, 3 (20%) had stabilized and 2 (13.3%) patients had poor surgical outcomes. In the Group 2, 23 (95.8%) subjects had good and 1 (4.2%) subject had stabilized outcomes. For the Group 2, rate of recovery was higher than in the Group 1 (95.8% and 66.7%, respectively; Pearson's chi-square test, P = 0.014). Rate of recovery in 21 subjects with degree of tonsillar herniation being more than 11 mm (95.2%) was statistically significantly higher than 18 subjects with degree of tonsillar herniation being less than 11 mm (72.2%) (Pearson's chi-square test, P = 0.047). Results: FMD is a safe and efficient surgical method for the Chiari malformations with or without associated syringomyelia. The subjects without associated syringomyelia benefited more from the surgery. Complications related to CSF may be reduced using additional tissue glues. Studies with greater number of cases should be conducted on the effect of degree of tonsillar herniation on surgical outcomes.

Keywords: Chiari's Malformation, Syringomyelia, Decompression Foramen Magnum, Duraplasty.

Introduction

Chiari Malformations are congenital anomalies which happen with the heterograde change in place of posterior fossa structures from foramen magnum through the cervical canal. The physiopathology of Chiari – I Malformation and the accompanying anomalies has always been an important issue. The natural history of complex disease has not been identified yet [1].

Chiari Malformations may be difficult to diagnose since they mostly have atypical and bizarre symptoms. A careful clinical evaluation is crucial for a proper diagnose and treatment.

A consensus has not been reached about the treatment of Chiari Malformations alone or together with Syringomyelia. Even though Foramen Magnum decompression (FMD) is accepted widely for Chiari-I Malformation, there is no consensus on how the operation should be performed [2].

In this study we aimed to find the impact of surgery on clinic symptoms and findings, screening parameters and the relation between clinical results and surgical results –in a retrospective manner- on Chiari patients receiving surgical treatment.

Material and Method

The file information and radiological screenings of Chiari Malformation (CM) Type- I Patients who received surgical treatment in İzmir Katip Çelebi University Atatürk Education and Research Hospital Neurosurgery Clinic between January 2008 and July 2014 have been studied in a retrospective manner. This study serves to find the impact of surgery on clinic symptoms and findings, screening parameters and the relation between clinical results and surgical results.

The retrospective analyze of patient data and screening studies was conducted by the permission of İzmir Katip Çelebi University Non-Invasive Ethical Committee.

28 of a 39 CM 1 patients who took part in this study were women (71,8%) and 11 were men (28,2%). The ratio of women to men was 2,5 : 1. The youngest patient was 5 and the oldest patient was 51 years old and the average age of the patients was 32,31 ± 35,31. Seven of the patients were in pediatric age group.

All patients received preoperative cranial and craniocervical area MRI. Cerebrospinal fluid flow MRI was conducted in suspicious cases in order to determine whether there was a cerebrospinal flow obstruction on foramen magnum level. MRI Screenings were evaluated in terms of tonsilar herniation, syringomyelia and syringobulbia. The patients were divided into two groups radiologically according to the MRI Screenings: Patients with syringomyelia (group 1 , 15 cases (38,5%)) and patients without syringomyelia (group 2 , 24 cases (61,5%)) .

Due to concomitant bone anatomy, in some patients were CAT scanned and plane x-rayed. Concomitant anomalies were atlas assimilation in two cases, platybasia in three cases, bacillar impression and platybasia in one case, occipitalization in one case and scoliosis in one case.

Pre operation tonsilar herniation levels of the patients were measured and evaluated. Tonsilar herniation levels were between 5,8mm and 29mm and on average 12,7mm long. Tonsilar herniation levels in all patients were longer than 5mm. Patients were categorized in three groups according to their herniation levels: Type 1 (5-10mm) 14 cases (35,9%), Type 2 (10-20mm) 22 cases (56,4%), Type 3 (more than 20mm) 4 cases (7,7%).

Symptoms and findings were divided into six groups: Headache and/or neck pain, cranial nerve dysfunction, motor disorder, sensory disorder, gait disorder and sphincter dysfunction.

The symptoms of the patients lasted 30 months on average and varied between a minimum of 2 months and a maximum of 10 years. In general the course of symptoms was slow and progressive. Type 1 patients were having dominant central cort symptoms while group 2 patients were having brain stem compression findings and symptoms. The most common reference finding in patients with syringomyelia was sensory disorder (12 cases, 80%) and it was followed by headache and/or neck pain (10 cases, 66,6%) , motor disorder (8 cases, 53,3%), gait disorder (4 cases, 26,6%), cranial nerve dysfunction (2 cases, 13,3%) and sphincter dysfunction (2 cases, 13,3%) respectively.

The most common reference finding in patients without syringomyelia (group 2) was headache and/or neck pain (22 cases, 83,3%) and it was followed by sensory disorder (8 cases, 33,3%), cranial nerve dysfunction (6 cases, 25%), gait disorder (6 cases, 25%), motor disorder (5 cases, 20,8%) and sphincter dysfunction (1 case, 4,2%) respectively.

Surgical Technique

All patients were operated by microsurgery technique using general anesthesia. The surgical operation was performed by changing the head and the neck from prom position to flexion position.

Bone decompression is formed by a 3-4cm diameter craniectomy which includes foreman magnum and C1 lamynectomy. After that, dura was opened in a y-shape and in order to prevent subarachnoid space from contacting with blood arachnoid was kept intact. After opening the dura, it was decided to leave arachnoid intact in patients with syringomyelia or patients without evident arachnoid pathology. In all other cases, under the operation microscope, arachnoid was incised starting from the inferior cerebellar tonsilles and was resected in order to let tonsilles separate from each other for foramen magendi inspection. Foreman magendi was inspected in ten cases by coagulating cerebellar tonsilles on ends .After that, duraplasty was enlarged by using autologous occipital fascia. In 23 cases tissue glue was used after duraplasty. Finally, the contusion was closed by suturing the muscular layer tightly.

After every operation, each patient's course, headaches or secondary incision aches, three days postop vomits. CSF leaks, fever, and contusions were carefully examined and noted. All patients were invited for check up and their neurological healing was noted. The patients were asked a three-optioned question in order to assess their recovery postop: well (symptoms have regressed completely or remounted a bit), stabilized (without progression preoperative symptoms continue) or bad (there is progress in preoperative symptoms). After that, the patients were classified as well group, who benefitted from the operation, stabilized and bad group were classified together who did not benefit from the operation.

Just after the operation each patient was cranial and upper cervical CAT scanned. Each patient, after they were discharged from the hospital suggested check up. It's understood from the ambulatory care notes that the cases with syringomyelia had their check-ups done more often. The length of follow up was between 3 months and 6 years and the average length of follow up was 2,6 years.

In both groups, the data about the length of the symptoms, the healing, the radiological healing with the range of sirinks, the complication range and reoccurrence incidence were collected and analyzed. The statistical analyze of the collected data were made via SPSS 15.0 for Windows. In comparing categorical data between groups, chi square test and independent sample t test were used. P>0,05 threshold was excepted as statistically significant.

Results

In preoperative MRI screenings in 39 cases, tonsilar herniation (100%) in 15 cases syringomyelia (38,4%), in 39 cases obliterated cisterna magna (100%) and in 20 cases, peg-like tonsilar were seen. Tonsilar herniation was longer than 5mm in all patients, in 14 cases (35,9%) 5-10 mm in 22 cases (56,4%) between 10-20mm and in 3 cases (7,7%) it was longer than 20 mm. Following FMD and C1 laminectomy, after dura was opened, in 17 cases (43,5%) arachnoid dissection was performed, in order to get rid of the arachnoid adherences, in 10 cases (25,6) the 4th ventricle was opened and seen and in 1 case (2,5%) tonsilar inferior end suppial resection was performed. In 12 of 17 cases where arachnoid adherence was detected, there was also syringomyelia. The other 5 patients were in group 2 where syringomyelia was not seen. In the meantime both arachnoid opening and 4th ventricle anastomosis did not affect post surgery symptomatic results. In MRI screenings, 15 cases showed syringomyelia where 7 of these syringomyelia was limited in cervical region (46,6%), in 8 cases (53,4) cervicothoracal syringomyelia was seen. In 1 case (2,56%), syringobulbia was detected. None of the patients had syringomelia which reached conus medullaris. When preop and postop MRIs of 11 patients whith concomitant syringomyelia were examined after decompression, it was seen that 9 of them (81,8%) had reduction in syrinx size and 2 cases had no change in syrinx size. 10 of the patients were women, 5 were man in the cases where syringomyelia was seen. In CM cases, syringomyelia was seen in 35,7% of women and 45,4% in men. Preop and postop CSF flow MRIs were taken of 2 cases in group 1 and 4 cases in group 2. In all these cases CSF flow in foramen magnum posterior was higher in postop MRI compared to preop MRIs (figure 10). In all 15 cases where MRIs were taken, there was CSF flow in posterior on foramen magnum level. After evaluating postop MRIs, each 28 case had a new cisterna magna formation.

Patients were categorized as well (symptoms have regressed completely or remounted a bit), stabilized (without progression preoperative symptoms continue) or bad (there is progress in preoperative symptoms). Among all patients, 32 cases (84,6%) were well, 4 cases (10,3%) were stabilized and 2 cases (5,1%) were bad. 2 cases got worse after decompression. This can be counted as a 5,1% surgical morbidity rate. In group 1 (SM+CM) 10 cases (66,7%) were well, 3 cases (20%) were stable and 2 cases (13,3%) were bad in terms of postop surgical results. On the other hand in group 2 (CM) 23cases (95,8%) were well and 1 case was stable. In other words, findings did not change postop. When the healing ratio of the cases were compared after decompression, the healing ratio in group 2 was significantly higher than patients in group 1 (respectively 95,8% and 66,7% ; Pearson chi-square test P=0,014).

The average age of the healing patients (33 cases) was 32,88 ±13,34 , non-healing patients (6 cases) was 35,17 ±16,03. However, this difference was not statistically significant (independent sample t test P=0,710). There was no statistically significant interaction between gender and surgical results.

1 patient with ingravescent findings was given craniocervical intersection and CSF flow MRI. MRIs showed that this patient had CSF flow in foramen magnum posterior and new cisterna magna formation. According to MRI results, the symptoms of the case were thought to be related to cervical orifice and the patient was given laminoplasty operation due to cervical orifice. Patient was stabilized after the second operation. The other patient with ingravescent findings was exitus in 4th day postop due to sudden respiratory insufficiency and constituted a 2,5% mortality rate. The average hospital stay of the patients was 3,8 days.

There was no significant difference between groups when the effect of symptoms in preop period on surgical results was considered. Symptoms continued for 32,2 months ± 37,5 in the healing group, 52,5 ± 21,5 in the non-healing group. There was no statistically significant difference (P>0,05).

In the healing group (33 cases) tonsilar herniation was 13,7 ± 57,5mm and in the non-healing group (6 cases) 10,1 ± 25,6mm. Although the difference was not statistically significant (P=0,163), it was still remarkable. In 18 patients with less than 11mm tonsilar herniation, the healing rate was low (72,2%), 21 patients with more than 11 mm tonsilar herniation, the healing rate was higher (95,2%). There was a statistically significant difference between groups (Pearson chi-square test P=0,047). In future research, the effect of tonsilar herniation level on post surgical healing process must be examined.

There was 90% healing in headache in patients with headache- neck pain (27/30) , 66,7% healing in patients without headache- neck pain (6/9). This finding is remarkable although it is statistically insignificant (Pearson chi-square test P=0,089).

The healing ratio in patients with sensory disorder was less (15/20, 75%) than patients without sensory disorder (18/19, 94,7%). This finding is remarkable although it is statistically insignificant (Pearson chi-square test P=0,088).

There was no significant relation found between motor disorder, cranial nerve dysfunction, sphincter dysfunction, gait dysfunction and surgical result.

There was no significant relation between syringomyelia resorption and surgical result. One patient out of two, who didn't have syringomyelia resorption, healed and one remained in the non-healing group. 5 patients (56, 4%) out of 9 patients, who had resorption healed, 4 (44,6%) remained sick. There was no statistically significant difference (Fisher exact test P=1).

Postoperative complications were meningitis in 3 cases (7,6%), CSF flow in 4 cases (10,2%), wound site collection in 3 cases (7,6%), hydrocephaly in 2 cases (5,1%) and superficial wound infection in 1 case (2,5%). The 3 meningitis cases were treated during the hospital stay, using antibiotics. One of 3 cases where superficial wound infection was seen had progressed in short term and regressed after 3 day drainer LP. In the other 2 cases wound site collection occurred 1 month preop and these patients were interned and treated. In 2 cases the wound site collection regressed after lumbar drainage. All of the 4 cases with CSF flow occurred in the early period and were treated during the hospital stay with drainer LP. The patients with wound site infection were treated by medical dressing. For the follow up of the cases with hydrocephaly there was no need for shunting. For all complications there was no need for re-operation in none of the cases. However, complications increased the length of the hospital stay and the risk of morbidity.

In 3 cases tissue glue (Tisseel fibrin glue) was used after duraplasty, CSF flow in one case and wound site collection in another case was seen as a complication. The group, in which tissue glue was used (23 cases) had less CSF complication ratio compared to the group in which tissue glue wasn't used (16 cases) (respectively, 8,7% and 31,2%; Pearson chi-square test P=0,071). These findings are remarkable although they are not statistically significant. In future studies effect of tissue glue usage on CSF complications should be investigated.

Discussion

Chiari 1 malformation has variable clinical course and pathological findings. Variations in symptomatology make it hard to handle these patients properly without a classification system. In this study,the patients were classified as 2 groups according to their MRI groups: Cases with syringomyelia (Group 1, 15 cases), cases without syringomyelia (Group 2, 24 cases).

There is still no consensus on the most proper treatment for CM alone or together with syringomelia. Although, foramen magnum decompression is widely accepted for Chiari 1 Malformation, there is still no consensus on how to perform the operation. All of the past and contemporary surgical approaches contain a suboccipital craniectomy, although they may vary in size. Even though a lot of neurosurgeons recommend a large suboccipital craniecyomy with a wide lateral resection of foramen magnum reaching both occipital condyle[3], others adopt a more limited suboccipital craniectomy to minimize postop craniocervical instability and cerebellar herniation[3,4]. Decompression size was limited to a 3-4cm Foramen magnum decompression. In all cases in this research, this procedure included dissecting medial part of atlas. Nowadays there has been a consensus on the level od dissected bone.

There is a serious debate on whether the approach should be intradural or extradural. All intradural approach advocates believe that duraplasty is very important for enabling a new cisterna magna formation and obtaining CSF flow between intracranial and spinal cavity. In addition, it is believed that in operations where duraplasty is performed, the risk of postop complications such as hydrocephaly, aseptic meningitis, CSF leakage or pseudomeningocele is increased.

In patients with brain stem compression (group 2, 24 cases), simultaneous with extraction of atlas' posterior arcus, a foramen magnum, which consisted of a small suboccipital craniectomy, was performed. Except for 4 cases, arachnoid was left intact with a dura opening. In these 4 cases arachnoid dissection was performed, since arachnoid adherence was detected. In all cases autologous duraplasty was performed, in order to enable new cisterna magna formation and CSF flow in foramen magnum region. Cerebellar tonsils were under serious pressure, even after bone decompression and opening a dura released that pressure. Intraoperatively, reemergence of pulsations was a sign of cerebellar tonsils' relief. Adding duraplasty to bone decompression enabled relieving brain stem compression and CSF flow on foramen magnum level.

In all cases with syringomyelia (group 1, 15 cases), foramen magnum decompression and atlas' posterior arcus were extracted. In order to reveal 4th ventricle and keep the orifice, arachnoid adherences were removed. For us, this surgical procedure is a necessary step to treat syringomelia. When there were no adhesions, a duraplasty was performed and procedure was ended. Except for 2 cases with no arachnoid adherence, in all cases arachnoid dissection was performed. When adhesions were detected, microscopical dissections were carefully performed and it was limited to opening of foramen magendi. In order to minimize vascular damage in posterior inferior cerebellar artery or brain stem damage and avoid postop arachnoiditis, an aggressive intra-arachnoid dissection was shunned. Only in one case syringosubarachnoid shunt application was performed. In none of the cases an obex plugging operation was performed. It is known that opening a shunt in syrinx and obex plugging is related to a high reccurence rate[3].

Arachnoid dissection is still controversial. Some of arachnoid adherences have an inhibiting potential for letting tonsils to a more normal position. Inspection of subarachnoid cavity, especially in cases with syringomelia which don't show serious levels of tonsilar herniation in screenings like the ones in İskandar,et al.'s study, arachnoid exploration is important[4]. Reduction of cerebellar tonsils enables 4th ventricle orifice and continuity of CSF flow from the 4th ventricle. As a result, reduction of tonsils widens subtonsilar and retrotonsilar cisterns, which leads to syrinx resolution and reduces the pressure on superior cervical roots. Although some other researchers exprressed their concern in their studies, we didn't come across any complications regarding scar tissue formation by opening arachnoid or cerebellar tonsils reduction[4]. Milhorat and Bolognese adapted their operation stages to intraoperative CSF flow measurements by ultrasound and in light of these criteria, found it necessary to perform arachnoid dissection in most of the cases[5]. However there was no information about postop findings in both studies.

In a study by Junpeng et al., 76 patients received FMD and duraplasty: 61 cases were healed (80,26%), 12 cases were stable (15,79%) and 3 cases were worsened (3.95%). In 2012 Lee et al. performed FMD to 25 patients with Chiari 1 Malformation. 20 cases (80%) were healed, 4 cases (16%) were stable and 1 case (4%) was worsened. In our study, out of 39 CM patients, 33 cases (84,6%) reported that they healed postop, 4 cases (10,3%) were stable and 2 cases (5,1%) worsened[6].

In a study by El-Ghandour et al. out of 32 cases with Chiari 1 malformation plus syringomyelia were treated with FMD; 14 cases (43,8%) healed, 18 cases (56,3%) were stable. In group without syringomelia 10 cases (71,4%) were stable and 4 cases (28,6%) healed. In a study, Junpeng et.al divided their patients into two groups: Chiari 1 malformation patients with and without syringomyelia. In group 1 with syringomyelia out of 56 cases, 43 cases (76,8%) healed, 10 cases (17,8%) were stable and 3 cases (5,4%) worsened. In group 2 without syringomyelia 18 cases (90%) healed and 2 cases (10%) were stable (58). In our study in group 1

patients (SM+CM), 10 cases (66,7%) had good, 3 cases (20%) had stable and 2 cases (13,3%) had bad postop surgical results. On the other hand, in group 2 (CM) 23 cases (95,8%) had good and 1 case[7,8] had stable postop findings. When the rate of healing after decompression between two groups was compared, cases in group 2 had significantly higher healing rate than cases in group 1 (respectively, 95,8% and 66,7%; Pearson chi-square test P=0,014).

Among postop complications, in 3 cases (7,6%) there was aseptic meningitis, in 4 cases (10,2%) CSF flow, in 3 cases (7,6%), wound collection, in 2 cases (5,1%) hydrocephaly, and in 1 case (2,5%) flesh wound infection. 3 cases with aseptic meningitis scenario were treated during the hospital stay. 1 of 3 cases with wound infection was short-termed and regressed after 3 day drainer LP. In two other cases, wound collection was developed 1 month after operation and they were treated by interning them again. 2 cases' wound collection was regressed after lumbar drainage. All of 4 CSF flow leakage cases were developed in early periods and they were treated with drainer LP's during their stay at hospital. A case with superficial wound infection was treated by dressings. Finally, there was no need to shunt application in cases with hydrocephaly.

In literature there is limited information about surgical morbidity. Hoffmann and Souweidane reported that the surgical morbidity rate was 2,5% for patients who were treated by decompression and duraplasty, but without opening arachnoid. Ellenbogen et al. informed that in 65 patients who received arachnoid dissection, duraplasty and decompression, the surgical morbidity rate was a high 6,5% [9]. In another study, where 157 adult Chiari related syringomyelia patients were operated by intra-arachnoid approach; 29 cases (18,5%) encountered postop complications and these complications consisted of neurological deficits (5,7%), meningitis (3,8%), isolated fever without infection (3,8%), cervical and extremity pain (3,2%), occipital pseudomeningocele (1,3%) and CSF leakage (0,6%). In Zhang et al.'s study out of 69 patients who received wide spectrum FMD and duraplasty reported complications were; wound bleeding in 3 cases (4,3%), wound infection in 1 case (1,4%), aseptic meningitis in 4 cases (5,7%), CSF leakage in 8 cases (11,5%), hydrocephaly in 2 cases (2,8%), cerebellar ptosis in 5 cases (7,2%) and occipitocervical instability in 5 cases (5,7%).

In our study, most common complication was CSF syrinx in 10,2% of the cases. Literature indicates that usage of tissue glue doesn't reduce this rate (10). However, in our study, when the group (23 cases) where tissue glue is used is compared to the group (16 cases) where tissue glue isn't used, there was a lower rate of CSF related complications (respectively, 8,7% and 31,2%; Pearson chi-square test P=0,071). Although this difference wasn't statistically significant, it was remarkable. Further research about the effects of tissue glue on CSF complications-using bigger series- is required.

In this series, hydrocephaly, which formed 5,1% of cases after decompression, is an important postop complication which should be investigated. The question whether postop ventricular dilatation requires surgical treatment or not, should be answered depending on clinical course. Hydrocephaly can recover spontaneously[11]. These 2 cases' postop clinical and radiological tracking showed that, there was no need for shunt.

It was mentioned that central canal syrinxes cause unrepairable damage on spinal nucleuses and traktuses[12] and this has explained why some patients couldn't recover, although syrinxes were gone. There was no significant relation between syringomelia resorption and surgical results. 1 of 2 patients with no syringomelia resorption was healed and other didn't heal. Out of 9 cases with resorption 5 cases (56,4%) were healed and 4 cases (44,6%) didn't heal. There was no statistically significant difference (Fisher exact test P=1).

In group 1 (SM+CM) 10 cases (66,7%) had good, 3 cases (20%) had stable and 2 cases (13,3%) had bad postop surgical results. However, partial healing or stabilisation of syrinx symptoms can be counted as a successful result in these patients, due to progressive nature of syringomyelia. In group 1, when preop and postop MRIs of 11 cases were analyzed after decompression; 9 cases (81,8%) had reduction in syrinx size, 2 cases (18,2%) had no change in syrinx size. In another study, where a large suboccipital craniectomy and intra-arachnoid approach was used, 75,6% of cases had reduction in syrinx size, 21,2% of cases had no change and 3,2% of cases had larger one[13].

When the effect of symptoms' continuance in preoperative stage on surgical results was compared between two groups, no difference was found. In healing group, symptoms' continuance was 32,2±37,5 months, in non-healing group it was 52,5±21,5 months. Statistically there was no significant difference (p>0,05). However, when the continuance of preoperative symptoms and surgical results is scrutinized, there was a significant relation between a good surgical result and shortness of symptoms, especially in CM cases with syringomyelia.

In the long term follow up of CM 1 patients, the data and the reoccurrence incidence after surgical decompression are only a few. In a long term study (88 months average) including 157 adult patients with syringomyelia related to Chiari, 6 cases (3,8%) were operated again 38 months average after the first operation. In 2 cases out of the 6 failure was engaged to partial decompression at the beginning[14].

In our study, there was no reoccurrence in 39 CM cases with the average 2,6 years observation period (0%). However, in 1 case which got worse, cranio cervical junction and CSF flow MRI was made. Case 2 stabilized in postop follow up. CM 1 creates vulnerability to degenerative disc disease because of the restricted movement of the superior cervical spine[15]. Patients with syringomyelia have spinal cord atrophy despite the regression of syrinx. Even middle level degenerative changes of cervical spine may cause serious neurological deficits[16]. This may seem neglected because screening studies mostly makes one think there is no space for cord with atrophy in cervical stenosis area.

Tonsilar herniation more than 5mm is considered as pathologic in adults[17,18]. However, the radiologic criteria are not absolute for tonsilar herniation degree and should be considered as clinicopathologic. In our study, 18 patients with tonsilar herniation less than 11 mm, had low healing rate (72,2%), while 21 patients with tonsilar herniation more than 11 mm had high healing rate (95,2%). There was a statistically significant difference between two groups (Pearson chi-square P=0,047). Studies should be made on the effect of tonsilar herniation degree on healing preop in bigger series.

In this syudy, MRI screening was very helpful for diagnose and finding out whether there was syrinx or not and identifying the reason of the symptoms with the localisation of syrinx. 15 cases out of 39 CM1 cases (38,5%) had syringomalia. The data we gained shows that there is no corellation between tonsilar herniation and syringomyelia formation. Other writers stated that statically there is no certain corellation between tonsilar dent, the severity of the symptoms and syringomyelia cavity[19].

CM 1 malformations can be hard to diagnose since they show different symptoms. Syndrome has a clinical variability which makes it difficult to diagnose or may lead to misdiagnose. The symptoms and findings incidence of our patient group (table 2) shows only a slight difference from the other series reported[20,21,22]. The most common finding in Group 1 was sensorial disorder and headache followed that. The most common finding was headache in Group 2 and sensorial disorder followed that.

The symptomps of Chiari malformations are related to age: while apneic seizures, cyanosis seizures, swallowing difficulties and brain stem compression are dominant in infantile period, scoliosis is the most common symptom in the later childhood period. Typical clinical findings are headache, gait ataxia, sensory disorders and motor disorders are not commonly seen in children. They are dominantly seen in adults[23,24]. Headache showed the biggest postop healing rate in early follow up[25].

In this study, healing rates observed were 90% (27/30) in cases with head/ neck pain and 66,7% (6/9) in cases without head/neck pain. Although it is not statistically significant, it is worth paying attention (Pearson chi-square test P=0,089).

Foramen magnum decompression and duraplasty is a safe and effective surgical method for Chiari 1 malformations with or eithout syringomyelia. Decompressive surgery reduced the brainstem pressure dramatically and healed or stabilized the symptomps related to syringomyelia. Cases with Chiari 1 malformations without syringomyelia benefitted more from the surgical treatment. However, since syringomyelia is a progressive disease, in those cases the stabilization of these symptoms is seen as a surgical success.

After adding duraplasty to Foramen Magnum decompression, cisterna manga formation was observed in all patients. Duraplasty may cause resolution in syringomyelia by increasing the CSF transmission in Foramen Magnum posterior; but minor complication rates in duraplasty are higher. The most common complications related to CSF, can be reduced by using tissue adhesives like we did in our study. However, studies should be made about the impact of tissue adhesive on CSF complications in bigger series.

Conclusion

In our study, cases with more than 11 mm tonsil herniation degrees and preop head and neck pain benefitted from the treatment more. Doing studies on bigger series, an algorithm can be developped for Chiari 1 malformation patients.

REFERENCES

1. Schijman E, Steinbok P. International survey on the management of Chiari I malformation and syringomyelia. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20 (5): 341-348.
2. Aghakhani N, Parker F, David P, Morar S, Lacroix C, Benoudiba F, Tadie M Long-term follow-up of Chiari-related syringomyelia in adults: analysis of 157 surgically treated cases. *Neurosurgery* 2009; 64: 308–315.
3. Perrini P, Benedetto N, Tenenbaum R, Di Lorenzo N : Extraarachnoidal cranio-cervical decompression for syringomyelia associated with Chiari I malformation in adults: technique assessment. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 1015–1023.
4. Di Lorenzo N, Palma L, Palatinsky E, Fortuna A "Conservative" cranio-cervical decompression in the treatment of syringomyelia-Chiari I complex. A prospective study of 20 adult cases. *Spine* 1995; 20: 2479–2483.
5. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta J M, Tufik S: The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *J Neurosurg* 2009. [Epubahead of print]
6. Bindal AK, Dunsker SB, Tew JM Jr Chiari I malformation: classification and management. *Neurosurgery* 1995; 37: 1069–1074.
7. Klekamp J, Batzdorf U, Samii M, Bothe HW The surgical treatment of Chiari I malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 788–801.
8. Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, Oakes WJ: The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg* 1998; 89**:** 212–216.
9. Heiss JD, Suffredini G, Smith R, DeVroom HL, Patronas NJ, Butman JA, et al: Pathophysiology of persistent syringomyelia after decompressive craniocervical surgery. Clinical article. *J Neurosurg Spine* 2010; 13: 729–742.
10. Milhorat TH, Bolognese PA. Tailored operative technique for Chiari type I malformation using intraoperative color Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 2003; 53 (4): 899-905; discussion 905-906.
11. Lee HS, Lee SH, Kim ES, Lee JI, Shin HJ, Eoh W. Surgical result of arachnoid-preserving posterior fossa decompression for Chiari 1 malformation with associated syringomyelia. *Journal of Clinical Neuroscience* 2012 Apr;19(4):557-60.
12. El-Ghandour, Nasser M. Long term outcome of surcigal management of adult Chiari 1 malformation. *Neurosurg Rev*. 2012 Oct;35(4):537-46.
13. Junpeng MA, Chao YOU, Haifeng CHEN, Siqing HUANG, Chengcheng IEONG. Cerebellar tonsillectomy with suboccipital decompression and duraplasty by small incision for Chiari 1 Malformation. *Turkish Neurosurgery* 2012 ;22(3):274-9.
14. Hoffman CE, Souweidane MM. Cerebrospinal fluid-related complications with autologous duraplasty and arachnoid sparing in type I Chiari malformation. *Neurosurgery*. 2008; 62 (3 suppl 1): 156-160; discussion 160-161.
15. Ellenbogen RG, Armonda RA, Shaw DW, Winn HR. Toward a rational treatment of Chiari I malformation and syringomyelia. *Neurosurg Focus*. 2000; 8 (3): E6.
16. Zhang Y, Zhang N, Qui H, Zhou J, Li P, Ren M. An efficacy analysis of posterior fossa decompression tecniques in the treatment of Chiari malformation with associated syringomyelia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011 Oct;18(10):1346-9.
17. Parker SR, Harris P, Cummings TJ, George T, Fuchs H, Grant G. Complications following decompression of Chiari malformation Type I in children: dural graft or sealant *J Neurosurg Pediatr*. 2011; 8 (2): 177-183.
18. Marshman LA, Benjamin JC, Chawda SJ, David KM. Acute obstructive hydrocephalus associated with infratentorial subdural hygromas complicating Chiari malformation Type I decompression. Report of two cases and literatürereview. *J Neurosurg*. 2005; 103 (4): 752-755.
19. Milhorat TH, Capocelli AL Jr, Anzil AP, Kotzen RM, Milhorat RH: Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *J Neurosurg* 1995; 82: 802–812.
20. Takeuchi K, Yokoyama T, Ito J, Wada K, Itabashi T, Toh S. Tonsillar herniation and the cervical spine: a morphometric study of 172 patients. *J Orthop Sci*. 2007; 12 (1): 55-60.

21. Klekamp J. Surgical treatment of Chiari I malformation analysis of intraoperative findings, complications, and outcome for 371 foramen magnum decompressions. *Neurosurgery*. 2012; 71: 365–380.

22. Aboulezz AO, Sartor K, Geyer CA, Gado MH. Position of cerebellar tonsils in the normal population and in patients with Chiari malformation: a quantitative approach with MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 1985; 9 (6): 1033-1036.

23. Oakes WJ, Tubbs RS: Chiari malformations. Winn HR (ed) Youmans neurological surgery, ucuncu baskı, Philadelphia: Elsevier 2004: 3347–3361.

24. Klekamp J: The pathophysiology of syringomyelia— historical overview and current concept. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144 (7): 649–664.

25. Williams B: Cerebrospinal fluid pressure-gradients in spina bifida cystica, with special reference to the Arnold-Chiari malformations and aqueductal stenosis.

Presentation ID / Sunum No= 218

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4740-3512

Evaluation of Epididimo-Orchitis Causing Acute Scrotal Pain in Pediatric Patients

Asst. Prof. Dr. Ahmet Gökhan Güler[1]

[1]*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Abstract

Introduction and purpose: Acute epididymitis and/or orchitis is unilateral or bilateral infection of the epididymis and/or testis. Scrotal Doppler ultrasonography (SDU) is performed for diagnosis. Although antibiotics are traditionally treated, it has been reported that viruses are more common in recent years. In our study, we retrospectively analyzed patients treated for epididymo-orchitis (EO) with the results of blood and urine tests. Material and method Pediatric patients presenting with acute scrotal pain are diagnosed with a definitive diagnosis after SDU is performed. Forty-nine patients hospitalized with the diagnosis of EO between 2018 and 2021 were included in the study. The patients' age at admission, the month they were admitted to, which side was EO, C-reactive protein (CRP) levels, blood white blood cell results, complete urinalysis, and urine culture results were analyzed. Chi-square was used to analyze the data with SPSS package program (SPSS Inc. Version 20.0, Chicago) for statistics. Numerical data were expressed as n and percent, and $p<0.05$ was considered significant. Results In our study, 16 (32.7%) of 49 patients diagnosed with EO presented in the spring. The highest number of patients (30 patients, 61.2%) was seen in the adolescent (12-18 years) period. Patients had 21 (42.9%) right, 25 (51%) left, and 3 (6.1%) bilateral EOs. White blood cell count was normal in 22 (51.2%) of 43 patients whose blood test data were available, and high in 21 (48.2%) patients. C-reactive protein level was high in 13 (30.2%) patients. Only 1 of 30 patients who underwent complete urinalysis had leukocyturia. Urine culture was not positive in any of the 27 patients studied. Discussion and conclusion In our study, the absence of significant leukocyturia in urine tests, the absence of growth in any of the urine cultures, and the fact that it was common in the spring suggest viral factors. Its excess in adolescence suggests viral infections occurring at any age. Antibiotic use may not be appropriate in patients with a diagnosis of EO, because high white blood cell count and CRP elevation in blood tests may also be present in viral infections. There is a need for future studies investigating viral agents in this regard.

Keywords: Epididymitis, Orchitis, Viral Infection

Introduction and purpose

It has been reported in different series that between 3.7% and 71% of pediatric patients presenting with acute scrotal pain have acute epididymitis[1]. Acute epididymitis is an infection of the epididymis unilaterally or bilaterally. When it is together with the testis, it is called epididymo-orchitis. Other most common causes

of acute scrotal pain are testicular torsion and appendix testicular torsion. If testicular torsion is not treated in the early period, it results in testicular necrosis and atrophy. Therefore, in acute scrotal pain, an emergency diagnosis is made using clinical findings, radiology and laboratory.

There are theories that reflux of infected urine into the ejaculatory ducts, reflux of sterile urine and chemical irritation are due to drug use (such as amiodarone), and that the infection occurs with a systemic effect by hematogenous or lymphogenic spread. It has become controversial today that epididymitis in children is caused by a bacterial infection secondary to urinary tract infection[2]. In urine cultures, clean voiding and 10^5 colony growth are considered positive and the most common cause is E.coli. In studies on epididymitis, positive culture varies between 1-59% in different series. Very different results have been reported regarding leukocyturia in urine analysis. Antibiotics are traditionally used to treat epididymitis in children. However, some researchers recommend the use of antibiotics in children with epdidymitis when there is a positive urine culture and leukocyturia in urine analysis[3].

In our study, we retrospectively analyzed patients treated for epididymo-orchitis. We discussed the domographic characteristics of the patients, the results of blood and urine tests, and controversial issues in the literature.

Material and method

Patients who apply to our hospital with the complaint of acute scrotal pain are examined and diagnosed after Doppler ultrasonography is performed. Forty-nine patients hospitalized with the diagnosis of epididymo-orchitis between 2018 and 2021 were included in the study. The patients' age at presentation, the month they were admitted, which side had epididymo-orchitis, C-reactive protein (CRP) levels, blood white blood cell results, complete urinalysis, and urine culture results were analyzed. Chi-square was used to analyze the data with SPSS package program (SPSS Inc. Version 20.0, Chicago) for statistics. Numerical data were expressed as n and percent, and $p<0.05$ was considered significant.

Results

A total of 49 patients with epididymo-orchitis were included in our study. Of these patients, 62% applied in the spring and summer months, and the most common (10 patients) applied in April. Although the most frequent admission age was 10 (20.4%), it was seen significantly more (61.2%) in the adolescent (12-18 years) period. There was no sexual activity in any of the adolescent patients. Twenty one (42.9%) of the patients were right, 25 (51%) were left, and 3 (6.1%) were bilateral. White blood cell count was normal in 22 (51.2%) of 43 patients whose blood test data were available, and high in 21 (48.2%) patients. C-reactive protein level was high in 13 (30.2%) patients. Only 1 of 30 patients who underwent complete urinalysis had leukocyturia. Of the 27 patients whose urine culture was performed, 25 were negative. Two patients were positive but reported as contamination. Thus, the culture results of all patients whose urine cultures were studied were considered negative.

Discussion and conclusion

Epidymo-orchitis causes and pathogenesis in adults are different from children. While sexually transmitted diseases were the cause in adults, urinary tract infection factors were blamed for this issue in children. However, some studies conducted in recent years suggest that this situation has little to do with urinary tract infection, and that this situation occurs more frequently with viruses[2,4]. In our study, the absence of significant leukocyturia in urine tests and the absence of growth in any of the urine cultures suggest viral factors. In addition, the fact that 16 (32.7%) patients applied in the spring again supports viral infection. However, the fact that viral infections are common in infancy and school age, but the most common age is significantly higher in adolescence, suggests that viral infection agents can be seen at any age, but are more common in older children. In addition, hormonal changes in the epididymis and testis during adolescence may also increase the risk of infection. Elevated white blood cell count and CRP elevation in complete blood count may increase in viral infections as well as bacterial infections. CRP level was found to be statistically significantly normal in our patient group ($p<0.05$). The use of antibiotics in patients with a diagnosis of epididymo-orchitis makes it controversial[4].

As a result, although a bacterial agent cannot be isolated in a child with apididymo-orchitis, most clinicians prefer the traditional approach, antibiotic therapy, instead of non-antibiotic follow-up due to the possibility of scrotal abscess and testicular damage secondary to infection. For a clearer understanding of this situation scientifically, there is a need for studies investigating prospective and viral agents.

References

1. Gkentzis A, Lee L. The aetiology and current management of prepubertal epididymitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(3):181-183. doi:10.1308/003588414X13814021679311
2. Somekh E, Gorenstein A, Serour F. Acute epididymitis in boys: Evidence of a post-infectious etiology. *J Urol*. 2004;171(1):391-394. doi:10.1097/01.ju.0000102160.55494.1f
3. Banyra O, Shulyak A. Acute epididymo-orchitis: Staging and treatment. *Cent Eur J Urol*. 2012;65(3):139-143. doi:10.5173/ceju.2012.03.art8
4. Berger RE. Re: Are antibiotics necessary for pediatric epididymitis? *J Urol*. 2011;186(6):2410-2411. doi:10.1016/j.juro.2011.08.031

Presentation ID / Sunum No= 220

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-1025-4026

Anesthetic Management of a Patient With CHARGE Syndrome

Asst. Prof. Dr. Ruslan Abdullayev[1]

[1]*Marmara University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation*
**Corresponding author: Ruslan Abdullayev*

Abstract

Introduction: CHARGE syndrome (Coloboma, Heart defects, Atresia of choanae, Retardation, Genital anomalies, and Ear anomalies) is a rare genetic disorder with some important anesthetic implications. In this paper we report a case with CHARGE syndrome having urinary diversion operation due to posterior urethral valve. In particular, we wanted to bring attention to the anesthetic management of the case, because of some important implications, including possible airway management problems and cardiac pathologies. Case: A 16-year-old boy (54 kg, 159 cm) with the diagnosis of CHARGE syndrome was scheduled for elective double-Monti operation. The patient had left agenetic and right hydronephrotic kidney, neurogenic bladder and posterior urethral valve that resulted in postrenal chronic kidney disease. He had previous operations, including repair of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia, spina bifida repair, nephrostomy, gastroplication for gastroesophageal reflux, orchiopexy, diagnostic or interventional esophagoscopies and bronchoscopies as well. There were no anesthesia-related complications previously. His airway examination was normal, including Mallampati score of 3, normal neck extension, and mouth opening. Thoracic computerized tomography obtained nine months before the procedure was examined and necessary measurements performed. Intravenous anesthesia induction and rapid sequence intubation was performed smoothly. Surgery was completed without any complications. There were no complications in the postoperative care unit and the vital signs were within normal limits. The patient was discharged after 7-day smooth follow-up at the ward. Discussion/Conclusion: CHARGE syndrome is a rare genetic disorder with some important anesthetic implications to be considered when dealing with the patients perioperatively. Some airway abnormalities have been reported in the patients with CHARGE syndrome, which can result in problems with intubation. Anesthetic management of a patient with CHARGE syndrome should include careful preoperative airway examination, including radiographic studies; difficult airway preparation; consideration of the cardiac pathologies; consideration of gastroesophageal reflux; and meticulous postoperative follow-up.

Keywords: CHARGE, Anesthesia, Anesthetic Management, Airway

Introduction

CHARGE syndrome was first reported by Hall et al. (1) and later independently by Hittner et al. (2) The acronym CHARGE was defined by Pagon et al. (3), which summarizes the cardinal features of the syndrome: **C**oloboma, **H**eart defects, **A**tresia of choanae, **R**etardation, **G**enital anomalies, and **E**ar anomalies.

It is an autosomal dominant disorder with a prevalence of 1:10.000 people. In patients with the clinical diagnosis of the syndrome a defect in the gene CDH7 on chromosome 8q12 is identified in approximately 60% of the patients (4). Some airway abnormalities have been reported in the patients with CHARGE syndrome (5). In this paper we report a case with CHARGE syndrome having urinary diversion operation due to posterior urethral valve. In particular, we wanted to bring attention to the anesthetic management of the case, because of some important implications, including possible airway management problems and cardiac pathologies.

Case presentation

A 16-year-old boy (54 kg, 159 cm) with the diagnosis of CHARGE syndrome was scheduled for elective double-Monti operation. He had healthy parents and four healthy siblings. The patient had left agenetic and right hydronephrotic kidney, neurogenic bladder and posterior urethral valve that resulted in postrenal chronic kidney disease. He had hypertension, hypothyroidism, subaortic muscular dystrophy, and mild mental retardation. He was on levothyroxine, trimethoprim/sulfamethoxazole, oxybutynin treatment. His echocardiography revealed subaortic muscular dystrophy and left ventricular web. Genetic diagnosis of the CHARGE syndrome was made at the age of 14 and showed CHD7 gene defect. Bronchoscopy performed at the age of seven demonstrated vocal cord irregularity, bronchomalacia, prominent tracheomalacia, and posterior tracheal compression.

He had previous operations, including repair of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia, spina bifida repair, nephrostomy, gastroplication for gastroesophageal reflux, orchiopexy, diagnostic or interventional esophagoscopies and bronchoscopies as well. We could not obtain anesthesia records of these surgeries, but there were no anesthesia-related complications mentioned to the parents.

The patient's preoperative preparation was made for the surgery. His airway examination was normal, including Mallampati score of 3, normal neck extension, and mouth opening. His preoperative blood laboratory analysis revealed normal blood count with Hb:12.6 g dL^{-1}; BUN:47 mg dL^{-1}, Creatinine:6.77 mg dL^{-1}, K:5.7 mEq L^{-1}. Other parameters were within physiological limits. Thoracic computerized tomography (CT) obtained nine months before the procedure was examined and necessary measurements performed. Tracheal antero-posterior diameter was about 12 mm at the glottic region (Figure 1a). The narrowest portion of the trachea, which was just above the carina, was about 9 mm (Figure 1b). There was no prominent tracheobronchial stenosis or malformation. Chest x-ray obtained one month before the operation was also examined and revealed no pathology (Figure 2).

The patient had intravenous line on the left-hand dorsum. Intravenous anesthesia induction and rapid sequence intubation was performed with thiopental 7 mg kg^{-1}, fentanyl 1 µg kg^{-1}, rocuronium 0.6 mg kg^{-1}. The patient was easily intubated via classical Macintosh laryngoscope (No:3) with endotracheal tube No:7.0 (9.6 mm external diameter). Anesthesia was maintained by sevoflurane 2% in oxygen-nitrogen mixture (40/60%) and remifentanil 0.1-0.3 µg kg^{-1} min^{-1}. The procedure lasted about 105 minutes without any complication. Acetaminophen-narcotic based analgesia was provided for postoperative pain control, and the patient was extubated in the operating room and transferred to the postoperative care unit. There were no complications in the postoperative care unit and the vital signs were within normal limits. The patient was discharged after 7-day smooth follow-up at the ward.

Discussion

CHARGE syndrome is a rare genetic disorder with some important anesthetic implications to be considered when dealing with the patients perioperatively. Some airway abnormalities have been reported in the patients with CHARGE syndrome, including choanal atresia and stenosis; micrognathia and retrognathia; glossoptosis; tracheoesophageal fistula; laryngeal stenosis or paralysis; laryngomalacia; laryngeal cleft and web; cleft lip and palate (5,6). These abnormalities can result in problems with intubation (7) and there are reports of cancellation of scheduled surgeries due to the inability to control the airway (5). In patients with micrognathia intubation can be difficult due to small jaw and anterior larynx. After induction of sedation or anesthesia, complete or partial obstruction of nasopharynx can exacerbate airway obstruction. Laryngomalacia may complicate induction and may necessitate continuous positive airway pressure (CPAP) application (6,8). Laryngeal stenosis can be congenital or acquired. There are congenital forms of laryngeal stenosis in CHARGE syndrome, including both intraluminal and extraluminal laryngeal pathologies (9,10). Acquired tracheobronchial stenosis has also been reported in the literature, associated with repeated infections and traumatic procedures to the tracheobronchial tree (11). Besides their anatomical abnormalities, patients with CHARGE syndrome also have an airway dysfunction. The components of airway dysfunction can include

hypotonic pharynx, fascial nerve palsy, saliva retention (12). So, both anatomical and functional aspects of the airway evaluation should be made in these patients. Tracheostomy is opened in up to 50% of these patients due to airway abnormalities, chronic aspiration, retention of saliva, and swallowing disorders (12,13). Some other features of the syndrome have been reported, including fascial palsy, renal anomalies, tracheoesophageal fistula, skeletal abnormalities, cleft lip-palate, and micrognathia. Our patient had esophageal atresia, of which he was operated in neonatal period. He also had renal abnormalities, including right agenetic kidney and left hydronephrosis because of the posterior urethral valve. Fortunately, he did not have problems related to the airway. Retrognathia and glossoptosis are common features of the syndrome, and pharynx and larynx of the patients may be much smaller in the patients. Hara et al. have proposed the use of smaller size LMA due to these reasons (5). Brooks et al. have suggested to use neuromuscular blocking agents only after patent airway control and good ventilation (14). Shimizu et al. have successfully used GlideScope® for tracheal intubation of the patient with CHARGE syndrome (15). Different size endotracheal tubes, different laryngoscopes, Magill pliers, oral and nasal airways, different types of laryngeal mask airways (LMA), stylets, and bougies should be prepared for these patients. Video or fiberoptic bronchoscopy should be made available if awake intubation is planned. Examination of CT or x-ray radiographies should be performed together with the measurements of tracheal dimensions preoperatively. Percutaneous or surgical tracheostomy kit should be available with good communication with the surgeons as a last resort plan. In our patient we performed detailed airway examination before the operation, including the measurements of the trachea, and the intubation process was uneventful. Still, we prepared all the necessary material to deal with unexpected difficult airway. Different size laryngoscopes, endotracheal tubes, stylets, bougies, LMA, and tracheostomy kits were available.

The patients can have airway events at the postoperative stage as well. Blake et al. (16) have reported 35% of postoperative airway events in the patients with CHARGE syndrome, including decreased O_2 saturation, airway obstruction due to increased secretions, decreased respiratory rate, stridor, atelectasis, and pneumothorax. Interestingly, postoperative airway events were found to be higher in the patients without cleft palate, compared with those with cleft palate. Certain surgeries, like those involving cardiovascular system; diagnostic scopes, including laryngoscopy, bronchoscopy, nasopharyngoscopy; those involving gastrointestinal tract resulted in more postoperative airway events. Surgical procedures involving eyes resulted in no postoperative airway events (16). Cranial nerve involvement is one of the specific features of the CHARGE syndrome, and cranial nerves IX and X have been suggested to be related with the difficulty in the handling of the airway secretions (16,17). These patients may have prolonged postoperative mechanical ventilation need, so it is not prudent to plan ambulatory anesthesia for them (8). In our patient we did not experience any postoperative airway event neither in the postoperative care unit, nor at the ward.

Patients with CHARGE syndrome can experience multiple operations throughout their lives due to many pathologies. There are reports of both increased and decreased incidence of airway problems with ageing (6,16). Blake et al. (16) have proposed to combine surgical procedures, and in this way decrease the incidence of airway related events.

Anesthesia may also be complicated by cardiac defects, gastroesophageal reflux, and hypotonia as well (6). Our patient had subaortic muscular dystrophy and left ventricular web. Preoperative Pediatric Cardiology consultation was made, and this condition did not complicate the management. He had operation for gastroesophageal reflux at the age of 18 months. Still, we managed the patient as he had increased risk for gastric reflux and aspiration and performed rapid sequence intubation.

Our patient had only three abnormalities of the acronym, i.e., heart abnormalities, mild mental retardation, and genital abnormalities. But there were some associated abnormalities, including esophageal atresia, renal agenesis as well. Patients with near miss CHARGE syndrome may also have airway problems, and this should always be considered (6).

In conclusion, anesthetic management of a patient with CHARGE syndrome should include careful preoperative airway examination, including radiographic studies; difficult airway preparation; consideration of the cardiac pathologies; consideration of gastroesophageal reflux; and meticulous postoperative follow-up.

References

1. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. J Pediatr. 1979;95:395-8

2. Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation–a syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1979;16:122-8

3. Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. J Pediatr. 1981;99:223-7

4. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. Eur J Hum Genet. 2007;15:389-99

5. Hara Y, Hirota K, Fukuda K. Successful airway management with use of a laryngeal mask airway in a patient with CHARGE syndrome. J Anesth. 2009;23:630-2

6. Stack CG, Wyse RKH. Incidence and management of airway problems in the CHARGE Association, Anaesthesia 1991;46:582-5

7. Hoshi T, Matsumiya N, Satsumae T, Takahashi S, Sato K, Tanaka M. [A case of the CHARGE association with failedtracheal intubation]. Masui. 1998;47:487-9

8. Siddiqui KM, Asghar MA, Nadeem A. Dealing a Neonate with CHARGE Syndrome: Anaesthesia perspective of perioperative care. Pak J Med Sci. 2017;33:1534-7

9. Morgan D, Bailey M, Phelps P, Bellman S, Grace A, Wyse R. Ear-nose-throat abnormalities in the CHARGE association. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;199:49e54

10. Türköz A, Güner Can M, Vuran C. Paravertebral block for vascular ring operation in a patient with CHARGE syndrome. Pediatric Anesthesia 2012;22:298-313

11. Komatsuzaki KM, Shimomura S, Tomishima Y, Honda T, Fukasawa K, Oyama T, Miyashita Y. Progressing subglottic and tracheobronchial stenosis in a patient with CHARGE syndrome diagnosed in adulthood. Respiratory Medicine Case Reports 2014;12:24e26

12. Naito Y, Higuchi M, Koinuma G, Aramaki M, Takahashi T, Kosaki K. Upper airway obstruction in neonates and infants with CHARGE syndrome. Am J Med Genet A. 2007;143:1815-20

13. Roger G, Morisseau-Durand MP, Van Den Abbeele T, Nicollas R, Triglia JM, Narcy P, Abadie V, Manac'h Y, Garabedian EN. The CHARGE association: the role of tracheotomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:33-8

14. Brooks P, Ree R, Rosen D, Ansermino M. Canadian pediatric anesthesiologists prefer inhalational anesthesia to manage difficult airways: a survey. Can J Anaesth. 2005;52:285-90

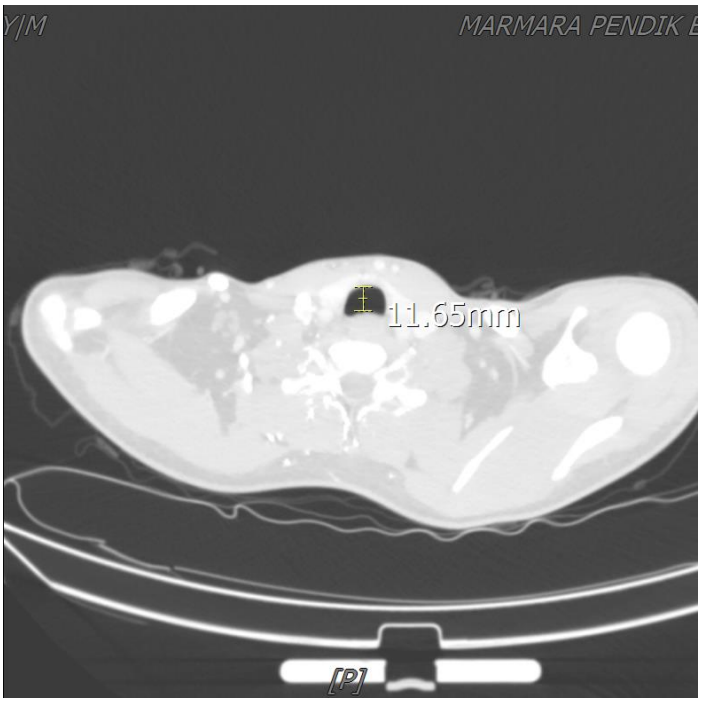
15. Shimizu S, Koyama T, Mizota T, Fukuda K. Successful tracheal intubation with the GlideScope_ in a patient with CHARGE syndrome. J Anesth. 2013;27:965-6

16. Blake K, MacCuspie J, Hartshorne TS, Roy M, Davenport SLH, Corsten G. Postoperative airway events of individuals with CHARGE syndrome. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2009;73:219-26

17. Blake K, Harthorne T, Lawand C, Dailor N, Thelin JWT. Cranial Nerve Manifestations in CHARGE Syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 146A 2008;5:585-92

Figure 1. Chest CT view of the patient obtained nine months before the surgery.

a) Glottic level



b) Supra-carinal level

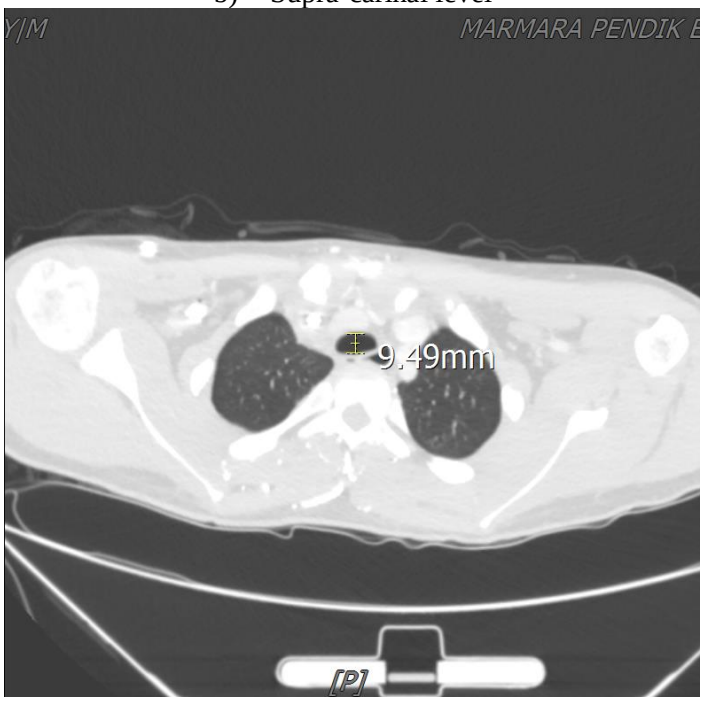
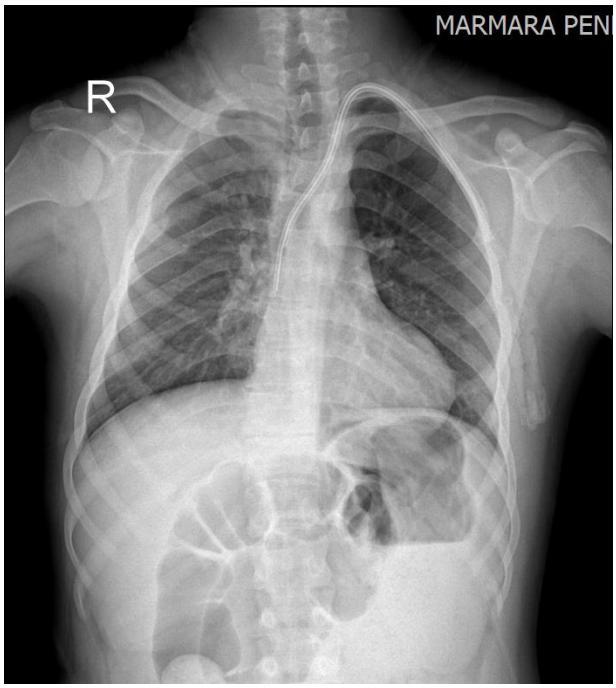


Figure 2. Chest x-ray view of the patient obtained 1 month before the surgery. Note the hemodialysis catheter inserted from the left subclavian vein.



Presentation ID / Sunum No= 222

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9278-4820

Kolon Malignitelerde Nötrofil/lenfosit Oranının Peritoneal Metatsazları Göstermedeki Rolü

Dr. Yigit Mehmet Ozgun[1], Prof.Dr. Erdal Birol Bostancı[1]

[1]Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi
**Corresponding author: Yigit Mehmet Ozgun*

Özet

Giriş: Son veriler, neoplazmaların etrafında biriken inflamatuar hücrelerin, tümörün ilerlemesinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR), konakçı bağışıklık sisteminin antitümör etkinliğini daha iyi gösteren bir indeks olarak kullanılmaktadır ve nötrofiller ve lenfositler arasındaki dalgalanmaları daha doğru bir şekilde yansıtmaktadır Metod 2019-2020 yılları arasında sağ kolon, transvers kolon, inen kolonve sigmoid kolon adenokarsinomları nedeni ile opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldı. • 1. Grup : Perioneal metastazı olan fakat PCİ indeksi< 20 olan ve rezektabl olan grup • 2. Grup: Peritoneal metastazı olmayan kolon kanseri nedeni ile opere edilen grup Tüm hastalar preoperatif total kolonoskopileri tamamlandı ve uzak metastaz açısından tarandılar. Ekstra abdominal metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadı Unrezekstabl peritoneal metastazı olan ve eş zamanlı karaciğer metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadı Sadece karaciğer metastazı olan hastalar rezektabl olsalar bile çalışmaya alınmadı. Rektal kanserler neoadj tedavi aldıkları için çalışmaya dahil edilmedi. Acil ve obstrüksiyon nedeniyle opere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi Sonuçlar Çalışmaya 45 hasta dahil edildi. Hastaların 24'ü (%53.3),erkek 21'i kadın (%46.7) hasta. Ortalama yaş 58.53 ± 11.05. Ortalama lenfosit oranı: 27.68 ± 13.81. Ortalama nötrofil oranı : 60.13 ± 13.84. Ortanca NLR oranı 2.70 (min-max: 1.09-14.30); ortalama NLR İki grup karşılaştırıldığında yaş,cinsiyet, lenfosit ve nötrofil oranı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. NLR arasında p<0.0001 NLR oranı açısından PK olan hasta grup ile olmayan arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut olup, PK olan hastalarda ortalama NLR oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Karar: Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre NLR kolon tümörlerinin peritoneal metastazlarını göstemede kullanılabilecek bir parametredir. Bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin milimetrik implantları göstermedeki yetersizliği nedeniyle NLR oranlarının yüksek olduğu olgularda peritoneal metastaz olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolon Kanseri, Nötrofil Lenfosit Oranı, Peritoneal Karsinomatosis

Giriş ve Amaç

Son veriler, neoplazmaların etrafında biriken inflamatuar hücrelerin, tümörün ilerlemesinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR), konakçı bağışıklık sisteminin antitümör

etkinliğini daha iyi gösteren bir indeks olarak kullanılmaktadır ve nötrofiller ve lenfositler arasındaki dalgalanmaları daha doğru bir şekilde yansıtan inflamatuar biyomarkerdır (1). Çalışmalarada sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmasının yanında, bazı malignitelerde kötü prognozu gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği de gösterilmiştir (2)NLR, Serviks, Böbrek, Gastrointestinal maligniteler ve Akciğer kanserleri için klinik sonuçlar, survival ve prognozu belirlemede kullanılmaktadır (1).

Bu çalışmanın amacı; operabl peritoneal metastazı olan kolon kanseri nedeni ile opere edilen ve sitoredüktif cerrahi yapılan hastalar ile periton metastazı olmayan ve opere edilen kolon kanseri olan hastaların operasyon öncesi NLR değerlerini karşılaştırmak ve peritoneal metastaz açından NLR nin bir belirteç olup olamayacağını araştırmaktır

Metod

2019-2020 yılları arasında sağ kolon, transvers kolon, inen kolonve sigmoid kolon adenokarsinomları nedeni ile opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldı.

- 1. Grup : Perioneal metastazı olan fakat PCİ indeksi< 20 olan ve rezektabl olan grup
- 2. Grup: Peritoneal metastazı olmayan kolon kanseri nedeni ile opere edilen grup

Tüm hastaların bakılan hemogram değerleri operasyodan önceki hafta içinde bakılarak NLR hesaplanmıştır

Tüm hastalar preoperatif total kolonoskopileri tamamlandı ve uzak metastaz açısından tarandılar. Ekstra abdominal metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Unrezekstabl peritoneal metastazı olan ve eş zamanlı karaciğer metastazı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Sadece karaciğer metastazı olan hastalar rezektabl olsalar bile çalışmaya alınmadı. Rektal kanserler neoadj tedavi aldıkları için çalışmaya dahil edilmedi. Acil ve obstrüksiyon nedeniyle opere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi

Sonuçlar

Çalışmaya 45 hasta dahil edildi

Hastaların 24'ü (%53.3),erkek 21'i kadın (%46.7) hasta

Ortalama yaş 58.53 ± 11.05

Ortalama lenfosit oranı: 27.68 ± 13.81

Ortalama nötrofil oranı : 60.13 ± 13.84

Ortanca NLR oranı 2.70 (min-max: 1.09-14.30); ortalama NLR

NLR için cut off değeri:2,60 idi

1. Grup Rezektabl PK olan kolon kanseri olan hastalar	**2.Grup PK olmayan kolektomi yapılan hastalar**
PK olan gruptaki hasta sayısı 14 (%31,1)	PK olmayan gruptaki hasta sayısı 31 (%68.9)
Bu gruptaki Hastaların 8' i (%57.15) erkek , 6' sı kadın (%42.85) hasta	Bu gruptaki Hastaların 16'sı erkek (%51.6),15'i kadın (%48.4) hasta
Ortalama yaş 55.64 ± 2.79	Ortalama yaş 59.83 ± 2.01
Ortalama lenfosit oranı: 23.57 ± 5.23	Ortalama lenfosit oranı: 29.53 ± 1.81

Ortalama nötrofil oranı : 64.49 ± 5.03	Ortalama nötrofil oranı : 58.16 ± 1.92
Ortanca NLR oranı 3.45 (min-max: 1.44-14.30) ; ortalama NLR oranı: 5.57±1.11	Ortanca NLR oranı 1.90 (min-max: 1.09-5.30); ortalama NLR oranı: 2.38 ±0.21

NLR oranı açısından PK olan hasta grup ile olmayan arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut olup, PK olan hastalarda ortalama NLR oranının daha yüksek olduğu görülmüştür NLR arasında p<0.0001.

NLR için anlamlı CUTOFF Değer: 2,60 olarak bulduk. %93 sensitivite ve %68 spesifite ile NRL > 2,60 olması peritoneal karsinomatosis açısından anlamlı olarak bulduk

Tablo-1 : kolon kanseri ile opere edilen ve peritoneal metastazı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	1. Grup Rezektabl PK olan kolon kanseri olan hastalar	**2.Grup PK olmayan kolektomi yapılan hastalar**	**p value**
Hasta sayısı	14 (%31,1)	31 (%68.9)	
Gender (n) **Male** **Female**	 8 (%57.15) 6(%42.85)	 16 (%51.6) 15 (%48.4) hasta	 p=0.738
Age (years)	55.64 ± 2.79	59.83 ± 2.01	p=0.243
Ortalama lenfosit oranı:	23.57 ± 5.23	29.53 ± 1.81	p=0.183
Ortalama nötrofil oranı :	64.49 ± 5.03	58.16 ± 1.92	p=0.158
Ortanca NLR oranı	3.45 (min-max: 1.44-14.30) ; ortalama NLR oranı: 5.57±1.11	1.90 (min-max: 1.09-5.30); ortalama NLR oranı: 2.38 ±0.21	**p<0.0001**

Tartışma

Çalışmamızda NLR nin, kolon kanserlerinde peritoneal karsinomatosis olması durumunda anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. NLR>2,60 olaması bizim çalışmamız için peritoneal kanser varlığı için risk faktörüdür. Sonuçlarımız, kolon kanseri için cerrahi planlanırken, sistemik inflamatuar durumun sitoredüktif cerrahiye hazırlıklı olarak dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Evre 4 M1c kolon kanserlerinde sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (CRS+HİPEK) ile 5 yıllık sürvi oranları 51 % e çıkmaktadır(3). Bu hasta grubunda yapılacak operasyon önceden planlanmalı ve tercihan HİPEK eklenebilmektedir. NLR için cutoff değerini 2,60 olarak bulduk.

Kim ve ark yaptıkları çalışmada prognoz ve survival için cut off değerini 3 olarak bulmuşlardır (4). Tanaka ve ark ise mide kanserlerinde NRL değerinin 2.5 üzerinde olmasının evre 4 hastalarda kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Düşük NRL değerine sahip evre 4 gastrik kanserli hastaların cerrahiden fayda görebileceğini belirtmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda olduğu gibi peritoneal metastazı göstermek açısından

kolon tümörleri için cutoff değerinin 2,60 üzerinde olmasının CRS + HİPEK hazırlıklı ameliyat planlanması açısından yaralı olacağını düşünüyoruz

SONUÇ

Peritoneal metastazları göstermede görüntüleme yönetemlerinin yetersiz kalabildiği kolon kanserlerinde bu basit biyokimyasal oranı kullanarak fikir sahibi olabiliriz

2,60 cut off değerinin üzerinde olan hastalarda CRS + HİPEK yapılabileceği akılda tutulmalı ve cerrahi plan buna göre yapılmalıdır

Kaynaklar

1. Absenger G, Szkandera J, Stotz M, Postlmayr U, Pichler M, Ress AL, Schaberl-Moser R, Loibner H, Samonigg H, Gerger A. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage II and III colon cancer. Anticancer Res. 2013 Oct;33(10):4591-4. PMID: 24123035.

2. Eto S, Kawahara H, Matsumoto T, Hirabayashi T, Omura N, Yanaga K. Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Predictor of Bowel Obstruction Due to Colorectal Cancer Growth. Anticancer Res. 2019 Jun;39(6):3185-3189. doi: 10.21873/anticanres.13456. PMID: 31177165.

3. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):681-5. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7160. Epub 2008 Dec 22. PMID: 19103728.

4. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K, Kim SE, Moon W, Park MI, Park SJ. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2017 Jan 21;23(3):505-515. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.505. PMID: 28210087; PMCID: PMC5291856.

5. Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Differential impact of the neutrophil-lymphocyte ratio on the survival of patients with stage IV gastric cancer. Dig Surg. 2014;31(4-5):327-33. doi: 10.1159/000369278. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25471697

Presentation ID / Sunum No= 232

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Cerrahi Tekniğin Adolesan İdiopatik Skolyoz Üzerindeki Rolü

Exp. Dr. Cüneyt Kavak

Özel Anamed Hastanesi, Ortopedi Bölümü, Anamur/Mersin

Özet

Bu çalışmada adolesan idiyopatik skolyoz (AİS) tanısı alan, cerrahi tedavi uygulanan, en az 1.5 yıl takip edilen ve üçüncü kuşak enstrümantasyon sistemi uygulanan 63 olgu retrospektif olarak incelenerek anterior ve posterior yaklaşımlar karşılaştırıldı. Hastaların cerrahi tedavisinde hem anterior hem de posterior enstrümantasyona izin veren üçüncü nesil (Receiver, CD) enstrümantasyon sistemleri kullanıldı. Her iki müdahalede de uygun üst ve alt enstrümantasyon seviyeleri seçildiğinde koronal düzlemde ve denge parametrelerinde tatmin edici bir iyileşme sağlanmış ve böylece fizyolojik sagital eğimler korunmuştur. Ancak koronal ve transvers düzlemlerde denge parametrelerinde daha belirgin iyileşme, daha az segment kaynaşması, daha düşük dekompansasyon riski, düşük nörolojik hasar riski ve zayıf hastalarda deri altında implant çıkıntısı riskinin olmaması anterior müdahaleyi daha avantajlı hale getirdi. Apikal vertebra rotasyonunda ASF uygulanan hastalardan tip I eğriliği olanlarda %50, tip V eğriliği olanlarda %60 iyileşme sağlandı. Ancak PSF yapılan hastalarda tip I eğriliği olanlarda %35, tip V eğriliği olanlarda %33 oranında iyileşme sağlandı. ASF grubunda AVT' da %75 oranında düzelme sağlanırken, PSF grubunda % 57 düzelme elde edilmiştir. Major eğriliğin Cobb açısı ASF yapılan olgularda korreksiyon oranı %66, PSF yapılan olgularda korreksiyon oranı % 57 olarak bulundu. Ayrıca ASF da füzyona uğratılan segment sayısı ortalama 7.4 PSF' da füzyona uğratılan segment sayısı 7.1 olarak bulundu. İki grup arasındaki anlamlı farklar gözlemlendiğinden, AVR, AVT, füzyona uğratılan segment sayısı ve Cobb açısı verilerinde anterior müdahalelerin daha üstün olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anterior spinal füzyon ve enstrümantasyon, cerrahi tedavi, idiopatik skolyoz

Giriş

Yunanca'dan türetilmiş olan skolyoz terimi, eğri yani çarpık anlamına gelmektedir. Omurganın yana eğriliklerini belirtmede kullanılmıştır. Bu omurga deformitesini ilk defa tanımlayan Hipokrat'tır. Kifoz, lordoz ve skolyoz kelimelerini ilk olarak Galen (MS 131-201) tarafından ortaya atılmıştır. Gövdenin atellerle sarılması suretiyle deformitenin düzeltilmesi Paul Aegina (625-690) bir tedavi yöntemi olarak uygulamıştır.Ambroise Pare, 16. yüzyılın başlarında (1510-1590) skolyozun nedenlerini araştırırken, postural nedenlerin skolyoza yol açabileceğini ifade etmiştir. Ayrıca omurilik basısına bağlı paraplejiyi ve konjenital skolyozu tarif ederek deformitenin düzeltilmesi için çelik korseler yaptırmıştır. 1741' de Andre kötü duruşun skolyoza yol açabileceğini ifade ederek, oturma alışkanlıklarının önemine dikkat çekti. Ayrıca skolyoz için bir takım egzersizler ile beraber korse kullanımı için öneride bulunmuştur. Levacher 1764'de yapılan traksiyonu geliştirmiş ve Guerin 1839'da skolyozun düzeltilmesine yönelik ilk cerrahi tedavi tekniği olan myotomiyi ortaya atmıştır.

Skolyozun başarılı cerrahi tedavisi Hibbs ile başlamış olup, Cobb ve Risser'in çalışmalarıyla da cerrahi tedavisi 1940 yılında giderek belli bir temel üzerine oturtulmuştur. Deformitenin radyolojik ölçüm metodu

Cobb tarafından tarif edilmiştir. Risser deformiteyi alçıyla mümkün olduğu kadar düzeltildikten sonra füzyon uygulamıştır (1-3)

Harrington'un implantını geliştirmesiyle skolyoz cerrahisinde devrim niteliğinde bir gelişme oluşturmuştur. Harrington 1960 yılında vertebra cerrahisine çok yönlü bir boyut kazandıran distraksiyon kompresyon çubuklarını geliştirmiş ve bu yöntem ile ilgili ilk sonuçlarını 1962 yılında yayınlamıştır (1-4).

Skolyozun cerrahi tedavisindeki büyük aşamalar, skolyoz araştırma derneğinin 1966 yılında kurulması sonucu skolyoza getirilen standardizasyon ile katedilmiştir. Deformitenin idiyopatik skolyozda üç boyutlu olduğunun anlaşılması üzerine araştırmacıları tedavide üç boyutlu düzeltmeyi sağlayacak sistemleri geliştirmeye yönlendirmiştir(1,5-8). 1990' lı yıllardan bu yana çift ve tek çubuklu çubuklu üçüncü kuşak anterior enstrümantasyon sistemleri kullanılmaya başlanmasıyla ve bu sistemlerinin geliştirilmesiyle AIS cerrahi tedavisinde anterior enstrümantasyon, posterior enstrümantasyona iyi bir alternatif olmuştur(9). Üç boyutlu düzeltmeye imkan tanıyan bu enstrümantasyon sistemlerinin geliştirilmesiyle üç boyutlu değerlere uygulanabilen yeni sınıflama sistemi ihtiyacını doğurmuş ve bu ihtiyaç Lenke ve arkadaşları tarafından geliştirilerek giderilmiştir(1,10,11).

Bu çalışmada amaç, klininiğimizde cerrahi olarak tedavi edilen üçüncü kuşak enstrümantasyon sistemi kullanılan AIS vakalarını, Lenke klasifikasyon sistemine göre sınıflandırıp, sonuçlarını değerlendirmek ve anterior girişim ile posterior girişimi karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

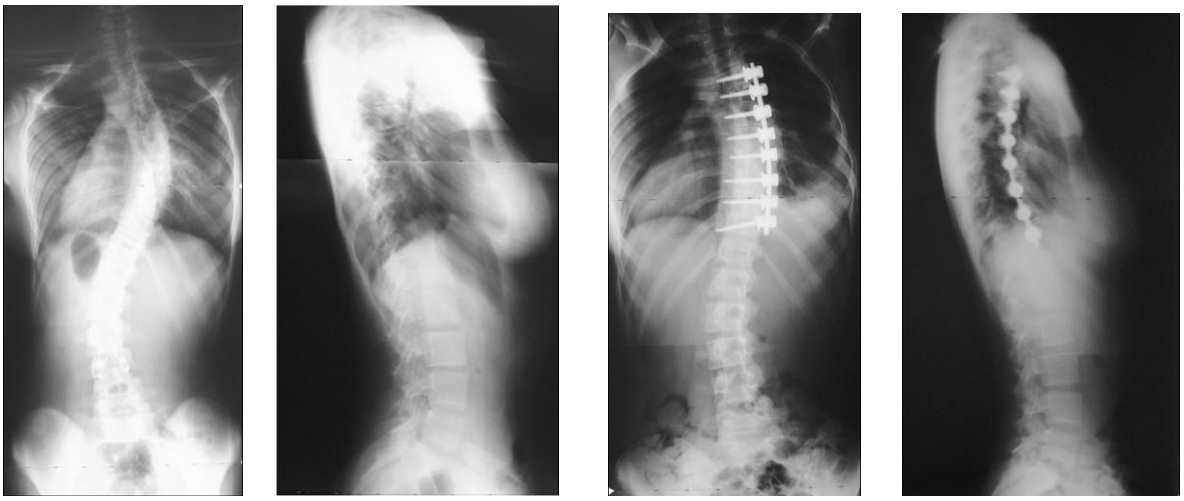
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında, 1989-.2003 tarihleri arasında adölesan idiopatik skolyoz teşhisi konarak cerrahi olarak tedavi edilen, en az 1.5 yıl takip edilen, üçüncü kuşak stabılızasyon sistemi uygulanan ve yeterli veriye sahip 63 olgu restrospektif olarak incelendi. Gereci oluşturan AIS vakalarının 51'i kız, 12'si erkektir. ortalama yaşı 14.1 olan olgular, 18 ay ile 177 ay arasında ortalama 54 ay takip edilmiştir.

Lenke Tip 1 eğriliği olan, 20 hasta anterior, diğer 20 hasta posterior, Lenke Tip II eğriliği olan 2 hastaya posterior, Lenke Tip V eğriliği olan, 15 hastanın 11 ine anterior diğer 4 üne posterior ve Lenke Tip VI eğriliği olan 4 hasta da posterior spinal füzyon yöntemiyle tedavi edilmiştir.

Major eğriliğin preop ortalama Cobb açısı ASF yapılan olgularda 55.2^{o}, postop 14.2^{o}, son kontrolde ise 18.7^{o} bulundu. Anterıor gırışım ıle enstrümante edilen alanda Cobb acısında duzelme oranı ortalaması %73 idi. Son kontrolde bu oran %66 olarak bulundu. Posterior girişim yapılan olgularda major eğriliğin preop ortalama Cobb açısı 60.6^{o}, postop 21.8^{o}, son kontolde 25.6^{o} olarak bulundu. Enstrümante edilen alanda düzelme oranı ortalaması %65, son kontrolde %57 olarak bulundu. Cobb açısındaki değişimde iki grup arasında anlamlı farlılık gözlendi ($p<0.05$ student t testi)(Tablo 4)

Ameliyat öncesi değerlendirmede ve füzyona uğratılacak segment sayısının tayininde standart ayakta AP, lateral, yatarak traksiyonda AP, sağa ve sola eğilme grafileri kullanılmış, bütün hastalara ortorontgenogram çekilmiştir. Ameliyat sonrası ve son kontrolde ayakta AP ve lateral ortorontgenografiler çekilmiştir. Radyolojik değerlendirmede sınıflandırma yöntemi olarak Lenke klasifikasyon sistemi kullanıldı. Cobb yöntemiyle; lomber lordoz açısı (L1-5 arasında), skolyoz açısı, torakal kifoz açısı (T4-12 arasında) ölçüldü. Proksimal torasik bölgedeki kifozun araştırılması için T2-5 arasındaki açı, torakolomber geçiş bölgesinde lokalize kifozun araştırılması için T10-L2 arasındaki açı, ölçüldü. 20°'den büyük kifoz açısına sahip eğrilikler yapısal kabul edilmiş ve füzyona dahil edilmiştir.

Apikal vertebra rotasyonu (AVR), Nash-Moe kriterlerine göre belirlendi. Apikal vertebra translasyonu (AVT); apikal vertebra ortasının midsakral çizgiye olan uzaklığı olarak değerlendirildi. Denge ölçümü için CSVL ile C7 ortası arasındaki mesafe, gövde deviasyonu, pelvik tilt ölçüldü. Lenke klasifikasyon sistemi kriterleri kullanılarak olguların grafileri incelendi. Yapısal olan ve yapısal olmayan eğrilikler, uygulanan cerrahi yöntem ve muhtemel füzyon seviyeleri belirlendi. Tip I ve tip V eğriliğe sahip olan hastalara anterior veya posterior spinal füzyon, tip II, III, IV, VI eğriliye sahip olan hastalara posterior spinal füzyon yapılmıştır.



Şekil-1. a-d. 15 yaşında kız hastada ameliyat öncesi 55°'lik torakal eğrilikte selektif anterior enstrümantasyon uygulaması ile 30°'ye (%45) düzelme sağlandı. Hipokifotik olguda ameliyat sonrası fizyolojik sagital konturların sağlandığı görülmekte(12)

Cerrahi teknik

Bütün olgularda operasyondan yarım saat önce ve postop 48 saat süreyle proflaktik antibiotik olarak birinci kuşak sefalasporin kullanılmış.

Anterior spinal füzyon

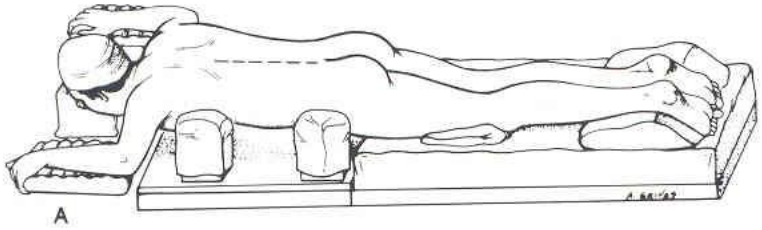
Vakaların tümü lateral dekubitus pozisyonunda konveks taraf üstte kalacak şekilde ameliyat masasına yatırılmış, torakal, torakoabdominal veya retroabdominal olarak girilmiş, torakal eğriliklerde gerektiğinde aynı cilt insizyonundan ikinci torakotomi yapılmış, üst lomber enstrümantasyon gereken durumlarda diyafragma kası periferde 2 cm bırakılarak kesilip retroperitonal olarak çalışılmıştır. Segmenter damarlar eksplore edilip koterize edildi. Diskler ve end plate üzerindeki kıkırdak tabakası özenle temizlendikten sonra üçüncü kuşak vidalar staple kullanılarak bikortikal olarak yerleştirildi. Sagital kontur verilmiş olan çubuk vidalar fikse edildikten sonra da translasyon manevrası kullanılarak, apikal vetebra proksimalindeki ve distalindeki vidalar apikal vertebraya doğru komprese edilerek korreksiyon yapılmıştır. Bütün olgularda tek rijit rod kullanılmıştır. Spinal kord monitörizasyonu yapılmamış bütün olgulara postop torakolumbosakral ortez altı ay süre ile kullandırılmıştır(1).

Posterior spinal füzyon

Hastaların bütünü batına hiçbir bası gelmeyecek şekilde pron pozisyonunda (Şekil 2) ameliyat masasına yatırılmıştır. İnsizyon spinöz proçesler üzerinden yapıldıktan sonra diseksiyon subperiostal olarak transvers çıkıntılara kadar sürdürülmüştür. Faset eklem kapsülü interspinöz, supraspinöz ligamanlar kesilerek hiçbir yumuşak doku bırakılmamıştır. Olgularda kullanılan posterior enstrümantasyon sistemleri, bir çift rod bunları bağlayan transvers bağlayıcılar ile sistemin omurgaya fiksasyonunu sağlayan vida ve çengellerden oluşmaktadır. Vida hook kombinasyonu ile cerrahi girişim yapılmıştır.

Füze edilecek üst ve alt end vertebralar apikal vertebra intermediyer vertebralardan oluşan stratejik vertebralar belirlenmiştir. Eğriliğin en kaudalinde stabil vertebra enstrumante edilmiş (LIV); eğriliğin en kranialinde enstrümantasyon nötral vertebrada sonlandırılmıştır (UIV). Stratejik vertebralar belirlendikten sonra enstrümantasyona konveks taraftan başlanmış, pediküler vida konabilecek seviyelerde özellikle apikal bölgeye pediküler vida yerleştirilmiştir.

Eğriliğin düzeltilmesi konveks taraftan kompresyon, apikal bölgeden derotasyon, konkav taraftan distraksiyon kuvvetlerinin kombinasyonu ile sağlanmıştır. Düzeltme sırasında roda gereken eğim verilerek normal sagital fizyolojik eğrilikler korunmuş, iki rod transvers bağlayıcılar yardımıyla birbirine bağlanarak sistemin stabilitesi artırılmıştır(1).



Şekil 2. Posterior girişimde hasta pozisyonu (1)

Sonuçlar

Gereci oluşturan vakalarının ortalama takip süresi 54 ay (dağılım 18–177 ay) olarak belirlenmiştir Her iki gruptaki hastaların ameliyat öncesi, sonrası ve takiplerinde değerlendirilen parametreler, Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olguların eğrilik tipine, lomber omurga niteleyiciye, torasik sagital niteleyiciye göre dağılımı

Eğrilik Tipi	Vaka Sayısı		Lomber Omurga Niteleyici			Torasik Sagital Niteleyici		
	Adet	Oran	A	B	C	-	N	+
Tip l	40	%63	17	18	5	14	12	14
Tip ll	2	% 3,1	-	2	-	-	-	2
Tip lll	2	%3,1	-	1	1	-	-	2
Tip lV	-	-	-	-	-	-	-	-
Tip V	15	%23	-	-	15	-	11	4
Tip Vl	4	%6,3	-	-	4	2	1	1

Anterior spinal füzyonda Cobb açısına dahil olan bütün segmentler füzyona uğratılırken, posterior spinal füzyonda füzyon Kaudal'de stabil vertebrada, kranialde ise nötral vertebrada sonlandırılmış. Eğrilik tipine göre uygulanan cerrahi yöntem Tablo 2'de özetlenmiştir.

Table 2. Uygulanan cerrahi yöntem

Eğrilik Tipi	Vakaların Sayısı	ASF	PSF
Tip l	40	20	20
Tip ll	2	-	2
Tip lll	2	-	2
Tip lV	-	-	-
Tip V	15	11	4
Tip Vl	4	-	4

Harms skolyozis gurubu tarafından bütün eğrilik türlerini kapsayan, iki üç boyutlu değerlere uygulanabilen, tedaviye temel oluşturacak, eğrilik türlerini radyografik kriterlere göre ayıran, güvenilir, kolay anlaşılır, kullanışlı yeni bir sınıflama yöntemi olan Lenke sınıflama yöntemi geliştirilmiştir (10-14)

Sınıflandırma AP, yan, traksiyon ve eğilme grafilerinin incelenmesiyle başlar. Spinal kolon üç bölgeye ayrılır;

1) Proksimal torasik (PT): Apeks genelde T3 düzeyindedir (T1-T5)

2) Main Torasik (MT): Apeks genelde T8-9 düzeyindedir. (T2-T12)

3) Torakolomber/lomber(TL/L): Tepe noktası T12-L1 / L1-L4 disklerini kapsar

Eğriliğin tipi

Öncelikle yapısal olan ve yapısal olmayan eğrilikler tespit edilir.

PT: Eğilme grafisinde Cobb açısı 25 derecenin üzerinde

T2-5 kifoz +20 dereceden büyük

MT: Eğilme grafisinde Cobb açısı 25 derecenin üzerinde

TL/L: Eğilme grafisinde Cobb açısı 25 derecenin üzerinde

T10-L2 kifoz +20 dereceden büyük olan ve apikal lomber rotasyonu Nash Moe grade I üzerinde olan eğrilikler yapısal olarak kabul edilmiştir. En geniş Cobb açısına sahip, yapısal olan eğrilik major eğrilik olarak dikkate alınarak altı eğrilik tipi tanımlanmıştır (Tablo 3).Bu sınıflandırma sistemi tedavi temelli bir sınıflandırma sistemidir. Yapısal olmayan bölgelere enstrümantasyon gerekmezken yapısal deformitesi olan bölgelere enstrümantasyon ve füzyon gereklidir(1,10-14)

Tablo 3. Tip I, II, III, IV, V, VI eğrilikler, proksimal torasik (PT), ana torasik (MT), torakolomber/lomber (TL/L), bölgesel yapısal özelliklerle tanımlanmıştır (Yapısal olmayan (NS), yapısal (S)

Eğrilik Tipi	PT	MT	TL/L	Tanım
1	NS	S (Major)	NS	Ana Torasik (MT)
2	S	S (Major)	NS	Çift Torasik (DT)
3	NS	S (Major)	S	Çift Majör (DM)
4	S	S (Major)	S	Üçlü majör (TM)
5	NS	NS	S(Major)	Torakolomber/lomber(TL/L)
6	NS	S	S(Major)	Torakolomber/lomber-MT(TL/L- MT)

Lenke tip I eğriliğe sahip 40 olgunun 20'sine ASF diğer 20'sine de PSF yapılmıştır. Olguların yaşına (p=0,6), cinsiyetine (p=0,9), majör eğriliğin preop Cobb açısına (p=0,08) ve fleksibilite derecesine göre (p>0,05) dağılımı her iki grupta benzerdi. Risser belirtisi açısından olguların dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p=0.001 Mann Whitney U testi). İki gurubu kıyaslamak için student t testi kullanılmıştır.

1. gruptaki olguların yaş ortalaması 14.4, ikinci gruptakilerin ise yaş ortalaması 15.4 idi. 1.grupta Risser ortalaması 2.3, ikinci gruptaki Risser ortalaması 3.6 olarak tespit edildi.

Her iki gruptaki postop, preop, son kontrol ve eğrilik derecesi ortalamaları Tablo 4' de verilmiştir. Sadece stratejik vertebraların enstrümantasyonu yapılmış olup, torakal bölgede bütün vertebralar enstrümantasyona dahil edilmemiştir. Lomber bölgede ise genellikle eğriliğe katılan bütün vertebralar enstrümante edilmiştir.

Bütün olgulara Wake-up testi uygulanmış, postop 2. gün mobilize edilmiş ve altı ay süreyle TLSO kullandırılmıştır.

Tablo 4. Cerrahi yönteme göre ortalama Cobb açısı değerleri

Yöntemler					P değeri (Significant)
ASF			PSF		
Olgu sayısı	20		20		
Alınan Ölçümler	Ortalama Cobb	Standart Sapma	Ortalama Cobb	Standart Sapma	
Preop	55,2	9,3	60,6	9,8	0,081 (p>0,05)
Postop	14,2 a	8	21,8 b	8,9	0,007 (P<0,05)
Son Kontrol	18,7	9,8	25,6	8,5	0,02 P<0,05)

Preop değere göre postop ASF yapılan olgularda kifoz açısında 4.6^{o} artış, PSF yapılan olgularda 8.9^{o} azalma tespit edildi. Son kontrolde postop değere göre torakal kifoz açısında ASF'da 1.6^{o} artış, PSF'da 2.3^{o} artış bulunmuştur. İki grup arasında istatiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Cerrahi yönteme torakal kifozdaki açı değişimleri

Yöntemler					P değeri (Significant)
ASF			PSF		
Olgu sayısı	20		20		
Alınan Ölçümler	Torasik Kifoz (T4-12)	Standart Sapma	Torasik kifoz(T4-12)	Standart Sapma	
Preop	28,1	20,7	38,9	4,07	0,088 (p>0,05)
Postop	32,7	1,39	30,7	3,06	0,3 (P>0,05)
Son Kontrol	34,3	2,31	32,3	2,88	0,5 (P>0,05)
Değişim postop-preop	4,6	-	8,9	-	-
Değişim postop-son kontrol	1,6	-	2,3	-	-

Tartışma ve Sonuçlar

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen idiopatik skolyoz, kompleks üç boyutlu bir deformitedir. Etiyolojisi hakkında birçok hipotez ortaya konulmasına karşın, herediter faktörlerin öne çıktığı multifaktöriyel nedenlerden oluştuğu üzerinde görüş birliği vardır.(1-3, 15,16)

Adölesan idiyopatik skolyoz(AIS)' un radyolojik değerlendirmesinde sınıflama skolyoz cerrahları arasında ortak bir dil oluşturması, benzer eğrilik patenlerinde farklı tedavilerin karşılaştırılmasına olanak tanımıştır. Torasik eğrilik paternerini inceleyen Moe, füzyon seviyelerinin seçiminde vertebra rotasyonunun kullanımını ileri sürmüştür. Eğriliklerin esnekliğini inceleyerek hareketli ve esnek lomber eğrilikleri bırakarak sadece yapısal torakal eğriliğe füzyon uygulamış ve yaygın uzun seviyeli füzyondan kaçınmıştı.

1980'li yılların başlarından bu yana AIS 'un temel sınıflandırma yöntemi olarak King Moe klasifikasyon sistemi kullanılmıştır. Ancak King sınıflandırma sisteminin King tip 2 ve 3 eğriliklerini ayırt etmesindeki güçlük, tüm eğrilik tipleri için ayrıntılı olmaması, güvenilirliğinin düsük olması, bütün eğrilik tiplerini kapsamamasi önemli eksikliğidir (10,11,17,18). Şekil bozukluğunun 3 boyutlu oldugunun anlaşılması üzerine Lenke ve arkadaşları tarafından cerrahiye temel olusturan 2 ile 3 boyutlu degerlere uygulanabilen güvenilir yeni bir sınıflama yontemi olan Lenke klasifikasyon sistemi gelistirilmiştir (10,11,13,14) Bu sistem tedavi temelli bir sınıflama sistemidir. Olgularımızda egriligin sınıflandırılması, King sınıflamasina göre daha guvenilir ve daha ayrıntılı olması nedeniyle Lenke sınıflama sistemi kullanıldı.

Cerrahiye karar vermede egriliğin büyüklügü ile beraber rotasyonu, eğriligin dengesi, kostal kamburluğgun miktarı, sagital konturdeki egimler dikkate alınmalıdır. Cobb açısı 45° üzerinde olan eğrılıklerde, denge problemi olan, konservatif tedaviyle kontrol edilemeyen progresyon gösteren, ciddi sırt ve bel agrısı olan egriliklerde, deformitenin hastanın üzerinde belirgin pulmoner ve psikolojik etkisinin bulundugu durumlar genel olarak kabul edilmiş cerrahi tedavi endikasyonlarıdır (19,20).

Cerrahide amaclanan solid fuzyon saglayarak progresyonu engellemek mümkün oldugunca her üç planda deformiteyi duzeltmek, simetrik bir gövde ve dengeli bir vertebral kolon oluşturmaktır(16, 19,20). Bütün bunları yaparken mümkun oldugunca fazla hareketli segment bırakılmalıdır.İdeal bir enstrümantasyon sistemi, güvenilir, postop eksternal tespite ihtiyaç bırakmayan, üç düzlemde de düzeltmeye olanak saglayan, fizyolojik spinal egimleri koruyan, güçlü implant yetersizliği, komplikasyon oranı düşük, yeni bozulmalara yol açmayan, kolay uygulanabilir ve maliyeti düşük bir sistem olmalıdır. Bulunan enstrümantasyon sistemleri içinde bu özelliklerin bir çoğuna sahip olan ücüncü kuşak enstrumantasyon sistemleri(9) avantajları yanında implant maliyetinin yüksek olması, norolojik komplikasyon oranının Harrington sistemine göre daha yüksek olması, uygulamanın deneyim gerektirmesi, güçlü bir implant olduğu için over korreksiyona yol açabilmesi önemli dezavantajlarıdır (21-23).

Fuzyon sahasının secimi üzerinde halen yogun tartışmalar sürmektedir. Ancak Lenke ve arkadaşları tarafından geliştirilen yeni sınıflama sistemi fuzyon seviyesinin tespitinde yönlendirici olmuştur. Fuzyon sahasının belirlenmesinde sagital, koronal ve transvers plandaki şekil bozukluklarını göz önünde bulundurarak eğriligin yapısal olma kriterlerini tanımlamış ve yapısal olan eğriligin füzyona ugratılması gerektigini savunmuş ve bunu birçok klinik çalışmayla da desteklemişler. Lenke anterior girisimde yapısal olan eğriligin Cobb açısına dahil olan bütün segmentlerin fuzyona uğratılması gerektigini, posterior girisimde ise fuzyonun distalde stabil vertebrada sonlandırılması gerektigini ifade etmiştir. Proksimal torasik ya da torokalomber bölgede (T2-5, T10-L2) 20° üzeri kifoz varlığında, fuzyon sahasını bu segmentleri kapsayacak şekilde uzatmıştır (10,11,13,14).

Kliniğimizde cerrahi olarak tedavi edilmiş ve Lenke'nin tarif ettiği selektif füzyon kriterlerine uyan vakalar çalışma kapsamına alınmıştır. AIS'in cerrahi tedavisi anterior, posterior ya da kombine girişimle yapılabilir. Eğer eğrilik rijit ise hem anterior hem posterior girişim yapmak gerekebilir. Bütün eğrilik tipleri posterior spinal füzyonla tedavi edilebilirken Lenke tipI ve V eğriliklerde anterior girişim seçeneği de mevcuttur (10,11).

1970 ile 1980'li yılların başında Harrington ve Harri-Luque yöntemlerinin kullanıma girmesiyle adölesan idiopatik skolyozun cerrahi tedavisinde her ne kadar tercih edilen yöntemler olsa da yöntemlerinin torasik hipokifozu gidereememesi, torakolomber bölgede kifoz gelişimi, fazla sayıda füze lomber vertebranın altında uzun takiplerde bel ağrısının ortaya çıkması iskelet olgunluğunu tamamlamamış hastalarda krankshaft fenomeni gelişme riski ve ameliyat sonrası alçı veya breys kullanma zorluğu gibi dezavantajları vardır (26,27)

Bu dezavantajları ortadan kaldırmak için ilk olarak 1969'da Dwyer tarafından(24,25) daha sonra da 1976'da Dwyer yönteminin modifikasyonu olarak Zielke ve arkadaşlar(28) tarafından anteriordan düzeltme ve stabilizasyon yöntemleri bildirmişlerdir. Bu şekilde disklerin çıkartılması ve segmenter stabilizasyon ile daha iyi düzeltme kazanıldı(27,28)

Gerek birinci kuşak gerekse ikinci ve üçünü kuşak anterior enstrümantasyon kullanılan serilerde implant yetersizliği psödoartroz ve korreksiyon kaybı olayları kabul edilmeyecek kadar yüksek tespit edildiğinden ve

de üçüncü kuşak posterior enstrümantasyonların yüksek korreksiyon gibi sorunlardan dolayı, spinal cerrahları yeni anterior implantların geliştirilmesi ve kullanılması arayışlarına yöneltmiştir.

ASF yapılan olgularımızdan Lenke tip I eğime sahip olanlarda koronal planda %73, Lenke tip V eğime sahip olanlarda %70'lik korreksiyon ortalaması elde edilmiş olup literatür bilgisiyle uyumludur. PSF yapılan olgularımızdan Tip I eğime sahip olanlarda %65, tip 5 eğriliğe sahip olanlarda %64 korreksiyon ortalaması elde edilmiş olup literatür ile uyumludur (26, 29,30)

Olgularımızda lomber seviyede tüm vertebral aralıklarda yapısal olmayan kortikal ve yapısal olan kortikospongöz greft karışımıyla greftleme yapılarak disk yüksekliğini ve böylece lomber lordozu korumaya ve restore etmeye dikkat edilmiştir. Torakal bölgede ise kifozu önlemek ve normal torasik kifozu oluşturmak için kaburga greftleri ile yapısal olmayan greft karışımı kullanılmış, PSF'da roda gereken eğim verilerek normal sagital eğim sağlanmaya çalışılmıştır. Preop değere göre postop ASF yapılan olgularda kifoz açısında 4,6^{o} artış, PSF yapılan olgularda 8,9^{o} azalma tespit edildi. Son kontrolde postop değere göre torakal kifoz açısında ASF'da 1,6^{o} artış, PSF'da 2,3^{o} artış bulundu. İki grup arasında istatiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05). (24)

Lenke tip V eğriliğe sahip olgularımızdan anterior spinal füzyon yapılan olgularda lomber lordoz açısında 5° kayıp, posterior spinal füzyon yapılan olgularda 1° artış gözlendi (30)

Sonuç olarak literatüre bakıldığında anterior enstrümantasyon sistemlerinde rotasyon korreksiyonundaki başarının oldukça yüksek olduğu görülmektedir(29,31).

Apikal vertebra rotasyonunda ASF yapılan olgularımızdan tip l eğriliğe sahip olanlarda %50, tip V eğriliğe sahip olanlarda %60, PSF yapılan olgulardan tip 1 eğriliğe sahip olanlarda %35, tip V eğriliğe sahip olanlarda % 33 iyileşme sağlanmış olup iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Vertebra rotasyonunu düzeltmede anterior girişimler daha üstün olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın denge parametrelerine bakıldığında Lenke tipI eğrilige sahip olgularda C7-CSVL mesafesi 8 olguda 2cm üzerinde tespit edildi. Son kontrolde denge bozukluğu 3 olguda görüldü. Bu %62' lik düzelmeye denk gelmektedir. ASF ile PSF grubu arasında istatiksel anlamlı fark yoktu. AVT ve gövde deviasyonunda ASF yapılan grupta daha başarılı denge korreksiyonu ve dengeli eğriliklerin korunduğu saptandı.(32)

ASF yapılan olgularımızın tümünde tek rijit rod kullandık. İmplant yetersizliğine hiçbir olguda rastlanmadı. Sadece bir olguda T4 teki vidanın sıyrıldığı görüldü. Hiçbir olguda psödoartroz görülmedi. En az 1,5 yıllık takip sonunda 8°' nin üzerinde koronal ve sagital plan korreksiyon kaybına rastlamadık(62,82). Düzeltme kaybı ve implant yetersizliği oranlarının düşük çıkmasının; etkin diskektomi end-plate' lerin temizlenmesi ve etkin greftleme ile sağlandığını düşünüyoruz.

ASF yapılan tip I ve tip V eğriliğe sahip iki olguda junksionel kifoz gelişti (%3,1). PSF'da geçiş bölgesinde kifoza hiçbir olgumuzda rastlanmadı. Lowe ve ark. distal junktional kifoz oranın PSF'da ASF'dan iki kat yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Olgularımızda ASF'da kifoz gelişmesini preop yetersiz değerlendirmeden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Ortez kullanımı konusunda literatürde görüş birliği yoktur. Lenke postop eksternal tespit kullanmazken olgularımızda postop altı ay süreyle rutin olarak TLSO kullandık. Selektif füzyon için Lenke'nin yapısal kriterleri göz önünde bulundurularak eğilme grafilerinde Cobb açısı 25 derecenin altında olan eğrilikler yapısal olarak kabul edilmemiş ve bu eğrilikler füzyona dahil edilmemiştir. Hiçbir olgumuzda sekonder eğrilikde dekompansasyon gelişmedi. Lenke tip I eğriliklerde lomber minör eğriliğin kendiliğinden düzelme ortalaması ASF'de %52, PSF'de %51 olarak tespit edildi. Her iki grupta sonuçlar benzerdi.

Olgularımızdan tip V eğriliğe sahip anterior spinal füzyon yapılan olgularda kompansatuar minör torakal eğriliğin spontan korreksiyon oranı %51 olarak bulunmuştur. PSF yapılan olguların hiçbirinde minör eğrilik mevcut değildi(91,92). Anterior cerrahide kompresyon kuvvetleri ile çalışıldığından vertebra sisteminde uzama değil de kısalma olmaktadır. Bu nedenle ameliyat sonrası iyatrojenik nörolojik hasar yaratma şansı daha azdır. Serimizde nörolojik hasar ile karşılaşılmazken literatürde de bildirilmemiştir(26,29,31).

Füzyon seviyelerinin seçiminde Lenke' nin kriterlerini kullanarak füzyon yaptığımız olgularda Lenke tip 1 olgularda 2,7 segmentin, lenke tip V olgularda ortalama 2.3 seviyenin ASF'da füzyondan kurtarıldığı, ASF'da distalde ortalama 2 hareketli segment kalırken, PSF'da hareketli segment sayısı ortalama 1,3 olarak bulunmuştur. Lomber bölgede mümkün olduğunca fazla hareketli segment bırakmanın kısa vadede normal

vertebra hareketliliği, uzun vadede ise ortaya çıkabilecek dejeneratif bel ağrısı açısından önemli olduğu düşüncesindeyiz. Hiçbir olgumuzda revizyon gerektirecek bel ağrısı şikayeti olmamıştır(26,33).

PSF yapılan olgularımızdan birinde derin enfeksiyon (%2,3), iki olguda dekompansayon (%3,2) tespit edildi, hiçbir olguda tespit yetersizliği, nörolojik defisit izlenmedi. Harrington sisteminde nörolojik defisit %0,23 olarak bulunmuştur. Sublaminar tellerin kullanılmasıyla nörolojik komplikasyonlarda artış gözlenmiştir(34) CD enstrümantasyonunda nörolojik komplikasyon riski Harringtona göre 3 kat fazla bulunmuştur(21,22,23)

ASF yapılan olgularımızdan birinde yetersiz segment füzyonu sonrası dekompansasyon (%3,2), iki olgumuzda junksionel kifoz (%6,4), bir olgumuzda da proksimaldeki vidanın postop 5. ayda sıyrıldığı gözlendi (%3,2), eksternal tespit süresi füzyon gelişinceye kadar uzatıldı, denge problemi yaratacak korreksiyon kaybına rastlanmadı. Hiçbir olgumuzda nörolojik defisit ve enfeksiyona rastlanmadı. ASF' da olgularımızdan hiçbirinde perop majör komplikasyon gelişmedi. Literatürde anterior girişim yapılan olgularda %1 oranında majör komplikasyon bildirmiştir(34).

Anterior girişim yapılan olgularda diskektominin eğrilik düzeltmesini artırdığı ve düzeltmeyi korumada etkili olduğu bulundu. Koronal planda Lenke tip1 eğriliklerde ASF'da %73, PSF'da %66, tip V eğriliklerde ASF'da %70, PSF'da %64 düzelme sağlanmış ve bu düzeltme korunmuş. Selektif torasik füzyon yapılan olgularda lomber minör kurvatürde progresyon gözlenmedi. ASF'da minör eğrilikte spontan korreksiyon ortalaması %53, PSF'da %51 olarak bulundu. Minör eğriliğin spontan korreksiyon ortalaması her iki grupta da benzerdi. Sagital fizyolojik eğimlerin her iki teknikte de korunduğu, torakal bölgede anterior girişimin kifojenik posterior girişimin kifozu azalttığı, lomber bölgede ise anterior girişimin lomber lordozu azalttığı, posterior girişimin lomber lordozu arttırdığı, bu değişimlerin küçük olduğu ve her iki cerrahi girişimin de kabul edilebilir sagital profille sonuçlandığı tespit edildi.

Kaynaklar

1. Kavak C, Adölesan İdiopatik Skolyozun Cerrahi Tedavisinde Anterior ve Posterior Enstrümantasyon Sonuçlarının Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Adana- 2005

2. Herring JA. *Tachjian's Pediatrik Orthopeadics*. 4th Ed, New York: W.B. Saunders Company, 2002: 213-299.

3. Ogilvie JW. Historical Aspect of scoliosis. Winter RB, Bredford DS, Lonstein JH, Ogilvie JW. *MOE'S Textbook of Scoliosis and Other Spinal Deformities*. 3rd Ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995: 1-5

4. Moe JH, Kettlesson D. Idiopathic scoliosis: Analysis of curve paterns and pereliminary result of Milwaukee brace treatment in 169 patients. *J Bone Joint Surg,*, 1970; 52 A: 1509-33.

5. Harrington PR. Treatmant of scoliosis: Correction and internal fixation by spine ensturmentation. *J Bone Joint Surg,*,1962; 44 A: 591-610.

6. Luque ER. The anatomic basis and development of segmental spinal instrumentation. *Spine*, 1982; 7:256-259.

7. Cotrel Y, Dubousset J. Nouvello technique d'osteosynthese rachidienne semaentaire par voie posterieure. *Rev. Chir. Orthop,* 1984; 70: 489-494.

8. Turi M, Charles EJ, Richards BS. Anterior correction of idiopathic scoliosis using TSRH ınsturmentation. *Spine*, 1993; 18(4): 417-422.

9. Göğüş A, Akman Ş, Talu U, Şar C, Hamzaoğlu A. Adölesan idiyopatik skolyozun anterior ensturmentasyon ile tedavisi ve erken sonuçlar. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2001; 35: 196-207

10. Lenke LG, Edwards CC, Bridwell KH. The Lenke classification of adolescent idiopathic scoliosis: how it organizes curve Patterns as a template to perform selective Fusions of the Spine. *Spine*, 2003; 28(20): 199-207.

11. Lenke LG, Betz RR, Haher TR, Lapp MA. Multisurgeon assessment of surgicial decision-making in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*, 2001; 26(21): 2347-2353.

12 Gülşen M, Özkan C, Kavak C. Lenke tip I adölesan idiyopatik skolyozun tedavisinde anterior ve hibrid posterior enstrümantasyon yöntemlerinin karşılaştırılması, The Journal of Turkish Spinal

13. Lenke LG, Edwards CC, Bridwel KH. The lenke classification of adolescent idiopathic scoliosis: how it organizes curve patterns as a Template to perform selective Fusion of the spine. *Spine,* 2003; 28(20): 199-207.

14. Lenke LG. New classification system in AIS impact on surgery. *İnternational Congress on Spinal Surgery. METU, ANKARA/TURKEY,* 2002; 42.

Surgery, 2009; 20 (2): 9-22

15. Alıcı E. Omurga hastalıkları ve deformiteleri. T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Yayınları, 1991.

16. Weinstein SL. The Pediatric spine. New York, Raven baskı. 2000.

17. Ogon M, Giesinger K, Behensky H, Wimmer C. İnterobserver and İntraobserver reliability of Lenke's new scoliosis classification system. *Spine,* 2002; 8(27): 858-863.

18. Cummings RJ, Loveless EA, Camphell J, et al. İnterobserver reliablty and intraobserver reproducibility of the system of King et al for the classification of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am,* 1998; 80: 1107-1111.

19. Lonstein JE. Idiopathic Scoliosis. *MOE'S Textbook of Scoliosis and Other Spinal Deformities*. 3rd Ed, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1995; 219-256

20..Koustuik JP. Current concepts review operative treatment of idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg,,* 1990; 72A: 1108-1112.

21. Winter RB, Denis F, Lonstein JE, Garemella J. Techniques of surgery. Winter RB, Bredford DS, Lonstein JE, Ogilvie JW. *MOE'S Textbook of Scoliosis and Other Spinal Deformities*. 3rd Ed, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1995: 133-217.

22. Fitch RD, Turi M, Brovman BE. Comparison of Cotrel-Dubousset and Harrington rod instrumentations in idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop,* 1990; 10: 44-47.

23. Çeliker Ö, Tözüner MM, Benli T, Çıtak M. Skolyoz Cerrahisinde Cotrel-Dubousset Tekniği. II. Milli Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, 1990: 288-290.

24. Dwyer AF, Newton NC, Sherwood AA. An anterior approach to scoliosis. A preliminary report. *Clin Orthop,* 1969; 62: 192-202

25. Dwyer AF. Experience of anterior correction of scoliosis. *Clin Orthop,* 1973; 93: 191-214

26, Madj ME, Castro FP, Holt RT. Anterior fusion for idiopathic scoliosis. *Spine,* 2000; 25: 696-702.

27. Cochran T, Irstam L, Nachemson A. Long-term anatomic and functional changes in patients with adolescent idiopathic scoliosis treated by Harrington rod fusion. *Spine,* 1983; 8: 576-84.

28. Zielke K, Stunkat R, Beaujean F. Ventrale Derotations-Spondylodesis. *Arch Orthop Unfallchir,* 1976; 85: 257-77.

29. Turi M, Johnston CE, Richards BS. Anterior correction of idiopathic scoliosis using TSRH instrumentation. *Spine,* 1993; 18: 417-22.

30. Rhee JM, Bridwell KH, Won DS, Lenke LG, Chotigavanichaya C, HDS. Sagittal plane analysis of adolescent idiopathic scoliosis: the effect of anterior versus posterior instrumentation. *Spine,* 2002; 27(21): 2350-6

31. Kaneda K, Shono Y, Satoh S, Abumi K. New anterior instrumentation for the management of thoracolumbar and lumbar scoliosis. Application of the Kaneda two-rod system. *Spine,* 1996; 21: 1250-61.

32. Schlenzka D, Poussa M, Muschik M. Operative treatment of adolescent idiopathic thoracic scoliosis Harrington-DTT versus Coterl-Dubousset instrumenmtation. *Clin Orthop,* 1993; 297: 155-160

33. Betz RR, Harms J, Clements DH, Lenke LG, Lowe TG, Shufflebarger HL, et al. Comparison of anterior and posterior instrumentation for correction of adolescent thoracic idiopathic scoliosis. *Spine,* 1999; 24: 225-39.

34.Weis JC, Betz RR, Clements DH, Balsara RK. Prevalence of perioperative complications after anterior spin fusion for patients with idiopathic scoliosis. *J Spinal Disord,* 1997; 10(5): 371-5.

Presentation ID / Sunum No= 233

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1453-4524

Mastektomi Ameliyatlarında Ultrason Eşliğinde Yapılan Paravertebral Blok ile Mid-Point Transverse Process Pleura Bloğunun Analjezik Etkinliğinin Karşılaştırılması

Exp. Dr. Agah Abdullah Kahramanlar[1], Assoc. Prof. Dr. Mehmet Aksoy[2], Assoc. Prof. Dr. İlker İnce[2], Prof.Dr. Ayşenur Dostbil[2], Assoc. Prof. Dr. Erdem Karadeniz[2]

[1]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Erzurum Şehir Hastanesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği
[2]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği

Özet

Amaç:Bu çalışmanın amacı, meme cerrahisi planlanan hastalarda Paravertebral Blok(PVB) ile Mid-Point Transverse Process Pleura Bloğun (MTP) postoperative analjezi üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktı. Yöntem:Bu randomize, kontrollü, üçlü-kör çalışmaya elektif şartlarda meme kanseri nedeniyle tek taraflı basit mastektomi operasyonu planlanan, preanestezik değerlendirmede ASA risk sınıflaması I-III olan, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arası 64 olgu dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı: Grup 1 (n=32): PVB planlanan hastalar; Grup 2 (n=32): MTP blok planlanan hastalar.Tüm bloklar genel anestezi öncesinde ultrason eşliğinde, prosedüre uygun olarak, 20 ml % 0,25 bupivakain enjeksiyonu ile yapıldı. Tüm hastalarda sensoriyal blok seviyesi blok uygulamasından 30 dakika sonra bloke olan dermatom alanı ön ve arka olarak kaydedildi. Tüm hastalara standart genel anestezi verildi. Ameliyat sonunda tüm hastalara 1 gr parasetamol IV uygulandı. Ameliyet bitiminde tüm hastalara, yükleme dozu 50mcg, kilitli kalma zamanı 10 dk, bolus doz 25 mcg ve bazal infüzyon olmayacak şekilde 10 mcg/ml konsantrasyonda fentanil içeren hasta kontrollü bir analjezi cihazı (PCA) bağlandı. VAS skoru 4 ve üzeri olan hastalara 25 mg rescue meperidin yapıldı. Hastaların demografik verileri, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, postoperatif fentanil tüketimi, ve postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde istirahat ve hareket halindeki VAS skoru değerleri, blok uygulama süresi, anestezi süresi, cerrahi süre, rescue analjezi gerektiren hasta sayısı ve postoperatif bulantı ve kusma sıklığı kaydedildi. Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler,blok uygulama süresi, anestezi süresi, cerrahi süre, bloke olan ön ve arka dermatom alanı, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, postoperatif fentanil tüketimi, ve postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde istirahat ve hareket halindeki VAS skoru değerleri, rescue analjezi gerektiren hasta sayısı ve postoperatif bulantı ve kusma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Sonuç:Meme cerrahisi planlanan hastalarda PVB ile MTP blokpostoperative analjezi üzerine benzer etkinliğe sahiptir.Bu hastalarda her iki blok tipi postoperative analjezi sağlamak için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme Cerrahisi, Postoperatif Analjezi, Paravertebral Blok, Mid-Point Transverse Process Pleura Blok, Fentanil Tüketimi, Rescue Analjezi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser çeşididir. Türkiye'de kadınlarda görülen kanserlerinin %25-28'ini oluşturur. Bir kadında yaşamı boyunca meme kanseri gelişme riski; %10-12.8 aralığındadır. Meme

kanserleri 40–59 yaş arası kadınlarda kanser nedenli ölümlerin başında yer almaktadır. Bu hastalığı; yaş, aile hikâyesi, endojen ve ekzojen hormonal faktörler, obezite, diyet, alkol ve sigara kullanımı gibi faktörler etkilemektedir.

Mastektomi, meme koruyucu cerrahinin uygun olmadığı durumlarda meme kanseri tedavisinde başvurulan bir yöntemdir. Modifiye radikal mastektomi ise hastada koltuk altı lenf nodu tutulumu varlığında memenin tamamı ve koltukaltı lenf bezlerinin büyük bir bölümünün alınmasıdır (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi işlem ile başlayan ve doku iyileşmesi ile son bulan akut bir ağrı tipidir. Perioperatif ve postoperatif analjezi yöntemleriyle hastaların ağrı duyması önlenebilmesine rağmen, ağrı yönetiminde henüz fikir birliği yoktur. Genellikle ağrının tedavi edilmesinde multimodal bir yaklaşım benimsenmektedir. Postoperatif analjezi için çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen hasta memnuniyetini artırmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir (2). Özellikle perioperatif ve postoperatif ağrı tedavisinin multimodal yaklaşımında rejyonal analjezi yöntemleri artan bir şekilde önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle rejyonel teknikler ultrason eşliğinde uygulanmaya başlandıktan sonra daha güvenli ve başarılı hale gelmişlerdir (3). Torasik cerrahi, üst abdominal cerrahiler ve meme cerrahilerinde analjezi amacıyla torakal epidural gibi santral bloklar ve torakal paravertebral blok (TPVB), interkostal blok, serratus anterior plan bloğu ve erektör spina plan bloğu gibi gövde blokları sıklıkla kullanılmaktadır. Torakal veya lumbar PVB'lar intratorasik, abdominal veya pelvik girişimlerde anestezi ve/veya analjezi amaçlarıyla uygulanabilen son derece etkin ve güvenilir yöntemlerdir (4-8).

Meme cerrahilerinde en sık kullanılan anestezi yöntemi genel anestezidir. Son yıllarda TPVB hem estetik hemde mastektomi gibi meme cerrahi işlemlerinde anestezi ve analjezi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Meme cerrahilerinin majör diseksiyonlarına bağlı ameliyat sonrası ağrı gerçek bir zorluktur ve PVB meme cerrahilerinde analjezi yöntemleri içinde altın standart olarak kabuledilmektedir (9-15). Bununla birlikte TPVB'un enjeksiyon yeri ile ilgili uygulanması sırasındameydana gelebilecek komplikasyonları bulunmaktadır (9).

Paravertebral boşluk plevra ve merkezi nöroaksiyal sisteme oldukça yakındır (11). Bu yüzden olası komplikasyonlarından dolayı birçok klinisyen, bu blok tekniğini günlük uygulamalarında kullanmakta tereddüt etmektedir. PVB sırasında pnömotoraks gibi ciddi potansiyel komplikasyonların gelişebilme olasılığı vardır (16, 17).

Klinisyenler paravertebral bloğa alternatif olarak daha güvenli olan serratus plan bloğu veya pektoral sinir bloğu gibi bazı interfasyal blok teknikleri üzerinde araştırmalar yapılmıştır.(18)Woodworth ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yeni interfasyal blok tekniklerinin komplikasyon riskini azalttığını ve hem interkostal hem de brakiyal pleksus kaynaklı sinirleri bloke ederek daha iyi analjezi sağlayabildiğini rapor etmişlerdir (19).

Bir başka alternatif blok olarak Mid-Point Transverse Process Pleura Bloğu (MTP) Costache ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu blok uygulamasında kadavralar üzerinde yapılan çalışmalarda MTP bloğunun anatomik kısımlarına enjekte edilen metilen mavisinin diseksiyon sonrası dağılımın PVB ile benzer olduğu gözlemlenmiştir. Bu blokta olası komplikasyon riskinin PVB'a göre daha az olduğu belirtilmiştir (20-22).

Bu çalışmada; meme cerrahilerinde MTP bloğunun analjezik etkisinin, PVB'un analjezik etkinliğine eşdeğer olduğu hipotez edildi.

Literatürde şimdiye kadar herhangi bir endikasyonda postoperatif analjezi metodu olarak PVB ve MTP bloğun analjezik etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, meme cerrahisi planlanan hastalarda PVB ve MTP bloğun postoperative analjezi üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktı.

Yapılan çalışmanın primer amacı mastektomi ameliyatlarında PVB ve MTP grupları arasında postoperatif 24 saatte kullanılan opioid miktarının değerlendirilmesidir.

Sekonder amacı ise mastektomi ameliyatlarında PVB ve MTP grupları arasındaki ortalama VAS skorlarının karşılaştırılması, ilk analjezik süre ve rescue analjezik miktarının değerlendirilmesidir.

3. MATERYAL METOD

Bu prospektif, üçlü-kör, randomize kontrollü çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi (Tarih: 26.03.2020 Klinik Araştırma Toplantı No:3 Karar No:6) onayıyla yapıldı. Çalışma

26.03.2020 ve 20.04.2021 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı genel cerrahi ameliyathanesinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya elektif şartlarda genel cerrahi kliniğince meme kanseri nedeniyle tek taraflı basit mastektomi operasyonu planlanan, preanestezik değerlendirmede ASA risk sınıflaması I-III olan, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arası 64 olgu dahil edildi.

Randomizasyon dizisi, bilgisayarlı bir rastgele sayı üreteci ile oluşturuldu ve hastalar rastgele olarak 1: 1 oranında Grup 1 veya Grup 2'ye atandı. Hastanın hangi gruba dahil edildiği, seri olarak numaralandırılmış kapalı opak zarflarda yer aldı. Başka bir araştırmacı (bu araştırmada yer almayan ve grup atamasına kör olmayan), anestezinin blok uygulaması ve indüksiyonundan önce, hastanın hangi gruba dahil edildiğini görmek için zarfları açtı. Grup tahsisine kör olan üçüncü bir anestezist, intraoperatif verileri toplamaktan sorumluydu. Ameliyat sonrası veriler hastaları ziyaret eden aynı araştırmacı tarafından toplandı ve kaydedildi. Tüm ameliyatlar aynı cerrahi ekip ve aynı anestezi ekibi tarafından yapıldı.

Hastalar Grup 1 ve Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı:

Grup 1 (n=32): PVB (Paravertebral Blok) yapılan hastalar

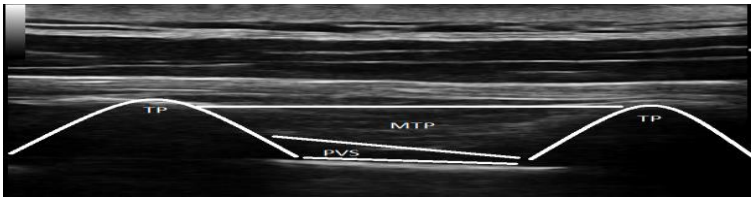
Grup 2 (n=32): MTP (Mid-Point Transverse Process Pleura) blok yapılan hastalar

Bu çalışmanın primer amacıgruplar arasında postoperatif 24 saatte kullanılan opioid miktarını değerlendirmekti. Sekonder amaç ise gruplar arasında ortalama VAS skorları, ilk analjezi ihtiyacı zamanı ve rescue analjezik miktarı açısından fark olup olmadığını araştırmaktı.

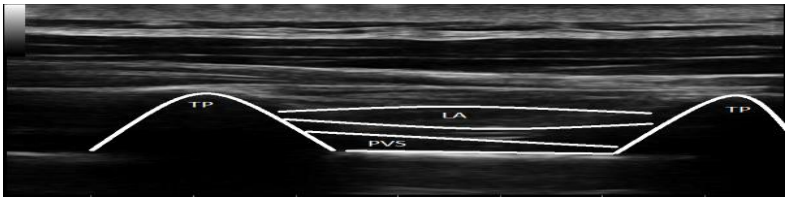
Tüm hastalarda sensoriyal blok seviyesi, blok uygulamasından 30 dakika sonra midklaviküler hatta pinprik testi kullanılarak (normal his: 0, azalmış his: 1, hissizlik: 2) bloke olan dermatom alanı ön ve arka olarak kaydedildi. Hastaya supin pozisyon verilmesinden blok işlemi için kullanılan iğnenin çıkarılmasına kadar geçen süre blok uygulama süresi olarak tanımlandı ve kaydedildi. İşlem sırasında gelişen komplikasyonlar (hipotansiyon, vasküler yaralanma, lokal anestezik toksisitesi gibi) kaydedildi.

Şekil 3.1. Hastanın blok uygulaması öncesi hazırlanışı

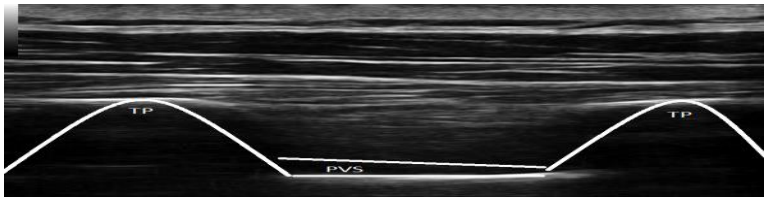
Şekil 3.2. Blok uygulaması sırasında USG probu ve iğne oryantasyonu



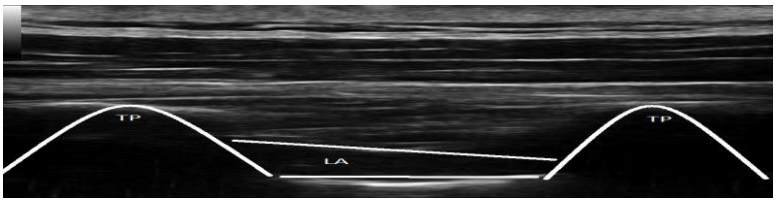
Şekil 3.3.MTP bloğu mayisi yapılmadan önce USG görünümü



Şekil 3.4.MTP bloğunda LA(okal anestezi) sonrası USG görünümü

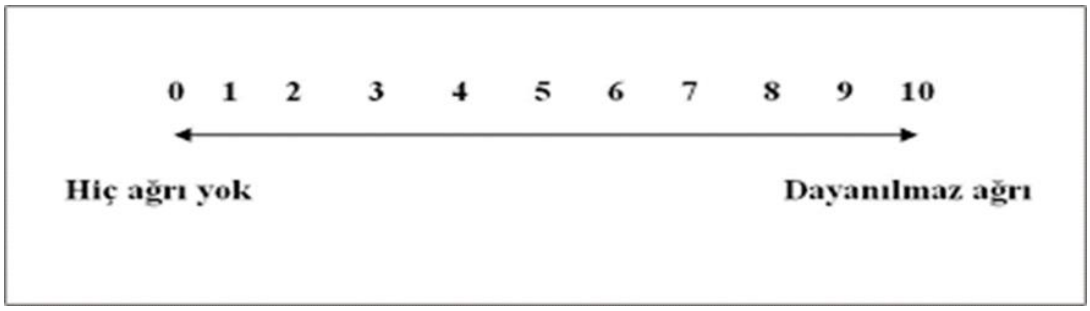


Şekil 3.5.PVB mayisi yapılmadan önce USG görünümü



Şekil 3.6.PVB ile verilen LA(okal anestezi) sonrası USG görünümü

Postoperatif analjezi: PACU da tüm hastalara, yükleme dozu 50mcg, kilitli kalma zamanı 10 dk, bolus doz 25 mcg ve bazal infüzyon olmayacak şekilde 10 mcg/ml konsantrasyonda fentanil içeren hasta kontrollü bir analjezi cihazı (PCA) bağlandı. Postoperatif fentanil tüketimi 0-4 saat, 4-8 saat, 8-12 saat, 12-16 saat, 16-20 saat, 20-24 saat ve 24 saatlik toplam olarak kaydedildi. Postoperatif ağrı, postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde 0 (ağrı yok) ile 10 (en kötü hayal edilebilir ağrı) arasında değişen NRS kullanılarak değerlendirildi. (Şekil3.3) VAS skoru 4 ve üzeri olan hastalara 25 mg rescue meperidin (Aldolan®, G.L.Pharma, Avusturya) yapıldı. Postoperatif ilk 24 saatte bulantı ve kusma insidansı da kaydedildi.



Şekil 3.7.VAS skor çizelgesi

Hastaların demografik verileri, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, postoperatif fentanil tüketimi, ve postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde istirahat ve hareket halindeki VAS skoru değerleri, blok uygulama süresi, anestezi süresi, cerrahi süre, rescue analjezi gerektiren hasta sayısı ve postoperatif bulantı ve kusma sıklığı kaydedildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 90 hasta mevcuttu, 64 hasta çalışmaya katılmayı kabul etti. Her grupta 32 hasta olmak üzere toplam 64 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastalarda çalışma dışı bırakılmasını gerektirecek bir problem olrtaya çıkmadı. Hastalar Grup 1 ve Grup 2 olarak iki gruba ayrıldı:

Grup 1 (n=32): PVB (Paravertebral Blok) yapılan hastalar

Grup 2 (n=32): MTP (Mid-Point Transverse Process Pleura) blok yapılan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, anestezi ve operasyon süreleri Tablo 4.1'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). İki grup arasında operasyon süresi, anestezi süresi ve blok uygulama süresi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hastalarin hiçbirinde efedrin kullanımını gerektirecek hipotansiyon ve atropin kullanımını gerektirecek bradikardi izlenmedi.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri, operasyon ve anestezi süreleri.

	Grup 1 (n=32)	**Grup 2 (n=32)**	**P değeri**
Yaş (yıl)	52.68 ± 6.03	51.09 ± 5.78	0.285
Boy (cm)	158.53 ± 6.37	159.34 ± 6.05	0.603
Ağırlık (kg)	74.31 ± 8.49	73.25 ± 8.27	0.614
VKİ (kg/m^2)	28.98 ± 3.12	28.77 ± 3.01	0.783
ASA (I/II/III)	2/27/3	5/26/1	0.366
Operasyon süresi (dk)	88.31 ± 20.94	91.03 ± 15.45	0.247
Anestezi süresi (dk)	129.90 ± 23.14	123.25 ± 21.95	0.242
Blok uygulama süresi (dk)	8.90 ± 1.61	9.43 ± 1.62	0.194

Değerler ortalama ± SD veya n olarak verildi. Grup 1: PVB yapılan hastalar, Grup 2: MTP blok yapılan hastalar.

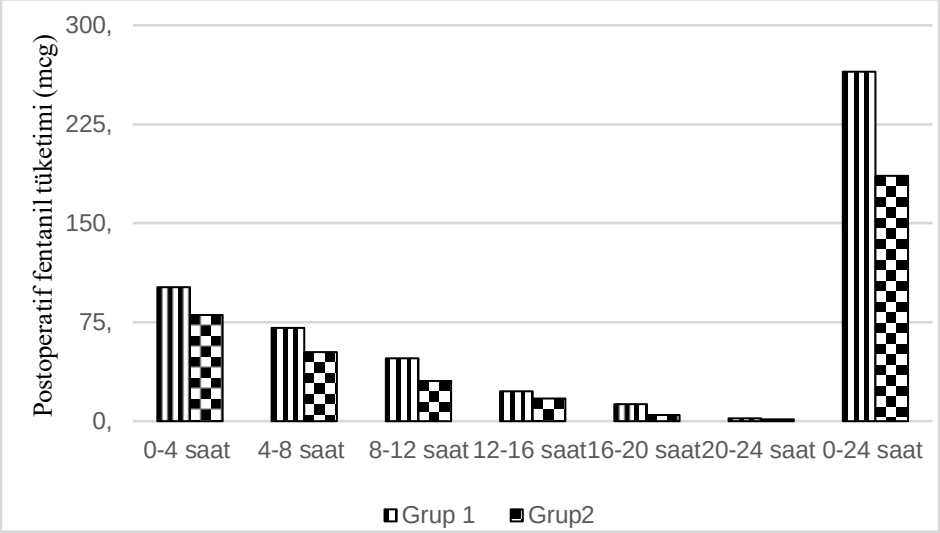
Olguların postoperatif opioid tüketim miktarları 0-4 saat, 4-8 saat, 8-12 saat, 12-16 saat, 16-20 saat, 20-24 saat ve toplam 0-24 saatlik dilimler olarak kaydedildi ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.2 ve Şekil 4.1'de

gösterildi. Gruplar arasında postoperatif opioid tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05).

Tablo 4.2. Grupların postoperatif 0-4 saat, 4-8 saat, 8-12 saat, 12-16 saat, 16-20 saat ve 20-24 saat zaman dilimlerindeki fentanil tüketiminin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=32)	**Grup 2 (n=32)**	**P değeri**
0-4 saat (mcg)	101.56±64.73	80.46±49.89	0.149
4-8 saat (mcg)	70.68±63.32	52.34±45.06	0.051
8-12 saat (mcg)	47.65±48.50	30.46±34.62	0.108
12-16 saat (mcg)	22.65±36.12	17.18±30.74	0.517
16-20 saat (mcg)	12.90±27.28	4.68±13.37	0.132
20-24 saat (mcg)	2.15±6.82	1.40±5.56	0.632
0-24 saat (mcg)	264.84±220.23	185.93±139.97	0.092

Değerler ortalama ± SD olarak verildi. Grup 1: PVB yapılan hastalar, Grup 2: MTP blok yapılan hastalar.



Şekil 4.1. Grupların postoperatif fentanil tüketiminin karşılaştırılması.

Olguların postoperative ilk analjezik ihtiyacı zamanı ve rescue analjezi gereksinimine ilişkin veriler Tablo 6'da sunuldu. Postoperatif ilk analjezik ihtiyacı zamanı ve rescue analjezi gereksinimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarındaki hastaların postoperatif ilk analjezi ihtiyacı zamanı açısından karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=32)	**Grup 2 (n=32)**	**P değeri**
Postoperatif ilk analjezi ihtiyacı (dk.)	62.50±40.52	94.06±110.40	0.134

Rescue analjezi gereksinimi	16 (%50)	9 (%28.1)	0.073

Değerler ortalama ± SD veya n (%) olarak verildi. Grup 1: PVB yapılan hastalar, Grup 2: MTP blok yapılan hastalar.

Hastaların postoperatif ağrı skorları VAS skalası kullanılarak, ameliyattan 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saat sonrasında istirahat halinde (VAS istirahat) ve aktif hareketle (VAS dinamik) olmak üzere değerlendirildi. Postoperatif gerek istirahat gerekse aktif hareket halindeki VAS skorları açısından ölçüm yapılan peryodlarda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (p>0.05) (Tablo 4.4 ve 4.5).

Tablo 4.4. Grupların postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saat sonrasında istirahat halindeki VAS skorlarının karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=32)	**Grup 2 (n=32)**	**P değeri**
1. saat	3 (0-8)	2 (0-8)	0.052
4. saat	2 (0-6)	1 (0-5)	0.071
8. saat	1 (0-5)	1 (0-5)	0.173
12. saat	0 (0-5)	0 (0-2)	0.244
16. saat	0 (0-3)	0 (0-2)	0.567
20. saat	0 (0-2)	0 (0-2)	0.448
24. saat	0 (0-1)	0 (0-1)	0.562

Değerler med (min-max) olarak verildi. Grup 1: PVB yapılan hastalar, Grup 2: MTP blok yapılan hastalar.

Tablo 4.5. Grupların postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saat sonrasında aktif hareket halindeki VAS skorlarının karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=32)	**Grup 2 (n=32)**	**P değeri**
1. saat	3 (0-8)	3 (0-7)	0.130
4. saat	3 (1-6)	2 (0-6)	0.090
8. saat	2 (0-6)	1 (0-6)	0.100
12. saat	1 (0-6)	0 (0-6)	0.296
16. saat	0 (0-5)	0 (0-5)	0.742
20. saat	0 (0-3)	0 (0-2)	0.659
24. saat	0 (0-3)	0 (0-2)	0.612

Değerler med (min-max) olarak verildi. Grup 1: PVB yapılan hastalar, Grup 2: MTP blok yapılan hastalar.

Gruplar postoperatif dönemde bulantı ve kusma varlığı açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında postoperatif bulantı ve kusma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarındaki hastaların postoperatif bulantı ve kusma varlığı açısından karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=32)	**Grup 2 (n=32)**	**P değeri**
Bulantı n (%)	9 (%28.1)	3 (%9.3)	0.055
Kusma n (%)	5 (%15.6)	3 (%9.3)	0.708

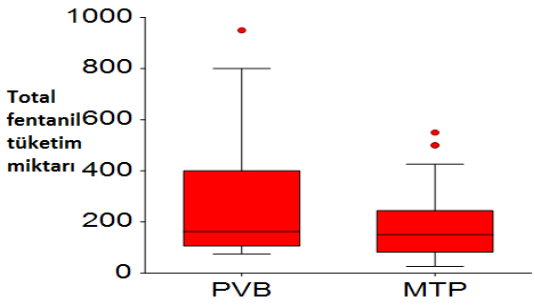
Değerler ortalama ± SD olarak verildi. Grup 1: PVB yapılan hastalar, Grup 2: MTP blok yapılan hastalar.

Hastalarda blok uygulamasından 30 dakika sonra sensoriyal blok seviyesi midklaviküler hatta pinprik testi ile değerlendirildi ve bloke olan dermatom alanı ön ve arka olarak kaydedildi. Gruplar arasında anterior alt ve üst sınır, posterior alt ve üst sınırda bloke olan dermatom alanları açısından istaistiksel olarak fark gözlenmedi (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Grupların postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saat sonrasında aktif hareket halindeki VAS skorlarının karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=32)	**Grup 2 (n=32)**	**P değeri**
Anterior üst sınır	T_2 (C_4-T_4)	T_3 (C_4-T_4)	0.088
Anterior alt sınır	T_5 (T_2-T_7)	T_5 (T_3-T_7)	0.337
Posterior üst sınır	T_4 (C_4-T_4)	T_3 (T_2-T_6)	0.976
Posterior alt sınır	T_8 (T_5-T_{10})	T_8 (T_6-T_{10})	0.965

Değerler med (min-max) olarak verildi. Grup 1: PVB yapılan hastalar, Grup 2: MTP blok yapılan hastalar.



Şekil 4.2. Gruplar arası postoperatif fentanil tüketimlerinin karşılaştırılması

İstatistik yapılırken kullanılan testlerden biri Two-Sample T-Test for Non-Inferiority Testi idi.Bu teste gore çalışmamız non-inferior olarak tanımlanmıştır. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Non-inferiority testine ait analizler

Alternative Hypothesis	Mean Difference	Standard Error	Statistic	DF	Prob Level	Conclude Non-Inferiority at α = 0,05
μT > μC - 0,5	78,91	46,13	1,72	62	0,05	Yes

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup son on yılda kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı giderek artış göstermektedir (23). Meme kanseri cerrahisindeki son gelişmelere rağmen, bu prosedür sıklıkla postoperatif ağrı, bulantı ve kusma ile ilişkilidir (24). Meme cerrahisi sonrası gelişen bu problemlerin en önemli sebebi sıklıkla cerrahi için kullanılan genel anestezi olup vakaların %50'sinde bulantı ve kusma görülmektedir. Perioperatif dönemde ağrı kontrolünü sağlamak ve postoperatif komplikasyonları azaltmak için nöropatik analjezi, lokal veya bölgesel anestezi teknikleri geliştirilmiştir. Özellikle torasik paravertebral sinir bloğu (TPVB) uygulaması gerek cerrahi anestezi sağlaması ve gerekse postoperatif analjezide kullanılması nedeniyle klasik multimodal analjezi tekniklerine alternatif olarak geliştirilmiştir (25). Gruplar arasında blok uygulama süresi, anestezi süresi, cerrahi süre, bloke olan ön ve arka dermatom alanı, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, postoperatif fentanil tüketimi, ve postoperatif 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde istirahat ve hareket halindeki VAS skoru değerleri, rescue analjezi gerektiren hasta sayısı ve postoperatif bulantı ve kusma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Meme cerrahisi planlanan hastalarda PVB ile MTP blok uygulamalarının postoperative analjezi üzerine benzer etkinliğe sahip olduğu, bu hastalarda her iki blok tipinin postoperative analjezi sağlamak için kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Torasik paravertebral blok uygulamalarında başarı oranı %90-100 olarak rapor edilmiştir, ciddi komplikasyonlar pnömotoraks ve hipotansiyon olup insidansı çok düşüktür (%0.1-0.5). Ayrıca plevral ponksiyon, vasküler ponksiyon, merkezi ve periferik sinir hasarı, organ hasarı, lokal anestezik toksisite, adjuvant ilaçlara bağlı toksisiter, dural ponksiyon sonrası baş ağrısı ve lokal anestezinin anormal yayılması gibi komplikasyonların da görülebileceği belirtilmiştir. (26) Costache ve ark. (35) MTP bloğunu, iğnenin transvers proses ve plevra arasındaki orta noktaya doğru düzlem içi ilerlemesi olarak tanımladı, local anesteziğin kostotransvers ligamanın medial serbest kenarları aracılığıyla dorsal ve ventral ramiye doğru yayıldığını gözlemledi. MTP bloğununun meme cerrahisi hastalarında mükemmel analjezik yöntem olabileceğini düşünerek kadavra çalışması ile bu hipotezini destekledi.

Paravertebral blok uygulaması ile karşılaştırıldığında, MTP bloğunun daha kolay uygulanabilir olduğu, hipotansiyon, epidural veya spinal enjeksiyon, vasküler hasar, pnömotoraks veya sinir hasarı riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (36). Literatür taramamızda, meme cerrahisi planlanan hastalarda PVB ile MTP bloğun postoperative analjezi üzerine olan etkinliğini karşılaştıran başka bir çalışmaya rastlamadık. Bu sebeple çalışmamızın sonuçları yeni olup literatüre önemli katkı sağlayacaktır. Çalışmamızın kısıtlılığı, yalnızca genel anestezi verilen, blok uygulanmayan üçüncü bir grubun çalışmaya dahil edilmemiş olmasıdır. Bununla birlikte, çalışmamızın amacı iki farklı blok tekniğinin postoperatif analjezi üzerine olan etkinliğini karşılaştırmaktı. Literatürde PVB ile meme cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif analjezi üzerine yapılan çok sayıda çalışma varken MTP yapılarak meme cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif analjezi sağladığına yönelik çalışmalar az sayıda mevcuttur (23-26).

Sonuç olarak, meme cerrahisi planlanan hastalarda PVB ile MTP blok uygulamaları postoperative analjezi üzerine benzer etkinliğe sahiptir. Bu hastalarda her iki blok tipi postoperative analjezi sağlamak için güvenle kullanılabilir.

6. ÖNERİLER

Meme cerrahisi planlanan hastalarda Paravertebral Blok ile Mid-Point Transverse Process Pleura Bloğun postoperative analjezi üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

Gruplar arasında postoperatif 0-4 saat, 4-8 saat, 8-12 saat, 12-16 saat, 16-20 saat, 20-24 saat ve toplam 0-24 saatlik dönemlerdeki opioid tüketim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Gruplar arasında postoperative ilk analjezik ihtiyacı zamanı ve rescue analjezi gereksinimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Gruplar arasında ameliyattan 1, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 saat sonrasında istirahat halinde ve aktif hareketle kaydedilen VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Gruplar arasında postoperatif bulantı ve kusma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Gruplar arasında anterior alt ve üst sınır, posterior alt ve üst sınırda bloke olan dermatom alanları açısından istaistiksel olarak fark gözlenmedi

Araştırma sonuçları ve literatür doğrultusunda aşağıdaki önerilerde bulunuldu:

- Meme cerrahisi planlanan hastalarda PVB ile MTP blok postoperative analjezi üzerine benzer etkinliğe sahiptir. Bu hastalarda her iki blok tipi postoperative analjezi sağlamak için tercih edilebilir.

- Her iki blok tipinin postoperatif analjezik etkinliğini ve komplikasyonlarını karşılaştıran daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clin Anat. 1997;10(4):283-8.

2. Ökmen K, Metin Ökmen B. Evaluation of the effect of serratus anterior plane block for pain treatment after video-assisted thoracoscopic surgery. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(4):349-53.

3. Marhofer P, Harrop-Griffiths W, Willschke H, Kirchmair L. Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: Part 2-recent developments in block techniques. Br J Anaesth. 2010;104(6):673-83.

4. Boezaart AP, Lucas SD, Elliott CE. Paravertebral block: cervical, thoracic, lumbar, and sacral. Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22(5):637-43.

5. Thavaneswaran P, Rudkin GE, Cooter RD, Moyes DG, Perera CL, Maddern GJ. Brief reports: paravertebral block for anesthesia: a systematic review. Anesth Analg. 2010;110(6):1740-4.

6. Cheng GS, Ilfeld BM. A review of postoperative analgesia for breast cancer surgery. Pain Manag. 2016;6(6):603-18.

7. Calì Cassi L, Biffoli F, Francesconi D, Petrella G, Buonomo O. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(6):1341-5.

8. Leong RW, Tan ESJ, Wong SN, Tan KH, Liu CW. Efficacy of erector spinae plane block for analgesia in breast surgery: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2021;76(3):404-13.

9. Naja Z, Lönnqvist PA. Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. Anaesthesia. 2001;56(12):1184-8.

10. Buckenmaier CC, 3rd, Steele SM, Nielsen KC, Martin AH, Klein SM. Bilateral continuous paravertebral catheters for reduction mammoplasty. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(8):1042-5.

11. Klein SM, Nielsen KC, Ahmed N, Buckenmaier CC, Steele SM. In situ images of the thoracic paravertebral space. Reg Anesth Pain Med. 2004;29(6):596-9.

12. Hara K, Sakura S, Nomura T, Saito Y. Ultrasound guided thoracic paravertebral block in breast surgery. Anaesthesia. 2009;64(2):223-5.

13. Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Anaesth. 2010;105(6):842-52.

14. FitzGerald S, Odor PM, Barron A, Pawa A. Breast surgery and regional anaesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019;33(1):95-110.

15. Gürkan Y, Aksu C, Kuş A, Yörükoğlu UH. Erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for breast surgery compared to IV-morphine: A randomized controlled trial. J Clin Anesth. 2020;59:84-8.

16. Kelly ME, Mc Nicholas D, Killen J, Coyne J, Sweeney KJ, McDonnell J. Thoracic paravertebral blockade in breast surgery: Is pneumothorax an appreciable concern? A review of over 1000 cases. Breast J. 2018;24(1):23-7.

17. Niesen AD, Jacob AK, Law LA, Sviggum HP, Johnson RL. Complication rate of ultrasound-guided paravertebral block for breast surgery. Reg Anesth Pain Med. 2020;45(10):813-7.

18. Maniker RB, Johnson RL, Tran DQ. Interfacial Plane Blocks for Breast Surgery: Which Surgery to Block, and Which Block to Choose? Anesth Analg. 2020 Jun;130(6):1556-1558.

19. Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, Walker CM, Maniker RB. Perioperative Breast Analgesia: A Qualitative Review of Anatomy and Regional Techniques. Reg Anesth Pain Med. 2017;42(5):609-31.

20. Scimia P, Fusco P, Droghetti A, Harizaj F, Basso Ricci E. The ultrasound-guided mid-point transverse process to pleura block for postoperative analgesia in video-assisted thoracoscopic surgery. Minerva Anestesiol. 2018;84(6):767-8.

21. Costache I. Mid-point transverse process to pleura block for surgical anaesthesia. Anaesth Rep. 2019;7(1):1-3.

22. Syal R, Kumar R, Kamal M, Bhatia P. Novel block and new indication: Ultrasound-guided continuous "mid-point transverse process to pleura" block in a patient with multiple rib fractures. Saudi J Anaesth. 2019;13(4):365-7.

23. World Health Organization. International Agency for research on cancer. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2009.

24. Boughey JC, Goravanchi F, Parris RN, Kee SS, Frenzel JC, Hunt KK, Ames FC, Kuerer HM, Lucci A. Improved postoperative pain control using thoracic paravertebral block for breast operations. Breast J. 2009;15(5):483-8.

25. Terkawi AS, Tsang S, Sessler DI, Terkawi RS, Nunemaker MS, Durieux ME, Shilling A. Improving Analgesic Efficacy and Safety of Thoracic Paravertebral Block for Breast Surgery: A Mixed-Effects Meta-Analysis. Pain Physician. 2015;18(5):E757-80.

26. Klein SM, Bergh A, Steele SM, Georgiade GS, Greengrass RA. Thoracic paravertebral block for breast surgery. Anesth Analg. 2000;90(6):1402-5.

27. Fahy AS, Jakub JW, Dy BM, Eldin NS, Harmsen S, Sviggum H, Boughey JC. Paravertebral blocks in patients undergoing mastectomy with or without immediate reconstruction provides improved pain control and decreased postoperative nausea and vomiting. Ann Surg Oncol. 2014;21(10):3284-9.

28. Coopey SB, Specht MC, Warren L, Smith BL, Winograd JM, Fleischmann K. Use of preoperative paravertebral block decreases length of stay in patients undergoing mastectomy plus immediate reconstruction. Ann Surg Oncol. 2013;20(4):1282-6.

29. Kelly ME, Mc Nicholas D, Killen J, Coyne J, Sweeney KJ, McDonnell J. Thoracic paravertebral blockade in breast surgery: Is pneumothorax an appreciable concern? A review of over 1000 cases. Breast J. 2018;24(1):23-27.

30. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012;59(9):470-5.

31. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. Anaesthesia. 2013;68(11):1107-13.

32. Wahba SS, Kamal SM. Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery. Egyptian Journal of Anaesthesia. 2014;30(2)129-135.

33. Aufforth R, Jain J, Morreale J, Baumgarten R, Falk J, Wesen C. Paravertebral blocks in breast cancer surgery: is there a difference in postoperative pain, nausea, and vomiting? Ann Surg Oncol. 2012;19(2):548-52.

34. Costache I, de Neumann L, Ramnanan CJ, Goodwin SL, Pawa A, Abdallah FW, McCartney CJL. The mid-point transverse process to pleura (MTP) block: a new end-point for thoracic paravertebral block. Anaesthesia. 2017 Oct;72(10):1230-1236.

35. Pawa A, Wojcikiewicz T, Barron A, El-Boghdadly K. Paravertebral blocks: anatomical, practical, and future concepts. Curr Anesthesiol Rep. 2019; 9: 263–270.

36. Syal R, Chhabra S, Kumar R, Kamal M. Our experience with the mid-point transverse process to pleura block in two patients undergoing modified radical mastectomy. Indian J Pain 2021; 35: 68-70.

Presentation ID / Sunum No= 238

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4716-0899

Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Tanısında Agnor Boyama Yönteminin Yeri ve Değeri

Exp. Dr. Huban Sibel Orhun[1]

[1]*Ankara Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü*

Özet

Servikal intraepitelyal neoplazi de invaziv karsinoma gelişme riski bulunmaktadır. Serviks lezyonlarını ayırmada yardımcı yöntemler immünohistokimyasal incelemeler, nükleik asit teknikleri, ultrastrüktürel çalışmalar,hücre proliferasyonunu gösteren değişik inceleme yöntemleri ; DNA flow sitometri,, Thymidine-Labelling, Bromodeoxyuridine birleşimi ve PCNA metodlarıdır. AgNOR (Nuclear Organiser Region) hücre proliferasyonunu gösteren gümüşleme yöntemi ile boyanan bir proliferasyon belirtecidir. Ki- 67, DNA flow sitometri gibi karşılaştırmalı çalışmalarda AgNOR benek sayısı ile doğru orantılı korelasyon saptanmıştır. AgNOR tekniği birçok organın tümörlerinde kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacıda AgNOR boyama yönteminin CIN tanısı koymada ve gradelendirmede yeri ve değerinin belirlenmesidir. Çalışmaya 1990-1994 yılları arasında Human papilloma virus tanısı ve bulgusu olmayan CIN ve serviks Epidermoid karsinomu ile kontrol grubu olarak kronik servisit olgularını içeren toplam 96 olgu seçilmiştir. Secilen olguların 32 si kronik Servisit, 38 i CIN I, 12 si CIN II, 5 i CIN III, 9 vaka Epidermoid karsinomdur. Tüm lezyonlara Crocker ve Nar'ın önerdiği AgNOR boyama yöntemi uygulanmıştır. Uygulama sonucunda sarı zeminde siyah benekler gözlenmiş ve ışık mikroskopisinde x100 lük objektifde 100 hücre sayılarak değerlendirilmiştir. . Bu çalışmada CIN lerde grade arttıkça ortalama AgNOR benek sayısının arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak düşük gradeli olgularda (kronik servisit ve düşük gradeli CINlerde) AgNOR benek sayısı 3 ve altında iken, yüksek gradeli CINler ve Epidermoid Karsinoma'da daha yüksek oranda (3 ve 3 ün üzerinde) AgNOR beneği saptanmıştır. Bu verilerin sonucunda AgNOR yöntemi CIN ve Epidermoid karsinomda tanı doğruluğunu arttırmak amacı ile uygulanabilecek bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Agnor,servikal İntraepitelyal Neoplazi, Epidermoid Karsinom

Giriş ; Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) epitel içi neoplazm olarak başlayan ve invaziv karsinoma gelişme riski bulunan bir yassı epitel bozukluğudur .[1,33]

Serviks materyalinde öncelikle CIN olup olmadığını saptamak ve CIN tanısını koyduktan sonra gradelendirebilmek için objektif kriterler gerekmektedir. CIN olgularında diagnostik doğruluğu artırmak amacı ile pek çok teknikle incelemele yapılabilmektedir. [66]

Bu yöntemler ; immünohistokimyasal incelemeler, nükleik asit teklikleri, ultrastrüktürel çalışmalar ,hücre proliferasyonunu gösteren yöntemler, DNA flow sitometri, , Thymidine-Labelling, Bromodeoxyuridine birleşimi ve PCNA gibi. [33,37]

1975 yılında Goodpasture ve Bloom ile Howell ve arkadaşları tarafından sitogenetik çalışmalarda kromozomal boyama için kullanılan AgNOR yöntemi, 1986 yılında Platon tarafından parafin kesitlerde uygulanarak histopatolojinin kullanım alanına girmiştir . [12,36,43,75]

AgNOR yöntemi hücre proliferasyonunu gösteren değişik yöntemlerden biridir. AgNOR tekniği lenfoid doku imprintlerinde, lenfomalarda, deri, böbrek, mesane, tiroid, mide, meme, serviks ve karaciğer tümörleri , derinin melanositik lezyonlarında, çocukluk çağı yuvarlak hücreli tümörlerinde ve fibröz proliferasyonlarda, farinks, larinks ve burun tümörlerinde tanı amaçlı kullanılmıştır. [6,8,14,15,16,17,18,19,24,27,28,29,31,32,54,55,58]

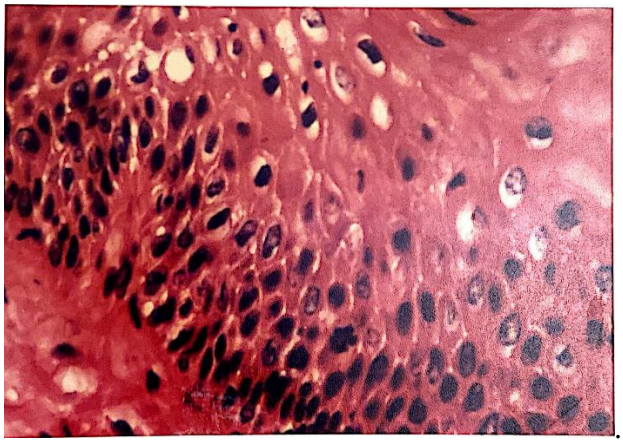
CIN tanısı koymada histolojik kriterler olmasına karşın benign ve fizyolojik değişikliklerin oluşturduğu histopatolojik tablolar tanı koymada zaman zaman güçlükler yaratmaktadır .

Serviksin skuamoz epitel bozukluklarım tanımlamak için displazi, karsinoma in-situ ve servikal intaepitelyal neoplazi terimleri kullanılmıştır . [7,59] İlk olarak WHO tarafından hafif, orta, ağır displazi olarak üçe ayrılmıştır [5.]

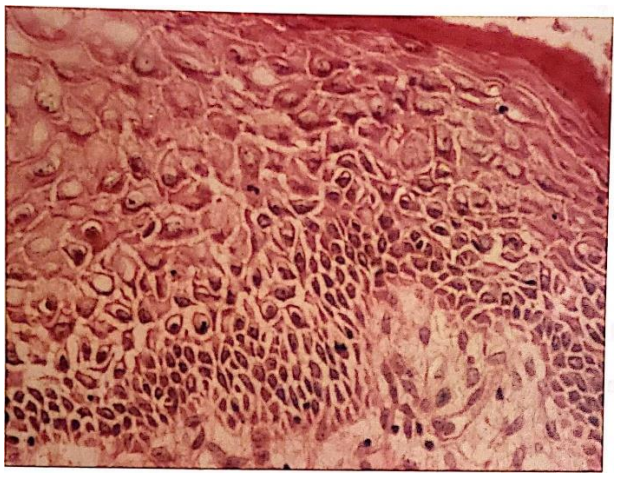
Displaziyi neoplastik bir proçes olarak kabul eden CIN terminolojisinin en önemli avantajı tek bir hastalık gelişimi olarak ele almasıdır. Aynca ağır displazi ile karsinoma in-situyu birbirinden ayırmak zorunluluğu ortadan kalkmaktadır [66]

CIN lezyonlarında hücrelerde proliferasyon, mitoz, atipi derecesi ile birlikte grade artmaktadır. Histolojik olarak hücre maturasyonu,sıralanma bozukluğu ve polarite kaybı , mitotik aktivite ve mükleuslarda büyüme, hiperkromazi, nükleus sınırlarında düzensizliğe bağlı olarak skuamoz epitelde bazal tabakadan itibaren kapladıkları alana göre gradelendirme yapılır [5,66]

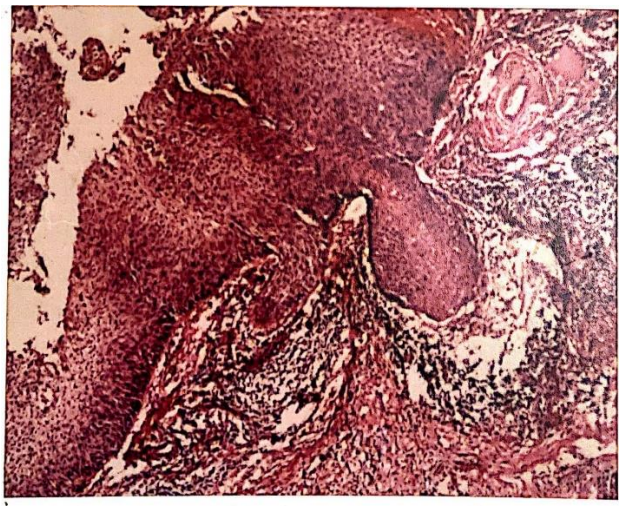
CIN I de skuamoz epitelin bazalden itibaren 1/3 alt kısmında hücrelerde polarite kaybı, nükleuslarda pleomorfizm, mitoz ve nükleusta kromatin paterninde kabalaşma gözlenmektedir. (Resim 1)CIN II de, CIN I tanımlanan histolojik özellikler epitelin üçte ikisini tutmakta, CIN III de ise tüm epitelde maturasyon kaybolmakta ve selülarite artmaktadır. (Resim 2 ve Resim 3)



Resim 1 Servikal İntraepitelyal Neoplazi , Grade I (CIN1). **H.E x 400**



Resim 2 Servikal İntraepitelyal neoplazi , Grade 2 (CIN II).**H.E x 200**



Resim 3 Servikal İntraepitelyal neoplazi , Grade 3 (CIN III).**H.E x 40**

CIN olgularında grade ile ilişkili olmak üzere serviks karsinomu gelişme riski tedavisiz veya tedaviye bağlı olmasına bağlı olarak değişmekle birlikte kaybolmamaktadır. [5,33,56,66] . 1988 yılında Bethesta düşük ve yüksek gradeli skuamoz intraepitelyal lezyon terminolojisini kullanmıştır. Daha sonra bu;

CIN I + flat kondyloma**……**düşük gadeli skuamoz intraepitelyal lezyon (SIL) , CIN II ve CIN III.... yüksek gradeli skuamoz intraepitelyal lezyon olarak tanımlanmıştır . [4,40,66,72].1990 yılında CIN I ve flat kondyloma lezyonlarının, düşük gradeli CIN , CIN II ve III lezyonlarının ise yüksek gradeli CIN olarak kullanılması ile ilgili görüşler ortaya atılmıştır .[61]1991 yılında tüm klasifikasyonlar tekrar gözden geçirilmiş ve sonuçta üçlü sınıflama getirilmiştir . Bu sınıflamanın daha anlamlı olduğu ileri sürülmekte ancak bazal tabaka bozukluğu ve düzensizliği şeklinde bir alt grup verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bütün lezyonlara eğer varsa HPV enfeksiyon bulgularının eklenmesi gerektiği belirtilmektedir .[1]Düşük gradeli CIN'ler spontan regresyon gösterirken yüksek gradeli CIN' lerin progresyon gösterme eğilimi daha yüksektir .[1]

Üçlü grade sistemlerinin klinikle korele olduğundan, daha anlamlı olduğu, ikili gade sisteminde tam hatalarının hastanın tedavisine olumsuz etkide bulunabileceği vurgulanmaktadır .[66]

CIN lezyonları çeşitli histopatolojik lezyonlar ile karıştırılabilir.Bunlar;

Bazal hücre hiperplazisi, skuamoz metaplazi,düşük estrojen düzeyine bağlı afrofik ince epitel olarak belirtilebilir (l).

Bazal hücre hiperplazisisinde hücrelerde proliferasyon gözlenmekte, ancak pleomorfizm ve hiperkromazi izlenmemektedir.

Skuamoz metaplazide hafif polarite kaybı, nükleuslarda irileşme ve rezerv hücre hiperplazisi olabilir.Pleomorfizm ve hiperkromazi yoktur.[1]

.Düşük östrojen düzeyi;menapozda, düşük östrojen içeren oral kontraseptif kullananlarda atrofik epitel izlenebilir. Hücrelerde hafif hiperkromazi olabilir ancak pleomorfim ve mitoz yoktur [(1).]

CIN lezyonları için histolojik kriterler dışında tam için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar;

- Nükleik Asit teknikleri,

- HPV-DNA tiplendirmesi,

- Ultrastrüktürel çalışmalar,

- Hücre proliferasyon belirleyicileri,

-İmmunohistokimyasal yöntemler

NÜKLEİK ASİT TEKNİKLERİ ; CIN olgularında diploidi CIN I de daha yüksek oranda gözlenirken grade arttıkça anaploidi ortaya çıkar [33,38]

HİBRDİZASYON ÇALIŞMALAR; CIN olgularında HPV'nin saptanmasında kullanılır. Ayrıca PCR da HPV ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır [7,52]

HPV-DNA TİPLENDİRİLMESİ; HPV tipleri ile karşılaştırmalı olarak yapılan araştırmalarda HPV - 6 ve HPV-11 düşük gradeli CIN lerde , HPV-16 ve HPV 18 yüksek gradeli CIN olgularında gözlenir .HPV varlığı immunohistokimyasal olarak da gösterilebilir.

ULTRASTRÜKTÜREL ÇALIŞMALAR; Ultrastrüktürel özellikler CIN deki hücresel maturasyon ve metobolik aktivite ile ilişkilidir. Tonofilamanlar CIN I ve matür skuamöz epitelde bulunurken, maturasyon azaldıkça stoplazmik özellikler ortadan kalkar ve desmozomlar izlenemez. .

HÜCRE PROLİFERASYON BELRLİYİCİLERİ

Ki-67:Monoklonal bir antikordur. Hücre siklusunun Go fazı dışında tüm fazlarında ortaya çıkan bir antijene bağlanmaktadır. Serviks lezyonlarında kullanılabilecek anlamlı bir markerdır.CIN lezyonlarında grade arttıkça korelasyon göstererek Ki-67 antikor ekspresyonunun arttığı gözlenmektedir.[22]Ki 67 aynı zamanda immunohistokimyasal olarak gösterilebilir.

PCNA (36 KD -cyclin):Nükleer bir proteindir. Hücre proliferasyonunda DNA poli meraz deltanın yardımcı proteini olup DNA sentezinde rol oynar. [(62]). Serviks lezyonlarında, displazilerinde ve benign serviks lezyonları arasında belirgin bir fark gösterir. Ayrıca CIN lezyonlarında grade arttıkça PCNA ile boyanmada artma gözlenir .[69]

NÜKLEOLAR ORGANİZER REGİON (NOR)

NOR, nükleusta nükleol içerisinde ribozomal RNA genlerinin lokalize olduğu DNA komponentidir [12,23,30,65,75].İlk defa 1934 yılında Mc Clintock tarafından insan kromozomunda ikinci darlık olarak gösterilen kısıma "Nücleolar organizer regions" (NORs) adı verilmiştir.[41]

NOR, sitogenetikçiler ve moleküler biolojistler tarafından uzun zaman kullanılmıştır . [2,9, 12,50]Hücre nükleus aktivitesi ve proliferasyonunu yansıtan markerdir [(37).] Aktif NOR nükleolusta yer alırken inaktif NOR nükleolus dışında ancak nükleus içinde gözlenir . [12,30,65], NOR ile ilişkili bir seri protein gösterilmiştir. Bu proteinler arjirofilik nonhiston asidik proteini özelliğine sahiptir . [(12] Bu özelliği nedeniyle NOR proteinlerine AgNOR proteinleri adı verilmiştir . [12,30] NOR'u gösterebilmek amacıyla rutin olarak uygulanabilen ve selektif olarak NOR proteinini boyayabilen gümüş boyası geliştirilmiştir. [12,36,75]

Bu gümüşleme yöntemi ile gümüş agregatlan oluşmakta ve bu agregatlar ışık mikroskobunda siyah benekler halinde gözlenmektedir [(12].1980 yılında Howell ve Black gümüş indirgenmesini önlemek amacıyla jelatin kullanmışlardır .[42]

Böylece AgNOR yöntemi tek basamaklı ve rutin olarak uygulanabilir bir yöntem haline getirilmiştir . [12,23,42,70]

Hail ve Crocker (1988) Non Hodgkin lenfomalı vakalarda hücre proliferasyonu ile AgNOR sayısı arasında ilişkiyi saptamak için, Ki-67 hücre proliferasyon hücre markerı ile karşılaştırmalı olarak çalışmışlardır .[12]. Ki-67 ile AgNOR arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Aynca Ki-67 ve DNA Flow sitometri ile yapılan diğer çalışmalarda da AgNOR sayısının proliferasyon oranını yansıttığı düşünülmektedir. [39,44]

Meme kanserlerinde AgNOR sayısı ve Ki-67 ile karşılaştırmalı yapılan araştırmada pozitif korelasyon saptanmıştır. Meme karsinomalarında östrojen reseptörü ile AgNOR sayısı arasında da doğu orantılı bir korelasyon saptanmıştır [58]NOR ile yapılan ve anlamlı fark bulunan çalışmalar

Meme karsinomlan ile benign meme lezyonları……Egan ve Smith, 1987(12 no'lu referanstan alıntı).

Meme Karsinomları……Smith ve Crocker, 1988 [(71).]

Çocukluk çağı küçük hücreli tümörleri……Egan ve arkadaşları, 1987([27]).

Non - Hodgkin Lenfomalar……Egan ve Nar, 1987 (12 no'lu referanstan alıntı).

Deri ve deri ekleri tümörleri……Egan ve Crocker, 1988([24]).

Keratoakantoma ve Skuamoz hücreli Karsinoma…Kanitakis ve Hoya, 1992 [(45]),

Plevral mezotelyal hücreler……Ayres ve arkadaşları, 1988[(3]),

Çocukluk çağının fibroz proliferasyon varyantlı fibrosarkomaları ……Egan ve arkadaşları, 1988([28]),

Tükrük bezi tümörleri Morgan ve arkadaşları, 1988 ([37] no'lu referanstan alıntı).

Gastrointestinal sistem tümörleri…Suarez ve arkadaşları, 1988 ([12] no'lu referanstan alıntı).

Bu nedenle bu çalışmada serviks karsinomu gelişme riski bulunan CIN lezyonlarında objektif bir değerlendirme getirmek amacı ile , 1990-1994 yılları arasında Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyon tanısı olmayan ve HPV bulguları eşlik etmeyen CN I, II,III ve serviks skuamoz hücreli karsinomu olguları ile kontol grubu olarak nonselektif olarak seçilmiş kronik servisitis olgularını içeren toplam 96 adet vakaya AgNOR boyama yöntemi uygulanarak, AgNOR boyama yönteminin CIN tanısı koymada ve gradelendirmede yeri ve değeri saptanmaya çalışılmıştır.

Materyal Metod

Bu vaka kontrol modelinde 1990-1994 yıllan arasında Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümünde serviks dokusu içeren örneklerden % 10 lük formaldehit ile fikse edilip parafin takip sonrası H&E ile boyanmış ve ışık mikroskobu ile değerlendirilen CIN I, CIN II, CIN III ve serviks epidermoid karsinomu tanısı alan, HPV bulguları eşlik etmeyen yada saptanmayan 64 hastaya ait olgu vaka grubu olarak seçilmiştir. Kronik servisit tanısı almış, 32 hastaya ait olgu da nonspesifik kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Araştırmanın bağımlı ve bağımsız değişkenleri saptanmıştır.

Bağımsız değişkenler yaş ve grup , bağımlı değişkenler 100 hücredeki ortalama AgNOR sayısı ve her bir hücredeki 1 den 6 ya kadar değişen AgNOR beneği içeren hücrelerin oranıdır.

Vaka grubunda biyopsi materyali yetersizliği, yeterli kalitede boyanmama gibi benzeri teknik nedenler ile inceleme dışı bırakılan vakalar dışındaki grup 38 adet CIN I, 12 adet CIN II, 5 adet CIN III, 9 adet Epidermoid Karsinoma tanısı almış örneklerden oluşmaktadır.

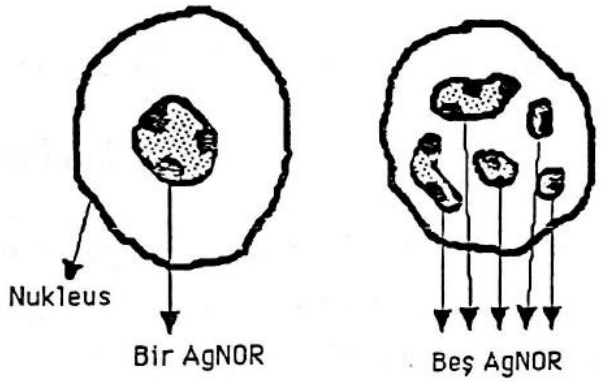
AgNOR yöntemi 1987 yılında Crocker ve Nar'ın önerdikleri yönteme göre

Jelatin solüsyonu ve Ag solüsyonu hazırlanarak uygulanmıştır [17]

AgNOR YÖNTEMİ ; % 10 formalin ile fikse edilmiş materyal rutin işlemden geçirilmiş ve 4 mikro-metre kalınlığında kesitler alınarak önce deparafinize edilmiş, alkol dehidratasyonunu takiben 8-10 dakika deiyonize suda yıkanarak rehidrate edilmiştir.

Jelatin solüsyondan 1 volüm, gümüş nitratlı solüsyondan 2 volüm alınarak çalışma solüsyonu hazırlanır.Çalışma solüsyonu hazırlanan lamlara damlatılır.

Solüsyon damlatılmış lamlar odada 35 dakika bekletilir. Preparatlar 15-20 dakika deiyonize suda yıkanır. Alkol ve ksilenden geçirilir.Sentetik balsam ile kapatılır. Değerlendirme ve sayma işlemi Şekil. 1 de olduğu gibi yapılır.



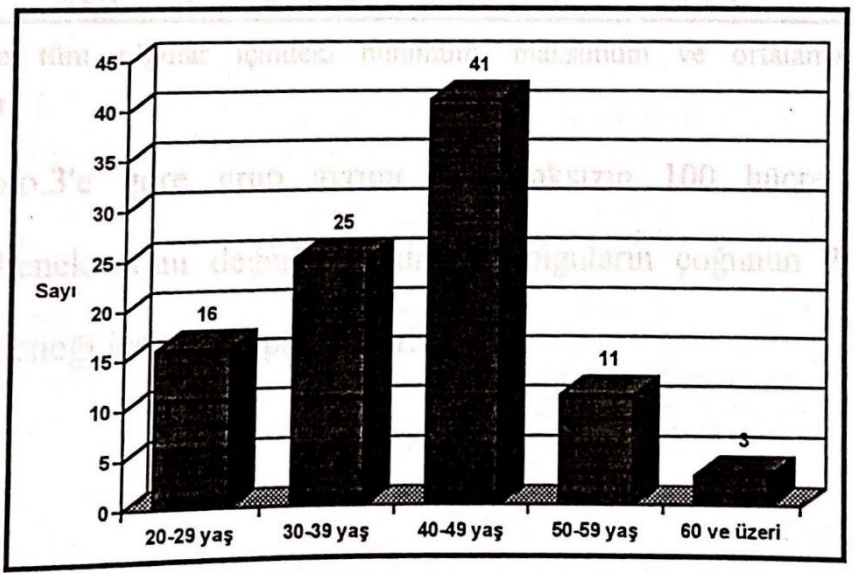
Şekil.1 Dağınık halde duran AgNOR benekleri ayrı ayrı sayılmıştır

Sayma işlemi D.C.Rowlands 'ın önerdiği şekilde displastik değişikler gösteren alanda ,skuamoz epitelde bazal tabakadan itibaren 100 hücre sayılarak yapılmıştır. Tümör dokusunda ise randomize 100 hücre sayılmıştır. Sayma işlemi 100 lük büyütmede ışık mikroskobu ile (Nikon-Alfaphot) immersiyon kullanılarak yapılmıştır.

Her bir spesmen için sayılan 100 hücre içindeki ortalama AgNOR sayısı ile her bir hücredeki 1 den 6 ya kadar değişen AgNOR beneği sayısı ve herbir hücredeki değişik AgNOR sayılarının oranları saptanmıştır.. Parametrelerin analizinde elde edilen ölçüm değerleri için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

(Student t testi), Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis Varyans Analizi ,sayım parametreleri için ise Kikare testi uygulandı.

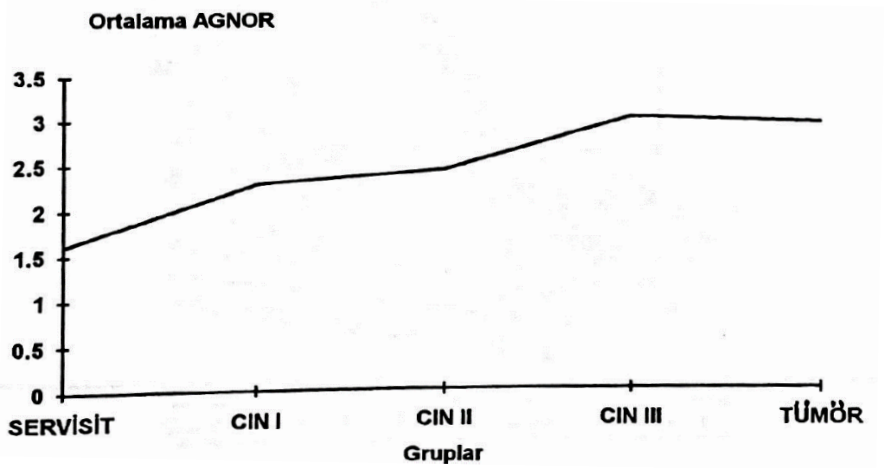
.Araştırmaya katılan 96 olgunun yaş gruplarına göre dağılımı Grafik. 1 de gösterilmiştir.



Grafik. 1 de görüldüğü gibi araştırmaya katılan kadınların çoğunluğu 40-49 yaş grubu arasındadır.

Araştırmaya katılan 96 hastanın yaş ortalaması 41,779+/-8.564 (min=26-mak=75)dir. CIN deki ortalama yaş 4.dekat içindedir.

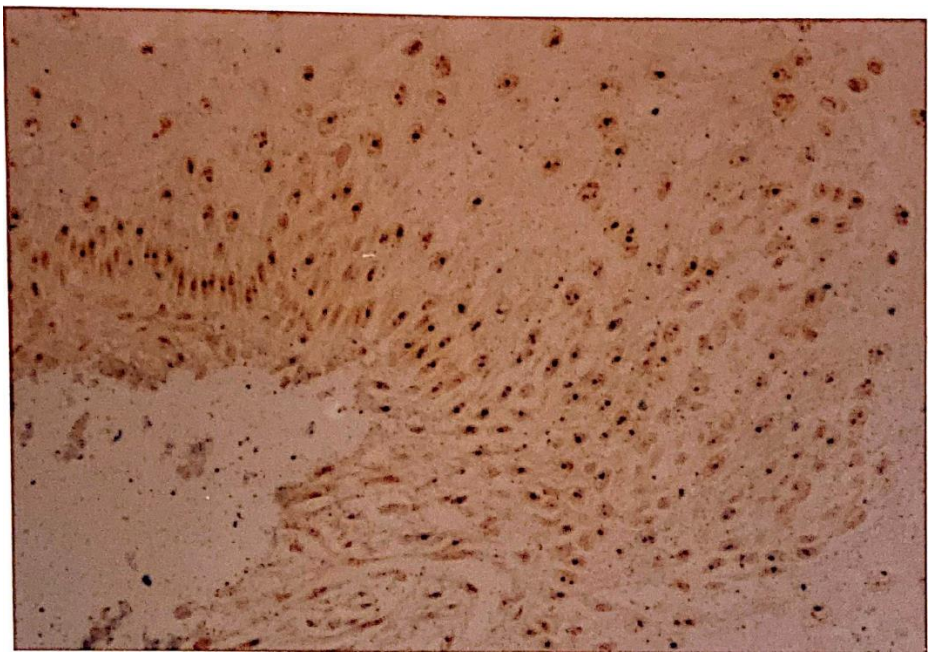
Grafik 2 Ortalama AgNOR sayısı eğrisi



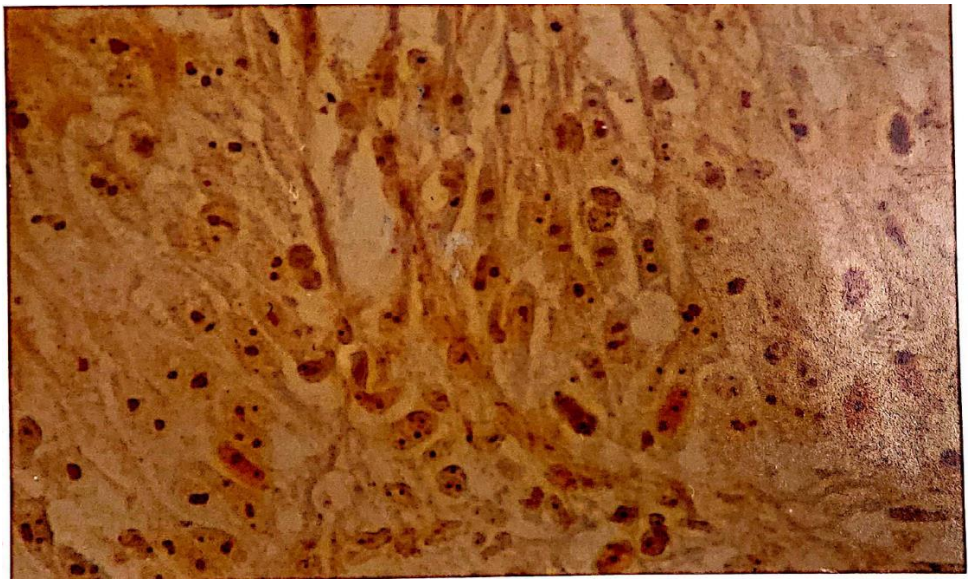
KW: 65.62 p:0.000<0.001 (X^2 de karşılık gelen SD:4

Grafik.2 de izlenildiği gibi CIN I'den CIN III'e doğru gittikçe ortalama AgNOR sayısında istatiksel olarak anlamlı bir artış görülmektedir.

AgNOR benekli hücreler-Kronik Servisit olgusu.**AgNOR x 100**

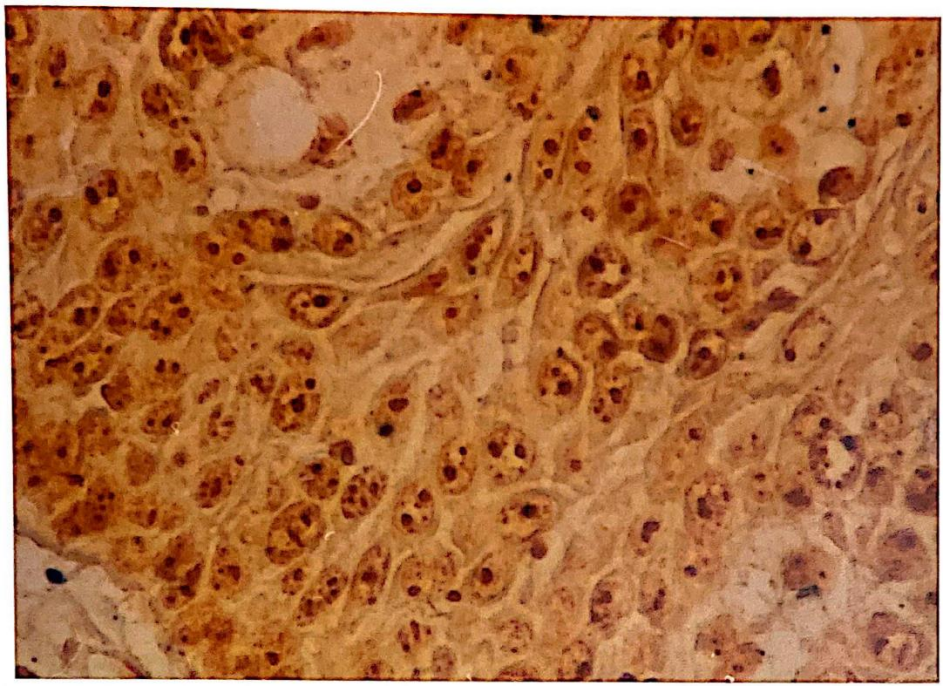


2 ve 3 AgNOR benekli hücreler -CIN I olgusu .**AgNOR x 400**



AgNOR benekleri nükleolus içerisinde koyu kahve ve/veya siyah renkte izlenmektedir. Zemin sarı-soluk kahverenkte boyanmaktadır. Zeminde AgNOR beneklerinden kolaylıkla ayırt edilebilen dağınık halde jelatin partikülleri görülmektedir.

3 ve 4 AgNOR benekli hücreler -CIN II olgusu **AgNOR x 400**



Her hücrede sayılan AgNOR beneklerinin gruplara göre dağılımı.

Kronik servisitte hücrelerin % 99 u 3 AgNOR beneğin altında benek içermektedir.

CN I ve CIN II gruplarında hücrelerin % 80 ' i 2 veya 3 AgNOR beneği içermektedir.

CIN III'de 2 ve 3 AgNOR beneği içeren hücreler % 60 oranındadır. CN III ve Epidermoid Karsinomada 4 veya daha fazla benekli hücrelerin oranı artmaktadır.

1 AgNOR benekli hücreler açısından guplar incelendiğinde lezyon derecesi arttıkça 1AgNOR benekli hücreler azalmaktadır.

Lezyon derecesi arttıkça düşük AgNOR benekli hücrelerin oranında azalış ve yüksek AgNOR benekli hücrelerin oranında artış gözlenmekte ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır.

SONUÇ ;

96 hastaya ait veriler incelendiğinde AgNOR beneği görülme durumlarına göre aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

AgNOR benekleri sayısı kronik servisitten tümöre doğru gittikçe sayısal artış göstermektedir.

Kronik servisitte ve düşük gradeli CIN'lerde düşük sayıda AgNOR beneği hakimken, yüksek gradeli CN lerde ve Epidermoid karsinoma da 4 veya daha çok AgNOR beneği sayısı içeren hücreler oran olarak artmaktadır. Bu artış istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

AgNOR boyası uygulanan hastaların yaş açısından karşılaştırılması.

CIN I ve Kronik servisit arasındaki karşılaştırmada Student t testi , diğer grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Yaş açısından ikişerli karşılaştırıldığında bulgular:

CIN I ile CIN II yaş açısından karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı fark vardır (CINII>CINI)

CIN I ile Epidermoid Karsinoma yaş açısından karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı fark vardır. (Epidermoid karsinoma > CIN I)

Diğer tüm guplar kendi aralarında ikişerli karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır

Ortalama AgNOR sayısı açısından grupların kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

CIN I ve Kronik servisitis karşılaştırmaları Student t testi, diğer karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapıldı .

Ortalama AgNOR sayısı açısından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında CIN III ve Epidermoid karsinoma dışında tüm karşılaştırmalar istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur

CN III ve Epidermoid Karsinoma olguları ortalama AgNOR sayısı açısından istatiksel olarak anlamlı fark göstermemektedir **.**

CIN I ve II de 5 AgNOR benekli hücreler dışında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

CIN I ve CIN III arasında 3 AgNOR beneği içeren hücreler için istatiksel olarak anlamlı fark yoktur.

CIN I ve CIN III arasında AgNOR sayılan açısından l, 2, 4, 5 AgNOR beneği içeren hücreler için istatiksel olarak anlamlı fark vardır.

CIN I ve Epidermoid karsinoma arasında 1 ve 3 AgNOR beneği içeren hücreler için istatiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ancak 2, 4 ve 5 AgNOR beneği içerenler açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardır.

CIN I ve kronik servisit arasında l, 3 ve 4 AgNOR beneği içeren hücreler açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardır.

Kronik servisitlerde 4 den fazla AgNOR beneği içeren hücre görülmemiştir.

CIN II ve CIN III arasında 2, 4, 5 AgNOR benekli hücreler açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardır.

CIN II ve Epidermoid karsinoma arasında 2, 4, 5 AgNOR beneği içeren hücreler açısından istatiksel olarak anlamlı fark vardır. Ancak 1 ve 3 benekli AgNOR hücreleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

CIN II ile kronik servisit arasında l, 2, 3, 4 ve 5 AgNOR beneği içeren hücreler açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur**.**

CIN III ile Epidermoid karsinoma arasında l, 2, 3, 4 ve 5 AgNOR beneği içeren hücreler açısından anlamlı fark yoktur.

CIN III ile kronik servisit arasında l, 3, 4 ve 5 AgNOR beneği içeren hücreler açısından anlamlı fark vardır.

Epidermoid Karsinoma ile kronik servisit arasında l, 2, 3, 4 ve 5 AgNOR beneği içeren hücreler açısından anlamlı bir istatiksel farklılık bulunmuştur.

Epidermoid Karsinomada 6 AgNOR beneği içeren hücreler gözlenmektedir. AgNOR benekleri tümör hücrelerinde zaman zaman dağınık halde izlenmektedir.

TARTIŞMA

CIN 1967 yılında Richart tarafından patoloji terminolojisinde kullanılmaya başlanmıştır . CIN bir skuamoz epitel bozukluğu olup displazi başlığı altında toplanmaya çalışılmıştır. Ancak bu tanımlama klinik ve patolojik olarak yetersiz kalmıştır. CIN tanımı displaziyi neoplastik bir proçes olarak kabul eder ve tüm lezyonları tek bir hastalık olarak ele alır.Progrese olarak karsinoma in-situ veya invaziv karsinoma dönüşebilir. Bu nedenle CIN tanısı ve gradelendirilmesi büyük önem taşımaktadır . Serviks lezyonlarında diagnostik doğruluğu artırmak amacı ile pek çok teknikle inceleme yapılmaktadır.

D.C. Rowlands ve arkadaşları Crocker ve Nar'ın çok sayıda lezyonda uyguladıkları NOR'un gösterimini sağlayan gümüş boya yöntemini serviks lezyonlarına uygulamışlardır.

AgNOR yöntemi daha önce yapılan araştırmalarda lenfomalarda, maligı melanomalarda, benign deri lezyonlarında, çocukluk çağı tümörlerinde tanısal olarak değerli bir boyanma yöntemidir. NOR hücre içerisinde bir replikasyon markerı gibi düşünülmektedir. D.C. Rowlans tarafindan serviks lezyonlarına uygulanan AgNOR yöntemi sonucunda normal serviks ile CIN III arasında belirgin bir fark gösterilmiş CIN I, CIN II ve CIN III arasında da farklılık izlenmiş, ancak normal serviks ile CIN I, CIN II arasında fark saptanmamıştır .

Bu çalışmadaki sonuçlar ile yukardaki sonuçlar karşılaştırıldığında farklı olarak kronik servisit ile CIN I, CIN II olguları arasında bir fark saptanmıştır. Kronik servisit ile CIN I lezyonları arasında Rowlands'ın çalışmasında fark gözlenmemesi, CIN I'in histolojik olarak konulan tanısındaki karışıklıktan kaynaklanabilir.

NOR bir proliferasyon marker'ı olarak düşünüldüğüne göre bu lezyonlarda da anlamlı bir farklılık ortaya çıkması gerekirdi. Ancak burada bir diğer sorun da AgNOR beneği sayma işlemindeki farklılıktır .

Egan ve Crocker'ın çalışmasında AgNOR benek sayısı CIN I'den CIN III'e doğu gittikçe artış göstermektedir. Çalışmamız bu bulgular ile uyumludur .Çalışmaların standart şartlarda olup olmadığı AgNOR'un boyanmasını etkilemekte ve sayımda farklılıklar yaratmaktadır . . Egan ve Crocker standardizasyon işlemine önem vermişler ve AgNOR benek sayımı için boyanma süresinin sabit tutulması gerektiğini vurgulamışlardır

D.C. Rowland'a göre AgNOR tanıdan ziyade H&E ile konulan histolojik tanılara yardımcı bir uygulamadır .

Wood aynı boyama yöntemini uygulayarak Egan'ın çalışmasıyla uyumlu olarak özellikle normal serviks ve CIN lezyonlarının ayırımında ve CIN III olgularında belirgin farklılık bulmuştur. Bu çalışma içerisinde de CIN I ve CIN II lezyonları arasında belirgin fark gözlenmemiştir ([76]).

Rowland ve Wood'a göre sonuçların birbirinden farklı olması ektoserviks epitelinde seçilen alanların farklı olmasıdır. Buna ek olarak Rowland inflamasyon , skuamoz metaplazi gibi faktörlerin özel bir antite olarak ele alınması gerektiğini düşünmektedir ([64,76]).

Rowlandın önerdiği boyanma süresi 30 dakikadır. Bu sürede AgNOR benekleri tek tek gözlenmiştir ([64]).Crocker'da çalışmalarında bu sürenin önemini vurgulamıştır.

Egan, Wood ve Thichett lezyon derecesi arttıkça AgNOR benek sayısında artma olduğunu gözlemişlerdir. Egan AgNOR ile boyamanın CIN ile bazal hücre hiperplazisini, CIN III ile inkomplet skuamoz metaplaziyi birbirinden kolaylıkla ayırt edebilmemizi sağlayacak bir yöntem olduğunu öne sürmüştür .[25]

Lahsmi serviksin inflamatuar, premalign ve malign lezyonlarında AgNOR boyasını uygulamış ve üç grup arasında belirgin farklılık saptamıştır . [46]

Leopardi de normal serviks dokusu ile CIN I,CIN II ile CIN III ve CIN I arasında ve CIN II ile CIN III arasında anlamlı farklılık gözlemektedir . [49]

AgNOR boyama yöntemi kolay uygulanabilir bir yöntem olmakla beraber standizasyonu çok önemlidir.Bazı vakalarda artefakt yoğunluğu belirli bir oranın altına indirilememiştir. Ancak istatiksel olarak sonuçların anlamlı bulunmuştur. AgNOR benek sayılarının kronik servisit ve CIN I olguları arasında belirgin farklılık göstermesi bu boyama yöntemine değer kazandırmıştır. Sonuçlarımız; Thichett'ın AgNOR yöntemini flow sitometri ile karşılaştırmalı çalışmasıyla uyumlu bulunmuştur.Çoğu araştırmacı NOR'un hücre aktivitesini ve proliferasyonunu gösterdiğini ileri sürmüştür.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu düşünceyi desteklemiştir. O halde CIN lezyonlarında ve tümörde artan proliferasyon aktivitesine göre AgNOR benek sayısında artma gözlenmektedir. Bu düşünce Egan, Wood, Thichett'ın sonuçlarıyla uyumlu olarak çalışmamızla doğu orantılı bir korelasyon göstermektedir.

CIN lezyonlarında tam koymak ve grade'i saptamak açısından AgNOR boyama yöntemide rutin boyamada kullanılan H&E ile birlikte karşılaştırmalı olarak uygulanabilecek ve anlamlı olabilecek yöntemlerden biri olarak geçmişte değer bulmuştur.

Sonuç;

Kronik servisit ve düşük gradeli CINlerde düşük sayıda AgNOR beneği hakimken yüksek gradeli CINler ve Epiderm oid Karsinoma'da daha yüksek oranda AgNOR beneği saptanmıştır. (Kronik servisit: 1.610+/-0.218,Epidennoid karsinoma:2.947+/-0.383

Düşük gradeli CIN' lerde ve kronik servisite 1, 2,ve 3 AgNOR benekli hücreler hakimken, yüksek gradeli CIN'lerde ve Epidermoid karsinomada nükleolus içerisindeki AgNOR beneği sayısında artış gözlenmektedir.

Ortalama AgNOR sayısı yaş gruplarından bağımsızdır.

CIN I ile kronik servisitli hastalarda ortalama AgNOR beneği sayısı açısından anlamlı fark saptanmıştır.

CIN I ve CIN II , CIN I ve CIN II, CIN II ile konik servisit, Epidermoid karsinoma ile kronik servisit arasında ortalama AgNOR beneği sayısı açısından anlamlı fark bulunmaktadır.

Kronik servisitlerde 4 ve üzerinde AgNOR beneği içeren hücreler görülmemektedir.

CIN III ile epidermoid karsinoma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın 6 AgNOR beneği içeren hücre Epidermoid karsinoma olgularında gözlenmiştir.

Bu gözlemler AgNOR boyama yönteminin serviks lezyonlarının tanısında ve gradelendirilmesinde yardımcı olabilecek bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Bugün halen bu yöntem ucuz olması nedeniyle bazı ülkelerde kullanılmaya devam etmekte ve amlamlı bulunmaktadır.[86,87, 888]

Kaynaklar .

Anderson MC, Brown CL, Buckley CH et al. Current Views on cervical Intraepithelial Neoplasia. *J. Clin. Pathol*. 1991 ;44:969-78.

Anuga MV et al. Evidence of Mendelian Inheritance of the Nucleolar Organizer Regions in the Spanish Common Rabbit. *J.Hered*. 1989;80: 85-6

Ayres JG, Crocker JG, Skilbeck NQ. Differentiation of from Normal and Reactive Mesothelial Cells by the Argyrophil Technique for Nucleolar Organizer Region Associated Proteins. *Thorax* 1988;43:366-70.

Benda JA Pathology of Cervical Carcinoma and its Prognostic Implications. *Seminars in Oncolog* 1994;21: 3-11.

Bitterman P, Jenson AB. Uterine Cervix. *Pathology of Incipient Neoplasia* 2nd ed.Philadelphia,Saunders 1993:248-67.

Boldy DAR, Crocker J, Ayres JG. Technical Method: Application of the AgNOR Method to Cell Imprints of Lymphoid Tissue. *J. Pathol.* 1989;157:75-6.

Brescia RJ, Jenson A, Lancaster W et al. The Role of Human Papillomaviruses in the Pathogenesis and Histologic Classification of Precancerous Lesions of the Cervix. *Hum. Pathol.* 1986;6:552-9.

Bryan RL, Crocker J, Farr A. NORs in Kidney Tumours and Xanthogranulomatous Pyelonephritis. *J. Clin. Pathol.* 1990;43:147-8.

Butler MG et al. Effects of Age, Sex and Multiple Endocrine Neoplasia Type-Il on Silver Stained NORs. *Mechanism of Ageing and Development* 198;47:17-24.

Byrne P, Williams A, Rollason T. Studies of Lectin Binding to the Human Cervix Uteri: Il.Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Squamous Carcinoma. *Histochemical J.* 1989;21;323-36.

Chiu KY, Loke SL, Wong KK et al. Improved Silver Technique for Showing Nucleolar Organiser in Paraffn Wax Sections. *J. Clin. Pathol*. 1989;42:992-4.

Crocker J. Nucleolar Organiser Region. *Current Topics in Pathol.* 1989;92-149.

Crocker J, Boldy DAR, Egan W. How Should we Count AgNORs? Proposals for a Standardized Approach. *J. Pathol*. 1989;158:185-8.

Crocker J, Egan MJ. Correlation Between NOR Sizes and Numbers in Non-Hodgkin's Lymphomas. *J. Pathol.* 1988;156:233-9.

Crocker J, MacArmey JC, Smith PJ. Correlation Between DNA Flow Cytomeå-ic and NORs data in Non-Hodgkin's Lymphomas. *J. Pathol.* 1988;154:151-6.

Crocker J, McGovern J. NORS in Nomal, Cirrhotic and Carcinomatous Livers. J. Clin. Pathol. 1988;41:1044-8.

Crocker J, Nar P. NOR in Lymphoma. *J. Pathol.* 1987;51:111-8.

Butler MG et al. Effects of Age, Sex and Multiple Endocrine Neoplasia Type-Il on Silver Stained NORs. *Mechanism of Ageing and Development* 198;47:17-24.

Byrne P, Williams A, Rollason T. Studies of Lectin Binding to the Human Cervix Uteri: Il.Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Squamous Carcinoma. *Histochemical J.* 1989;21;323-36.

Chiu KY, Loke SL, Wong KK et al. Improved Silver Technique for Showing Nucleolar Organiser in Paraffn Wax Sections. *J. Clin. Pathol*. 1989;42:992-4.

Crocker J. Nucleolar Organiser Region. *Current Topics in Pathol*. 1989;92-149.

Crocker J, Boldy DAR, Egan W. How Should we Count AgNORs? Proposals for a Standardized Approach. *J. Pathol*. 1989;158:185-8.

Crocker J, Egan MJ. Correlation Between NOR Sizes and Numbers in Non-Hodgkin's Lymphomas. *J. Pathol.* 1988;156:233-9.

Crocker J, MacArmey JC, Smith PJ. Correlation Between DNA Flow Cytomeå-ic and NORs data in Non-Hodgkin's Lymphomas. *J. Pathol.* 1988;154:151-6.

Crocker J, McGovern J. NORS in Nomal, Cirrhotic and Carcinomatous Livers. J. Clin. Pathol. 1988;41:1044-8.

Crocker J, Nar P. NOR in Lymphoma. *J. Pathol.* 1987;51:111-8.

Crocker J, Skilbeck N. NOR Associated Proteins in Cutenous Melanotic Lesions: a Quantitavite Study. *J. Clin. Pathol,* 1987;40:885-9.

Darne JF, Polacarz S V, Sheridan E et al. Nucleolar Organizer Regions in Adenocarcinoma of the Cervix. *J. Clin. Pathol.* 1990;43: 657-66.

Das BC et al. The Number of Silver Stainmg NORs (DNA) in .Lymphocytes of Newborns and its Relationship to Human Development. *Mechanisms of Ageing and Development* 1986;36: 1 17-23.

Derenzini M, Romagloli T, Ceccarelli C, Eusebi V. Letter: Fixsatives and Silver Stainability of NOR Proteins at the Light Microscopic Level. *J. Histochem .Cytochem.* 1988; 36:1453-4.

Devictor B, Pascal B, Lucien P et al. c-myc Protein and Ki-67 Antigen Immunodetection in Patients with Uterine Cervix Neoplasia: Correlation of Microcytophotometric Analysis and *Histological Data. Gynecol. Oncol.*1993;49:284-90.

Editorial. NORs: A New Method for the Pathologist. *Lancet* 1987;l:1413-4.

Egan MJ, Crocker J. Nucleolar Organiser Regions in Cutaneous Tumours. *J. Clin. Pathol.* 1988;154:247-53.

Egan M, Freeth M, Crocker J. Intraepithelial Neoplasia, Human Papilloma Virus Infection and Argyrophilic Nucleoprotein in Cervical Epithelium . *Histopatholgy* 1988;13:561-7.

Egan M, Freeth M, Crocker J. Relationship Between Intraepithelial Neoplasia of the Cervix and the Size and Number of Nucleolar Organiser Regions . *Gynecol. Oncol.*1990;36:30-3.

Egan MJ, Raafat F, Crocker J, Smith K. NORs in Small cell Tumours of Childhood. *J. Pathol.* 1987;153:275-80.

Egan MJ, Raafat F, Crocker J, Smith K. NORs in Fibrous Proliferations of Childhood and Infantile Fibrosarcoma. *J. Clin. Pathol*. 1988;41:31-3.

Egan M, Ramsden K, Crocker J. Diagnostic Siglificance of Mean Numbers of NORs in Benign and Malignant Transitional Tumours of Nose. *Histopathology*.1988;13:579-81.

Fakan S, Hernandez-Verdun D. The Nucleolus and the NORs. *Biology of the cell.* 1986;56:189-206.

Fallowfield NE, Dodson AR, cook MG. NOR in Melanocytic Dysplasia and Melanoma. *Histopathology* 1988;13:95-9.

Fallowfield B/E, Dodson AR, Cook MG. The Value of NOR Staining in the Differential Diagnosis of Borderline Melanocytic Lesions. *Histopathology* 1989;14: 299-304.

Fu & Reagan. Patholog of the Uterine Cervix, Vagina, *Vulva.* Philadelphia, Saunders 1989;225-69.

Garcia RL, Coltrera ND, Gown AM. Analysis of Proliferative Grade Using Anti-PCNA/Cyclin Monoclonal Antibodies in Fixed, Embedded Tissues. Am. *J. Pathol.* 1989;134:733-9.

Giri DD et al. Silver-binding NORs (AgNORs) in Benign and Malignant Breast Lesions: Correlation with Ploidy and Growth Phase by DNA Flow Cytometry. *J. Pathol.* 1989;157:307-13.

Goodpasture C, Bloom SE. Visualization of NORs in Mammalian Chromosomes Using Silver Staining. *Chromosoma* 1975;53:37-50.

Hall PA, Levison DA. Review: Assessment of Cell Proliferation in Histological Material. *J. Clin. Pathol.*1990;43:184-192.

Hanselaar AGJM, Vooijs GP, Palphlatz MMM. DNA Ploidy and Cytophotometric Analysis of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade Ill and Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Cytometry* 1990;11:624-9.

Hansen AB, Bjerregaard B, Ovesen H, Horn T. AgNOR Counts and Histological Grade in Stage pTa Bladder Tumours: Reproducibility and Relation to Recurrence Pattern. *Histopathology* 1992;20:257-62.

Hatch DK. Preinvasive Cervical Neoplasia. *Seminars in Oncology* 1994;21:12-6.

Hirai H. Paragonimus Ohirai: identification of Nucleolar Organizer Regions (NORs) and Silver Nitrate Staining Pattern in Spermatogenesis. *Experimental Parasitology* 1988;67:281-6.

Howell WM, Black DA. Controlled Silver Staining of NORs with a Protective Colloidal Developer: a I-step Method. *Experientia* 1980;36:1014.

Howell WM, Denton TE, Diamond JR. Differentional Staining of the Satellite Regions of Human Acrocentric Chromosomes. *Experientia1*975;31:260-2.

Jan Mohammed RM, Armstrong SJ, Crocker J et al. The Relationship Between Number of Interphase NORs and NOR-bearing Chromosomes in Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Pathol.* 1989;158:3-7.

Kanitakis J, Hoyo E, Hermier C et al. Nucleolar Organiser Regions Enumeration in Keratoacanthomas and Squamous Cell Carcinomas of the Skin. *Cancer* 1992; 69:2937-Lahshmi S, Nair SA, Jayasree K. Argyrophilic Nucleolar Organiser Regions in Inflammatory Pre-m=ant and Maligmt Lesions of the Uterine Cervix. *Cancer-Lett.* 1993;30:197-201.

Lambert B, Barette B, LePage Y. Studies of DNA Content in Cenrical Intraepithelial Neoplasia by Cytologic and Histologic Flow Cytometry. *Can J. Surg.* 1989; 32:204-6.

Leong ASY, Raymond WA. Demonstration of AgNOR-Related Proteins in Microwave-fixed Tissues *J. Pathol.* 1988;156:352.

Leopardi O, Colavecchio M, Colecchia M, Dede A. Value of AgNOR Counts in Cervical Pathology. Eur. *J. Gynecol. Oncol.* 1992;13:539-44.

Mayr B, Gruber K, Brem G et al. Genetic Studies on Nucleolus Organizer Regions (NORs) in Cattle. *Genet. Res. Camb.* 1989;53:111-8.

Morelli AE, Carlos S, Guillermo DP. Relationship Between Types of Human Papillomavirus and Langerhans Cells in Cervical Condyloma and Intraepithelial Neoplasia. Am. *J. Clin. Pathol.* 1993; 99;200-6.

Morrison EAB, Ho GYF, Vermund SH et al. Human Papilloma Virus Infection and Other Risk Factors for Cervical Neoplasia: A Case Contol study. *Int. J. Cancer* 1991;49:6-13.

Nafussi Al AL, Colquhoun Mild Cen,'ical Intraepithelial Neoplasia (CIN I): a Histological Overdiaglosis. Histopatholou 1990; 17:557-61.

Nairn ER, Crocker J, McGovern J. Limited Value of AgNOR Enumeration in Assessment of Thyroid Neoplasm. *J. Clin. Pathol.*1988;41:1136.

Ooms ECM, Veldhuizen RW. Argyrophilic Proteins of the NOR in Bladder -Tumors. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* 1989;414:365-9.

Östör GA. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1993;12:186-92.

Ramsden KL, Murra P. Nucleolar Organising Regions in Cervical Squamous Pathology. *J. Clin. Pathol.* 1989;42:781-2.

Raymond WA, Leong ASY. NORs Relate to Growth Fraction in Human Breast Carcinoma. *Hum. Pathol*. 1989;20:741-6.

Richart CJ, Furness PN. Basement Membrane Continuity in Benign, Premaliglant and Malignant Epithelial Conditions of the Uterine Cervix. *Histopathology* 1990;16:47-52.

Richart RM, Barron BA. A Follow up Study of Patients with Cervical Dysplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1969;105:386-93.

Richart RMA. Modified Terminology for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet. Gynecol*. 1990;75:131-2.

Robbins BA, Vea D, Ogata K. Immunohistochemical Detection of Proliferating Cell Nuclear Antigen in Solid Human Malignancies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987;111:841-5.

Rowlands DC. Nucleolar Organizing Regions in Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J. Clin. Pathol.* 1988;41:1200-2.

Rowlands DC.(Comments). *J. Clin. Pathol.* 1989;7:782, 783-4.

Sato S. Color Differential Staining of NOR Associated Heterochromatic Segments Using Acridine Orange. *Stain Technology*. 1988;63:235-40.

Seçkin S. Servikal Intraepitelial Neoplazi ve invaziv Karsinoma *Ankara Patoloji Bülteni* 1993 ;10:20-3.

Serra V, Ramirez AA, Coral L. Distribution of Involucrin in Normal and Pathological Human Uterüle Cervix. *Gynecol. Oncol*. 1990;36:34-42.

Shiro T, Seki T et al. A Correlation of Argyrophillic Nucleolar Organizer Regions with Stages of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 1993;71;44:9.

Shurbaji MS, Brooks SK, Thurmond TS. Proliferating Cell Nuclear Antigen Immunoreactivity in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Benigl Cervical Epithelium. *Am. J. Clin. Pathol.* 1993:100:22-6.

Smith R, Crocker J. Evaluation of NOR Associated Proteins in Breast Malignancy. *Histopathology* 1988;12:113-25.

Sternberg SS. *Histology for Pathologist*. New York. Raven Press.1992;801-7.

Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. New York Raven Press. 1994;2055-67.

Thicket NIK, Griffen NR, Griffiths AP. A study of Nucleolar Organizer Regions in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Human Papilloma Virus infection. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 1989;8:331-9.

Turyk ME, Golub TR, Wood NB. Growth and Characterization of Epithelial Cells from Normal Human Uterine Ectocervix and Endocervix. *In vitro Cellular and Developmental Biology* 1989;25:544-56.

Walker RA. Commentary: The Histopathological Evaluation of Nucleolar Organiser Region Proteins. *Histopathology* 1988;12: 221-3.

Wood AJ. Use of Nucleolar Organiser Regions (NOR's) for Diaglosing Gynaecological Neoplasia. *J. Clin. Pathol.* 1989;42:782-3.

Wood AJ. Use of Nucleolar Organiser Regions (NOR's) for Diaglosing Gynaecological Neoplasia. *J. Clin. Pathol.* 1989;42:782-3.

Fahad Mansoor Samadi,[1] Bastain Thattil Sebastian,[2] Anil Singh,[3] Silver Binding Nucleolar Organizer Regions Dots in Oral Leukoplakia with Epithelial Dysplasia and Oral Squamous Cell Carcinoma: An *In Vivo* Study International Scholarly Research Notices / 2014 Article ID 479187 | https://doi.org/10.1155/2014/479187

87-AysunBARANSELISIR [1], Kemal BAKIR [2,...] **AgNOR Yöntemi ile Insan Epidermisinden** Yaş Tespiti , Fırat Tıp Dergisi 2004, Cilt 9, Sayı 3, Sayfa(lar) 075-078

88-Krishan Kumar Tyagi[1], Lokesh ChandraYear : journal of family medice and primary care

AgNOR as an effective diagnostic tool for determining the proliferative nature of different types of odontogenic cysts 2020 | Volume :9 | Issue : 1 | Page : 125-130

Presentation ID / Sunum No= 243

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7739-4253

Siproteron Asetat Uygulaması ile Gelişen Testis Zedelenmesinin Giderilmesinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü İlaçların Etkisi ve Adjuvan LH Uygulamasının Yeri

Asst. Prof. Dr. Eyüp Dil[1], Prof.Dr. Rasin Özyavuz[2], Prof.Dr. Nuri İhsan Kalyoncu[3], Prof.Dr. Ümit Çobanoğlu[4], Prof.Dr. Ersagun Karaguzel[2], Prof.Dr. Murat Topbaş[5], Exp. Dr. Metin Gür[6]

[1]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[5]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
[6]Samsun Gazi Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği
**Corresponding author: Eyüp Dil*

Özet

Amaç: Antiandrojenler ileri evre prostat kanserinin tedavisi yanında günümüzde farklı endikasyonlarda kullanılabilmektedir. Ratlarda, farklı antiandrojenlerin erkek üreme organlarına etkileri incelenmiş ve siproteron asetatın (SA) testis zedelenmesine neden olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, SA'a bağlı testis zedelenmesinin önlenmesinde adjuvan LH replasmanının yeri ve oluşmuş zedelenmenin giderilmesine anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkisini incelemek amaçlanmıştır. Materyal metot: Her biri 8 rat içeren 5 grup oluşturuldu. Grup 1 ve Grup 2 (SA ve SA+ LH)'de 14 günlük uygulama sonrasında testis ağırlığı ve histopatolojisi incelendi. Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 (SA+ serum fizyolojik, SA+ kaptopril ve SA+ lisinopril)'de 14 günlük SA sonrası dönemde 30 güne tamamlanan tedaviler sonrasında testis ağırlığı ve histopatolojisi incelendi. Sonuç: SA'ya bağlı testis histopatolojisindeki gelişen bozukluk adjuvan LH tedavisi ile engelllendi. Bozukluk reversible olmasına karşın anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkisi ortaya konulamadı. SA'nın testiste reversible bir bozulmaya neden olduğu ve bunun adjuvan LH replasmanı ile engellenebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Androjen Antagonistleri, Luteinizan Hormon, Rat, Siproteron Asetat, Testis, Kaptopril, Lisinopril

GİRİŞ

Androjen reseptör blokörleri, ileri evre prostat kanserli hastaların tedavisinde kullanılan dolaşımdaki ve prostat dokusundaki androjenleri medikal olarak kastre eden ajanlardır [123].

Siproteron asetat (SA), prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk antiandrojendir. Steroid yapıda bir ilaç olup hem androjen reseptörlerini bloke eder hem de progestasyonel etki gösterir [4]. Kardiyovasküler sistemi üzerine etkilerinin yanında, libido kaybı, erektil disfonksiyon, hepatotoksisite ve

jinekomasti gibi yan etkileri vardır [5]. Akne, hirşutizim, hepatik porfiria ve penil cerrahiler sırasında kullanılan SA ve diğer antiandrojenlerin bu yan etkilerinden testisleri korumak gerekmektedir. [6789].

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri kompetitif olarak enzime bağlanıp etkilerini ortaya çıkartır. Normal hücrelerde sitoprotektif etkileri olan ADE inhibitörleri, aynı zamanda antioksidan ve serbest radikal temizleyici özelliklerine sahiptir. ADE inhibitörü olan kaptopril ve lisinopril yapısında sülfidril (SH) veya tiyol radikali taşır. Kaptopril Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ederek, testisde glukoz alımıyla kan akımını ve spermatositlerin sayısını arttırırken, lisinopril fibröz veya neoplastik hücre büyümesinde etkili olur [10 11 12].

Luteinizan hormon (LH), anterior hipofizdeki bazofilik gonadotropik hücrelerden salgılanan, glikoprotein yapıda heterodimerik hormondur. Gonadotropinler hipofizden episodik olarak salgılanırlar. Yarı ömrü 1 saat olan LH, erkeklerde 60-120 dakika arayla salgılanır. Erkekte LH salınımı primer olarak testosteron tarafından inhibe edilir. LH hipofizde, insan koryonik gonadotropin (hCG) ise esas olarak plasentada sentezlenir. İdrar veya rekombinant kaynaklardan türetilen bir LH analoğu olan (hCG), intratestiküler Leydig hücrelerinde testosteron üretimini uyarır. Testosteron Sertoli hücrelerinin içinde androjen reseptörlerine bağlanarak spermatogenezi başlatır, sürdürür ve germ hücre apopitozunu inhibe eder [13].

Bu çalışmada, SA ile oluşan testis hasarının önlemede LH, kaptopril ve lisinoprilin etkilerini histopatolojik olarak göstermek amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Sprague Dawley cinsi, 3-5 aylık 250–350 gr ağırlığındaki erkek ratlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edildi (Trabzon, Türkiye). Tüm hayvanlar, Ulusal Bilimler Akademisi tarafından hazırlanan ve Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yayınlanan "Laboratuar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu"'nda belirtilen kriterlere göre bakıma alındı. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu(Trabzon, Türkiye)'ndan onay alındı (2011-2,3).

Hayvanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde bakıma alındı. Tüm hayvanlar, 22 ± 3 ° C sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık: 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde% 55-60 nem oranına sahip steril bir deneysel hayvan ünitesi ortamında muhafaza edildi ve beslendi. Deney boyunca sıçanların ticari olarak temin edilebilen standart fare yemine (Bayramoğlu Yem ve Un Sanayi Ticaret Şirketi Erzurum, Türkiye) ve musluk suyuna erişimleri sağlandı. Laboratuvar koşullarına adaptasyon için yeterli süre bırakıldıktan sonra deney hayvanları rastgele olarak beş gruba ayrıldı.

Toplam 40 adet rat ağırlıklarına göre homojenize edildi ve her grupta sekiz adet olacak şekilde beş gruba ayrıldı. Beş gruba 14 gün SA(Androcur 100 mg tablet,Bayer Türk) 25 mg/kg/gün 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülerek oral gavaj ile verildi. Grup1 (kontrol) : oral gavaj ile 14 gün 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülmüş SA 25 mg/kg/gün verildi. Grup 2: oral gavaj ile 14 gün 1/3 oranda etil alkol ve serum fizyolojik içinde çözülmüş SA 25 mg/kg/gün + subkutan hCG (Pregnyl 1500 IU) 80 Ünite/gün verildi. Grup 3: oral gavaj ile 30 gün serum sadece fizyolojik verildi. Grup 4: oral gavaj ile 30 gün kaptopril 30 mg/kg/gün serum fizyolojik içinde çözülerek verildi . Grup 5: oral gavaj ile 30 gün süreyle 5 mg/kg/gün serum fizyolojik içinde çözülerek lisinopril verildi. Grup 1-2 14 gün sonra, Grup 3-5 30 gün sonra işleme alındı. Tüm gruplara 50 mg / kg intraperitoneal ketamin hidroklorür (Ketalar ®, Eczacıbaşı Parke Davis, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg / kg intraperitoneal Xylazine HCl (Alfazyne®, Alfasan International BV Woerden, Hollanda) ile anestezi uygulanarak ratlar sacrifiye edildi ve testis örnekleri alındı.

Makroskopik Değerlendirme

İzole edilen organlar solüsyonlarına konulmadan önce Farmakoloji Laboratuarındaki hassas terazi ile tartıldı. Örnekler daha sonra patolojik incelemenin yapılacağı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına teslim edildi.

Histopatolojik inceleme :

Testis dokuları Bouin solüsyonu içinde 24 saat tespit edildi; alkol, ksilol ve parafin serilerinden oluşan rutin takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlığında alınan kesitler hematoksilen-eozin ile boyandı. Kesitler Nikon E 200 model ışık mikroskobunda Dianne M.

Creasy'in EPA, OECD 416 ve OECD 421 kaynaklarına dayanarak yapmış olduğu bir çalışmada testis için belirlediği kriterleri esas alarak değerlendirildi.

Buna göre;

0 - Normal, 1- "Retainedspermatid" varlığı, 2 - Eksilmiş germ hücre kalınlığı, 3 - Çok çekirdekli dev hücre, 4 - Kopmuş spermatogenetik hücre varlığı, 5 - İntertisyel yapıda değişiklik olması

İstatistiksel analiz :

Sonuçlar SPSS (IBM, Şikago, ABD) programı ile analiz edildi. Testislerin ağırlıkları tek yönlü Anova İstatiksel Analizi ile incelenmiştir. Diğer verileri değerlendirmek için ise Kruskal-Wallis Testi (post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U Testi) kullanıldı. İstatiksel olarak $p< 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Testis ağırlığı açısından 14 gün takip edilen Grup 1(2883±037) ve Grup 2 (3267±212) arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1). Histopatolojik açıdan Grup1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,029$) (Tablo 2) (Resim 1). 30 gün takip edilen Grup 3-5 arasında testis ağırlıkları açısından fark saptanmadı (Tablo 3). Grup 3, Grup 4 ve Grup 5 arasında histopatolojik olarak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 1- SAve SA+ LH ortalama testis ağırlıkları

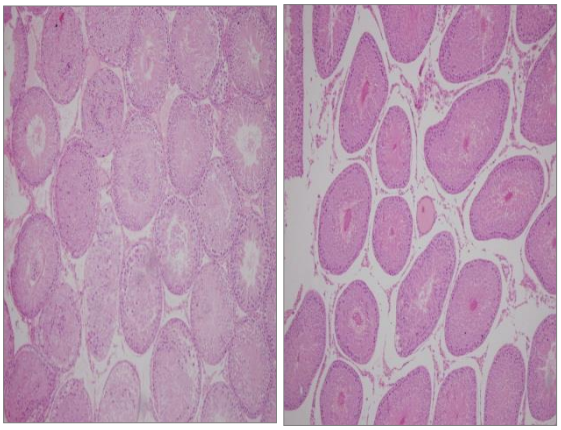
	Ortalama ± Standart sapma
Grup1: SA	2883 ± 037
Grup 2: SA + LH*	3267 ± 212

p*=0,001 (Tek yönlü ANOVA testi)

Tablo 2- SA ve SA+ LH verilen grupların histopatolojik skorları

	Siproteron asetat	Siproteron asetat + LH
Denek 1	2	0
Denek 2	2	0
Denek 3	2	0
Denek 4	3	0
Denek 5	3	0
Denek 6	2	0
Denek 7	3	0
Denek 8	3	0

p = 0,029(Kruskal-Wallis testi)



A B

Resim 1- Grup 1 ve Grup 2 histopatolojik görüntü

Tablo-3 SA+ serum fizyolojik, SA+ kaptopil ve SA+ lisinopril ortalama testis ağırlıkları

	Ortalama ± standart sapma
SA+ serum fizyolojik	3332 ± 262
SA+ kaptopril	3454 ± 281
SA+ lisinopril	3270 ± 174

p=0,326842 (Tek yönlü ANOVA testi)

TARTIŞMA

Androjen yükünün prostat kanseri üzerine olan etkilerinin ortaya konulmasından sonra, antiandrojen bir tedavi seçeneği olmuş ve prostat kanseri tedavisindeki yerini almıştır. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan antiandrojenler yapı ve etki olarak birbirlerinden farklılıklar gösterirler. Klasik antiandrojenler etkilerini androjen reseptörlerini sitoplazmada kompetetif olarak bloke ederek göstermektedirler. Oral yolla alınan bu ilaçlar kimyasal yapılarına göre steroid yapılı antiandrojenler (siproteron asetat, megestrol asetat) ve steroid yapılı olmayan antiandrojenler (flutamid, bikalutamid) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Antiandrojen kullanımı ile hedef organlardaki androjenin etkisinin azalması sonucu bazı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olması söz konusu olabilmektedir ve bu durum bile hangi antiandrojenin tercih edileceğini önemli kılmaktadır. Bir önceki aynı grubun yaptığı çalışmada etkileri incelenen iki farklı grup antiandrojenden steroid yapılı olan SA'nın, steroid yapıda olmayan flutamid ve bikalutamidden farklı olarak progestasyonel etki göstermesi nedeniyle erkek üreme organları üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de yapılan araştırmalarda siproteron asetatın androjen reseptörlerine bağlanmanın yanında progestasyonel etki ile LH'yi de inhibe ederek testosteron seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir[14].SA verilen ratlarda, testis, seminal vezikül, prostat ve adrenal bez ağırlıklarında anlamlı düşüş bildirilmiştir[15]. SA'nın Sertoli ve germ hücrelerinde silinmeye neden olduğu ve Leydig hücrelerini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir[16]. Başka bir çalışmada prostat kanserli hastalarda SA ve buserelin kullanımı sonucunda spermatogenezin etkilendiği gösterilmiştir[17]. Biz de çalışmamızda SA ile oluşan hasarın ilaç kesildikten 30 gün sonra ortadan kalktığını gözledik.

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizmli azospermik hastalara 3-6 ay hCG tedavisi verilip semen analizine ve serum testesteron düzeylerine bakılır. Testosteron düzeyi normalse ve ejekülatta sperm yoksa tedaviye FSH eklenir. Bu kombine gonadotropin tedavisi ile hastaların %80'inde ejekülatta sperm görülür ve sperm sayısı düşük olmasına rağmen, çoğunun partnerinde klinik gebelik oluşur. Testis volümü 4 mililitreye eşit ve daha yüksek olanlarda yanıtın daha iyi olduğu gösterilmektedir[18]. Bir başka çalışmada ilk testiküler sperm ekstraksiyonu başarısız olan non-obstrüktif azospermik hastalar yüksek doz hCG ile tedavi edilmiş, ikinci testiküler sperm ekstraksiyonu ile sperm elde etme oranları araştırılmış ve hCG tedavisi sırasında yükselen intratestiküler testosteronun spermatogenezi uyardığı kanısına varılmıştır. Hastaların bir bölümünde germ hücre matürasyonunun normal sperme yakın düzeylere kadar ilerlediği ve hCG stimülasyonu ile Leydig hücre sayısının artış gözlenmiştir[19].

Bizim alışmamızda, SA ve SA'le birlikte LH verilen gruplar kıyaslandığında ratların testislerinde makroskopik görünüm açısından anlamlı fark olduğu ve testis ağırlıklarının SA'le birlikte LH grubunda arttığı izlendi. Bununla birlikte SA verilen grubun testis histopatolojisinin bozulduğu, ancak SA'le birlikte LH verilen grubun testis histopatolojisinde ise bozulma olmadığı gözlendi. Elde ettiğimiz sonuçlar SA'nın progestasyonel etki ile LH' yı inhibe etmesi sonucu oluşan testis histopatolojisindeki bozulmanın, parenteral LH verilerek önlenebileceğinin kanısına varıldı.

ADE inhibitörleri normal hücrelerde antioksidan ve serbest radikal süpürücü özellikleri ile sitoprotektif etki gösterir [20]. Molekül yapısında sülfidril (-SH) veya tiyol radikali taşımayan ADE inhibitörleri daha güçlü inhibisyon yaparken, sülfidril veya tiyol radikali taşıyanlar fibröz veya neoplastik hücre büyümesi kontrolünde rol alırlar. Tiyol radikali sayesinde antioksidan özellik kazanan ADE inhibitörlerinin metalloproteinaz enzimi üzerinde modülatör etkileri vardır [21]. ADE inhibitörlerinden kaptoprilin Sertoli hücre fonksiyonunu aktive ettiği, testis dokusunda glukoz alımıyla kan akımını ve spermatositlerin sayısını artırdığı belirlenmiştir.

Böylece infertil hastalarda gebelik oluşma oranında artış olduğu gözlenmiştir [22]. Başka bir çalışmada ADE inhibitörü olan lisinopril tedavisinin sperm sayısı ve hareketliliğini artırdığı gösterilmişitr[23]. Çalışma tasarımımızda seçtiğimiz 30 günlük sürenin sonunda tüm gruplarda iyileşme görmemiz nedeniyle ADE inhibitörü ilaçların etkisinin varlığı veya yönü ile ilgili yargılara varamamaktayız. Bu nedenle, SA tedavisi sonrası ilaçsız dönemi daha küçük zaman dilimleri içinde inceleyecek çalışmaların bu soruları yanıtlayabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olaarak, testis yapısını bozabilen steroid yapıda bir antiandrojen olan SA'nın bozucu etkilerinin LH analoğu ilaçlar ile kombine edildiğinde önlenebileceğini ortaya koyduk. SA'nın testislerde oluşturduğu hasarın 30 günde ortadan kalktığını gösterdik. 30 günden daha kısa olabilecek bu iyileşme dönemine yönelik çalışmaların gerekli olduğu kanısına vardık.

Kaynakçalar

1. Mettlin CJ, Murphy GP, Rosenthal DS, Menck HR. The National Cancer Data Base report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the U.S. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer. 1998;83(8):1679–1684. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1679::aid-cncr24>3.0.co;2-y

2. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. BJU Int. 2001;87(1):47–56. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.00988.x

3. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. CA Cancer J Clin. 52(3):154–179. doi:10.3322/canjclin.52.3.154

4. Eastham J, Scardino P. Radical prostatectomy for clinical stage T1 and T2,Comprehensive textbook of genitourinary oncology.; 2000.

5. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. Cancer. 1993;71(3 Suppl):1046–1049. doi:10.1002/1097-0142(19930201)71:3+<1046::aid-cncr2820711424>3.0.co;2-m

6. Steinbeck H, Mehring M, Neumann F. Comparison of the effects of cyproterone, cyproterone acetate and oestradiol on testicular function, accessory sexual glands and fertility in a long-term study on rats. J Reprod Fertil. 1971;26(1):65–76. doi:10.1530/jrf.0.0260065

7. Manso G, Thole Z, Salgueiro E, Revuelta P, Hidalgo A. Spontaneous reporting of hepatotoxicity associated with antiandrogens: data from the Spanish pharmacovigilance system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(4):253–259. doi:10.1002/pds.1168

8. Rulli SB, Gonzalez-Calvar SI, Campo S, Calandra RS. Effects of two non-steroidal antiandrogens on testicular function in prepubertal rats. J Androl. 1995;16(3):225–232. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7559155. Erişim Ocak 30, 2020.

9. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology. 2003;61(2 Suppl 1):32–38. doi:10.1016/s0090-4295(02)02397-x

10. Vale W, Rivier C, Brown M. Regulatory Peptides of the Hypothalamus. Annu Rev Physiol. 1977;39(1):473–527. doi:10.1146/annurev.ph.39.030177.002353

11. Schill W -B, Miska W. Possible effects of the kallikrein-kinin system on male reproductive functions. Andrologia. 1992;24(2):69–75. doi:10.1111/j.1439-0272.1992.tb02613.x

12. Chase SL, Sutton JD. Lisinopril: A New Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 1989;9(3):120–128. doi:10.1002/j.1875-9114.1989.tb04117.x

13. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. Asian J Androl. 2016;18(3):357–363. doi:10.4103/1008-682X.179252

14. J A. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. BJU Int. 2003;91(5):455–461. doi:10.1046/J.1464-410X.2003.04026.X

15. Kalla NR, Bhasin M. Effect of cyproterone acetate on testis and accessory sex organs of male rat. Acta Eur Fertil. 1983;14(6):415–420. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6232808. Erişim Ocak 30, 2020.

16. Re M, Micali F, Santoro L, vd. Histological characteristics of the human testis after long-term treatment with cyproterone acetate. Arch Androl. 1979;3(3):263–268. doi:10.3109/01485017908988414

17. Properzi G, Francavilla S, Vicentini C, vd. Testicular changes after treatment with a GnRH analog (buserelin) in association with cyproterone acetate in men with prostatic cancer. Eur Urol. 1989;16(6):426–432. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2531668. Erişim Ocak 30, 2020.

18. Özbey İ, Erkek İnfertilitesinde Hormonal Tedevinin Önemi, Androloji Bülteni, Sayı 49, Haziran 20012, 115-118. https://www.androlojibulten.org/. Erişim Ağustos 27, 2021.

19. K S, C O, T S, H M. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 2012;27(2):331–339. doi:10.1093/HUMREP/DER404

20. Amirshahrokhi K, Ghazi-khansari M, Mohammadi-Farani A, Karimian G. Effect of captopril on TNF-α and IL-10 in the livers of bile duct ligated rats. Iran J Immunol. 2010;7(4):247–251. doi:IJIv7i4A7

21. Liu Y-H, You Y, Song T, Wu S-J, Liu L-Y. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rat aortas by homocysteine thiolactone and attenuation by captopril. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(2):155–161. doi:10.1097/FJC.0b013e31805c9410

22. WB S, W M. Possible effects of the kallikrein-kinin system on male reproductive functions. Andrologia. 1992;24(2):69–75. doi:10.1111/J.1439-0272.1992.TB02613.X

23. BN O, K A, AS A. Effect of lisnopril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor on spermatogenesis in rats. Arch Androl. 2006;52(3):209–213. doi:10.1080/01485010500398012

Presentation ID / Sunum No= 266

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: İB: 0000-0003-3674-4864, SB: 0000-0002-1037-5645

Serebral İskemi Sonrası Elajik Asit ve Aliskirenin Nöroprotektif Etkilerinin Değerlendirilmesi

Dr. Kamuran Aydın[1], Asst. Prof. Dr. İbrahim Başar[2], Asst. Prof. Dr. Sinan Bahadır[3]

[1]Bingöl Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
[2]Dicle Üniversitesi Nöroşirürji A.B.D
[3]Amasya Üniversitesi Nöroşirürji A.B.D
**Corresponding author: İbrahim Başar*

Özet

Giriş: İskemik inme birbirini tetikleyen ve iç içe geçmiş mekanizmalardan meydana gelmektedir. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, intraselüler kalsiyum artışı, anormal inflamatuvar hücre varlığı, serbest radikallerin aşırı artması ve patolojik apoptozun başlaması iskemik hasarda önemli rol oynar. Elajik asitin travmatik beyin hasarı ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkileri olabileceği gösterilmiştir. Aliskirenin ise ikinci inme atağı riskini ve şiddetini azalttığı, stroke geçirenlerde ise enfarkt alanını azaltıp nörolojik seviyeyi iyileştirdiği bilinmektedir. Bu deneysel çalışma ile amacımız, elajik asit ve aliskirenin iskemik beyin hasarı tedavisinde uygulanabilir olup olmadığını değerlendirmektir. Yöntem: Çalışmamızda toplam 18 adet Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Sağ MCA proksimalinin 2 saat kapatılması suretiyle serebral iskemi oluşturuldu. Hayvanlar 6'şarlık 3 gruba ayrıldı: Kontrol (Grup 1) grubunda cerrahi sonrasında ilaç uygulanmadı. Elajik asit (Grup 2) grubundaki ratlara 7 gün boyunca 30 mg/kg/gün oral elajik asit, Aliskiren (Grup 3) grubundaki ratlara ise 7 gün boyunca 2,5 mg/kg/gün aliskiren verildi. Hayvanlar işlem sonrası 7. günün sonunda sakrifiye edilerek beyin dokuları çıkarılıp fikse edildi. Histopatolojik incelemede nöron ve glial hücrelerde piknozis ve dejenerasyon, vasküler yapılarda ise dejenerasyon değerlendirildi. Bulgular: Gruplar arasında nöron piknozisi, glial hücre piknozisi, nöron dejenerasyonu, glial hücre dejenerasyonu ve vasküler dejenerasyonda anlamlı fark tespit edildi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında Aliskiren grubu lehine hem nöron ve glial hücre piknozisi ($p \leq 0.01$), hem de nöral ve vasküler dejenerasyonda ($p \leq 0.05$) anlamlı fark tespit edildi. Glial hücre dejenerasyonunda ise iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Kontrol grubu ile Elajik asit grubu kıyaslandığında, tüm parametrelerde elajik asit lehine anlamlı fark saptandı ($p \leq 0.05$). Elajik asit ve Aliskiren grupları, piknozis ve nöron dejenerasyonu açısından kıyaslandığında elajik asit lehine anlamlı fark ($p \leq 0.01$) tespit edilirken, glial hücre ve vasküler dejenerasyon açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Sonuç: Bulgularımız, elajik asit ve aliskirenin iskemik beyin hasarı oluşturan kaskadı bloke etmek amacıyla nöroprotektif ajan olarak kullanılabilecek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aliskiren; Elajik Asit; Nöral Hasar; Serebral İskemi

Giriş

Serebral iskemi; serebral dokular için gerekli oksijenizasyonun arteryel kan akımındaki azalmaya bağlı olarak sürdürülememesi halidir. Dünya genelinde en sık işgücü kaybı ve kalıcı sakatlık nedeni, sanayileşmiş

ülkelerde de en sık üçüncü ölüm nedeni olmasına rağmen önleyici veya tedavi edici etkin bir nöroprotektif ajan henüz ortaya konamamıştır.[1,2] Birbirini tetikleyen ve iç içe geçmiş pek çok faktörün rol oynadığı karmaşık bir patofizyolojiye sahip iskemik inme mekanızmaları hücresel enerji azlığı, eksitotoksisite ve kalsiyum sitotoksisitesi, oksidatif ve nitratif hasar, inflamasyon, ve mikrovasküler hasar şeklinde özetlenebilir.[3]

Serebral iskemide en temel mekanizma kan akımı azlığı sonucu parankim için gerekli olan oksijen ve glukoz miktarının sağlanamasıdır. Beynin enerji üretimi temelde oksidatif fosforilasyona bağlı olduğu için fokal bir hipoperfüzyonda dahi adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalır ve bu durum anaerobik glikolizin tetiklenmesine ve laktik asidoz oluşumuna neden olur. Diğer taraftan yine hücresel enerji azlığı enerji bağımlı iyon pompalarının etkin bir halde çalışamamasına neden olur. Hücre içi kalsiyum seviyesi yükselir. Artan hücre içi Ca^{+2} miktarı Ca^{+2} bağımlı fosfolipaz, siklooksigenaz ve NO sentaz gibi enzimleri aktive eder. Bu da araşidonik asit metabolitleri, süperoksit ve NO benzeri hücre ölümüne neden olan mediatörlerin salınıma neden olur.[3-8] Metabolik fonksiyonların yan ürünü olan süperoksit anyonu O_2^- ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen bileşiklerinin ortamda aşırı artması hücresel sinyal mekanizmalarında kullanılan makromoleküllerin ve partiküllerin destrüksiyonuna yol açar.[10-12]

İskemi meydana geldikten sonra saatler içerisinde inflamatuar bir yanıt başlar. Oksidatif stresle inflamasyon bölgesine mikroglia hücreleri göç eder. Mikroglia hücreleri inflamasyon bölgesinde TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salar. Mikroglia ve NK tarafından indüklenen inflamasyon ve eksitotoksisite; nörotoksisite ve apoptotik hücre ölümüne katkıda bulunur.[3,13-14] Ayrıca enflamasyon erken dönemde beyin hasarını artırmakta, mikrovasküler yatakta staza ve kan-beyin bariyerinde zedelenmeye neden olmaktadır.[10,15-17]

İskemi sadece nöral ve glial elemanlarda değil, aynı zamanda vasküler yapılarda ve özellikle damar endotelinde de değişikliğe yol açar. İskemide endotel geçirgenlik artar, bazal lamina ve hücereler arası matriks yıkılır. Kan-beyin bariyerinin selektif geçirgenliği ve otoregülasyonu bozulur.

İskemi bölgesinde kan akımının tekrar sağlanması sonucunda gelişebilen reperfüzyon hasarında hücre içi moleküler oksijen ile birlikte hızlıca serbest oksijen radikalleri ve türevleri ortaya çıkar. Artan süperoksit radikali, NO ve bunların reaksiyon ürünleri endoteldeki sıkı bağlantı proteinlerinin fonksiyonunu bozup matriks metalloproteinlerini aktive ederek kan-beyin bariyerine hasar verir. İskemi sonrası reperfüzyon paradoksal olarak iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar.[18]

İskemik inme tedavisinde mevcut modaliteler arasında primer hasarın düzeltilmesini amaçlayan antiagregan, antikoagulan ve trombolitik tedavilerin yanısıra sekonder hasarın engellenmesini hedefleyen penumbra koruyucu tedaviler de önem arz etmektedir. Günümüzde çalışmalar sekonder hasara neden olan kaskadı etkiyen teropetik ajanlar üzerine yoğunlaşmaktadır. Ancak tedavi modalitelerindeki birçok gelişme ve yapılan pek çok çalışmaya rağmen bulunmuş etkin bir nöroprotektif ajan henüz yoktur.

Doğal bir antioksidan olan elajik asitin antiviral, antimikrobial, kardiyoprotektif etkilerini yanında travmatik beyin hasarı ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisi olabileceği literatür çalışmalarında gösterilmiştir.[19,20] Biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile spesifik olarak reaksiyona girmemekle birlikte daha reaktif oksidanların oluşumunda rol oynayan bir ön madde olan hidrojen peroksitin indüklediği toksisiteyi engeller. Bu nedenlerle iskemik beyin hasarı olgularında elajik asitin serbest radikallerin tetiklediği nörodejenerasyonu azaltabileceği düşünülmektedir.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan yeni nesil bir direkt renin inhitörü olan aliskirenin de dahil olduğu ACE inhibitörlerinin inme esnasında enfarkt alanını azaltıp nörolojik seviyeyi iyileştirdiği, ikinci inme atağı riskini ve şiddetini de azalttığı bilinmektedir.[21,22] ACE inhibitörlerinin bu iyileşmeyi serebral hipoperfüzyonun indüklediği beyin renin aktivitesini inhibe ederek ve NADPH oksidaz aktivitesini azalttığı, böylece oksidatif stres engellenmiş ve nöroproteksiyon sağladığı düşünülmektedir. Kronik serebral hasar ve hafıza üzerine iyileştirici etkisi olan aliskirenin ayrıca anti-apopitotik özelliği de vardır.[23]

Bu çalışma ile amacımız; deneysel orta serebral arter oklüzyon (OSAO) ve rekanalizasyon yöntemi ile oluşturulan beyin hasarına karşı, elajik asit ve aliskirenin nöral doku üzerine olası koruyucu etkilerini histopatolojik olarak incelemektir.

Materyal ve Metod

Çalışmada toplam 18 adet ~ 250-300 gram ağırlığında Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3 gruba eşit sayıda dağıtıldı. Grup 1 (Kontrol grubu): Kontrol grubu olarak takip edildi (Cerrahi işlem sonrası ilaç uygulanmadı). Grup 2 (Elajik asit grubu): Cerrahi işlem sonrası 7 gün boyunca elajik asit (30 mg/kg/gün)

peroral yoldan verildi ve izleme alındı. Grup 3 (Aliskiren grubu): Cerrahi işlem sonrası 7 gün boyunca aliskiren (2,5 mg/kg/gün) peroral yoldan verildi ve izleme alındı.

1 haftalık deney süresini takiben tüm ratlar sakrifiye edildi ve beyin dokuları global olarak çıkarıldı. Hematoksilen-Eozin ile boyanan 6 µm kalınlığındaki parafin kesitler ışık mikroskobu altında incelendi ve sağ ve sol hemisferler iskemi ve enfarkt bulguları açısından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede nekroz, neovaskülarizasyon, glial skar, makrofaj, hücresel şişme parametreleri incelendi. Nöron ve glial hücrelerde piknozis, nöral hücre ve glial hücre dejenerasyonu ve damar dejenerasyonu değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme için NPar test, Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney testleri kullanıldı.

Bulgular

Gruplar arasında nöron piknozisi, glial hücre piknozisi, nöron dejenerasyonu, glial hücre dejenerasyonu ve vasküler dejenerasyonda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 1)

Tablo 1. Üç grubun birbiri ile değerlendirilmesi

	KONTROL Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**ELAJİK ASİT** Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**ALİSKİREN** Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**P**
Nöron hücrelerinde piknosis	12.50 ± 1.64 [12.50 (10-15)]	47.5 ± 4.67 [47.5 (42-54)]	36.5 ± 2.81 [36.0 (33-41)]	<0.001*
Glial hücrelerde piknosis	17.50 ± 3.63 [17.0 (12-23)]	61.50 ± 4.46 [62.00 (55-67)]	42.33 ± 4.32 [42.50 (36-49)]	0.001*
Nöron hücre dejenerasyon	1.16 ± 1.16 [1.00 (0.0-3.0)]	3.33 ± 0.51 [3.00 (3.0-4.0)]	2.16 ± 0.40 [2.00 (2.0-3.0)]	0.001*
Glial hücre dejenerasyonu	1.16 ± 1.16 [1.00 (0.0-3.0)]	3.16 ± 0.75 [3.0 (2.0-4.0)]	2.33 ± 0.81 [2.50 (1.0-3.0)]	0.019*
Damar dejenerasyonu	1.33 ± 0.51 [1.00 (1.0-2.0)]	3.00 ± 0.63 [3.0 (2.0-4.0)]	2.33 ± 0.81 [2.50 (1.0-3.0)]	0.008*

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

SD: Standart deviasyon

Kontrol grubu ile Elajik asit grubu kıyaslandığında, nöron ve glial hücre piknozisi, nöral ve glial hücre dejenerasyonu ve damar dejenerasyonunda elajik asit lehine anlamlı fark saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol grubu ve elajik asit grubunun istatistiksel açıdan değerlendirlmesi

	KONTROL Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**ELAJİK ASİT** Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**P**
Nöron hücrelerinde piknosis	12.50 ± 1.64 [12.50 (10-15)]	47.5 ± 4.67 [47.5 (42-54)]	0.004*
Glial hücrelerde piknosis	17.50 ± 3.63 [17.0 (12-23)]	61.50 ± 4.46 [62.00 (55-67)]	0.004*

Nöron hücre dejenerasyon	1.16 ± 1.16 [1.00 (0.0-3.0)]	3.33 ± 0.51 [3.00 (3.0-4.0)]	0.003*
Glial hücre dejenerasyonu	1.16 ± 1.16 [1.00 (0.0-3.0)]	3.16 ± 0.75 [3.0 (2.0-4.0)]	0.014*
Damar dejenerasyonu	1.33 ± 0.51 [1.00 (1.0-2.0)]	3.00 ± 0.63 [3.0 (2.0-4.0)]	0.004*

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

SD: Standart deviasyon

Kontrol grubu ile kıyaslandığında Aliskiren grubu lehine hem nöron ve glial hücre piknozisi, hem de nöral ve vasküler dejenerasyonda anlamlı fark tespit edildi. Glial hücre dejenerasyonunda ise iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol grubu ve aliskrenin grubunun istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	KONTROL Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**ALİSKİREN** Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**P**
Nöron hücrelerinde piknosis	12.50 ± 1.64 [12.50 (10-15)]	36.5 ± 2.81 [36.0 (33-41)]	0.004*
Glial hücrelerde piknosis	17.50 ± 3.63 [17.0 (12-23)]	42.33 ± 4.32 [42.50 (36-49)]	0.004*
Nöron hücre dejenerasyon	1.16 ± 1.16 [1.00 (0.0-3.0)]	2.16 ± 0.40 [2.00 (2.0-3.0)]	0.019*
Glial hücre dejenerasyonu	1.16 ± 1.16 [1.00 (0.0-3.0)]	2.33 ± 0.81 [2.50 (1.0-3.0)]	0.082
Damar dejenerasyonu	1.33 ± 0.51 [1.00 (1.0-2.0)]	2.33 ± 0.81 [2.50 (1.0-3.0)]	0.041*

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

SD: Standart deviasyon

Elajik asit ve Aliskiren grupları, nöral ve glial hücre piknozisi ile nöron dejenerasyonu açısından kıyaslandığında elajik asit lehine anlamlı fark tespit edilirken, glial hücre ve vasküler dejenerasyon açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4).

Tablo 4. Aliskiren ve elajik asidin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	ELAJİK ASİT Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**ALİSKİREN** Ortalama±SD [Medyan(Min-Max)]	**P**
Nöron hücrelerinde piknosis	47.5 ± 4.67 [47.5 (42-54)]	36.5 ± 2.81 [36.0 (33-41)]	0.004*
Glial hücrelerde piknosis	61.50 ± 4.46 [62.00 (55-67)]	42.33 ± 4.32 [42.50 (36-49)]	0.004*

Nöron hücre dejenerasyon	3.33 ± 0.51 [3.00 (3.0-4.0)]	2.16 ± 0.40 [2.00 (2.0-3.0)]	0.006*
Glial hücre dejenerasyonu	3.16 ± 0.75 [3.0 (2.0-4.0)]	2.33 ± 0.81 [2.50 (1.0-3.0)]	0.101
Damar dejenerasyonu	3.00 ± 0.63 [3.0 (2.0-4.0)]	2.33 ± 0.81 [2.50 (1.0-3.0)]	0.150

* İstatistiksel olarak anlamlı fark

SD: Standart deviasyon

Tartışma ve Sonuç

Nöral dokudaki ani oksijen ve glukoz düşüklüğü nöronlarda ölüme yol açan bir dizi patolojik kaskadı başlatır. Serebral hipoperfüzyonda serbest radikal oluşumunu tetikleyen NADPH oksidaz aktivitesi ve beyin renin aktivitesi artar. İskemi sonrası gelişen reperfüzyon sonucunda da iskemik dokuya ulaşan oksijen, serbest oksijen radikallerini artırarak paradoksal sekonder hasara neden olur. İskemik hücreler apoptoz yahut nekrozla ölür. Nekroz esnasında plazma ve çekirdek zar bütünlüğünde bozulma, hücresel şişme ve parçalanma meydana gelirken apoptoz ise TNF-alfa ve FAS ligandın uyarılması ile başlayan kaspaz grubu proteazların aktivasyonu ile başlar. Nükleer ve sitoplazmik yoğunlaşma ve büzülme, kromatinin öbekleşmesi ve nükleusun periferine toplanması, daha sonra da apoptotik cisimciğin oluşmasıyla devam eder.[24-26] Nekrozdan farklı olarak apopitozda membran parçalanmaz.

Nöroprotektif çalışmalara katkı sunan mevcut güncel çalışmalar patofizyolojik mekanizmalarından ilham almaktadır. Son yıllarda bu kaskadı bloke etmek amacıyla tasarlanan nöroprotektif ajanlar hayvan modellerinde araştırılmaktadır.[27] Bu basamakların biri önlenebilirse bir kısım beyin dokusunun korunabileceği düşünülmektedir.

Gerek iskemik beyin hasarı üzerine yapılan çalışma sonuçlarına gerekse de mevcut bulgularımıza baktığımızda aliskiren ve özellikle de elajik asidin iskemi sonrası nöroprotektif ajan olarak klinik çalışmalarda etkin bir aday olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Demirci İ, Delibaşı T, Kayahan İK, Demirci EBS. Akut iskemik serebrovasküler olayda reperfüzyon hasarı engellenebilir mi? Moleküler mekanizmalara yönelik yeni gelişmeler. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* 2004;2(3):53-56.

2. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin NeurolNeurosurg.* 2009;111(6):483-495.

3. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2017;38(7):1167-1186. doi:10.1007/s10072-017-2938-1

4. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 2010;17(3):197-218. doi:10.1016/j.pathophys.2009.12.001

5. Choi D. Antagonizing excitotoxicity: a therapeutic strategy for stroke? *Mt. Sinai J Med.* 1998;65:133-138.

6. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999;22:391-397.

7. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanism of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin.* 2006;24(1):1-21.

8. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities. *Brain Research.* 2002;39:55-73.

9. Mathushita K, Matsuyama T, Kitagawa K, Matsumoto M, Yanagihara T, Sugita M. Alterations of Bcl-2 family proteins precede cytoskeletal proteolysis in the penumbra but not in infarct centres following focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience.* 1998;83:439-448.

10. Doyle KP, Simon RP, Mary P. Stenzel-Poore MP: Neuropharmacology-special issue on cerebral ischemia mechanism of ischemic brain damage-Review artcile. *Neuropharm.* 2008;55(3):310-318.

11. Halliwell B. Free radicalls, antioxidants and human disease: curiousity, cause or consequence? *Lancet.* 1994;344:721-724.

12. Sugawara T, Chan P. Reactive oxygen radicals and pathogenesis of neuronal death after cerebral ischemia. *Antioxids Redox Signal.* 2003;5:597-607.

13. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2008;55(3):310-318. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.01.005

14. Gan Y, Liu Q, Wu W, Yin JX, Bai XF, Shen R, Wang Y, Chen J, La Cava A, Poursine-Laurent J, Yokoyama W, Shi FD. Ischemic neurons recruit natural killer cells that accelerate brain infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(7):2704-2709. doi:10.1073/pnas.1315943111

15. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, Holstberg FW, Mattson MP. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med.* 1996;2:788-794.

16. Nawashiro H, Brenner M, Fukuİ S, Shima K, Hallenback JM. High susceptibility to cerebral ischemia in GFAP-null mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:1040-1044.

17. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Dvies K, Powers C, Bruggen NV, Chopp M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest.* 2000;106:829-838.

18. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am.* 1992;72:65-83.

19. Shakeri A, Zirak MR, Sahebkar A. Ellagic Acid: A Logical Lead for Drug Development? *Curr Pharm Des.* 2018;24(2):106-122. doi:10.2174/1381612823666171115094557

20. García-Niño WR, Zazueta C. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. *Pharmacol Res.* 2015;97:84-103. doi:10.1016/j.phrs.2015.04.008

21. Miao, J., Wang, L., Zhang, X., Zhu, C., Cui, L., Ji, H., Liu, Y., & Wang, X. Protective Effect of Aliskiren in Experimental Ischemic Stroke: Up-Regulated p-PI3K, p-AKT, Bcl-2 Expression, Attenuated Bax Expression. *Neurochem Res.*2016;41(9), 2300–2310.

22. Sanoski CA. Aliskiren: an oral direct renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Pharmacotherapy.* 2009;29(2):193-212. doi:10.1592/phco.29.2.193

23. Liu QS, Deng R, Li S, Li X, Li K, Kebaituli G, Li X, Liu R. Ellagic acid protects against neuron damage in ischemic stroke through regulating the ratio of Bcl-2/Bax expression. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(8):855-860. doi:10.1139/apnm-2016-0651

24. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;39(1):55-73. doi:10.1016/s0165-0173(02)00157-1

25. del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol.* 2000;10(1):95-112. doi:10.1111/j.1750-3639.2000.tb00247.x

26. del Zoppo GJ. Microvascular responses to cerebral ischemia/inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;823:132-147. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb48386.x

27. Cheng YD, Al-Khoury L, Zivin JA. Neuroprotection for ischemic stroke: two decades of success and failure. *NeuroRx.* 2004;1(1):36-45. doi:10.1602/neurorx.1.1.36

Presentation ID / Sunum No= 270

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5326-741X

Tip 2 Odontoid Kırıklarında Anterior Odontoid Vida ile Fiksasyon

Asst. Prof. Dr. Emrah Keskin[1]

[1]*Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye*

Özet

Odontoid çıkıntı kraniyoservikal bileşkenin kompleks hareket kabiliyetine katkı sağlayan önrmli bir anatomik yapıdır. Kranium ile omurga arasındaki bu geçiş bölgesinin olağanüstü hareketi ile birlikte stabilitenin korunması oldukça zordur. Bu bölgenin yaralanmaları arasında odontoid kırıkları önemli bir yere sahiptir. Odontoid kırıklarının tedavisinde erken fiksasyon ile konservatif tedavi seçeneği konusunda halen bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızda anteriordan odontoid fiksasyon uyguladığımız hastalarımızın sonuçlarını sunduk. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde 2019 ile 2021 tarihleri arasında ameliyat edilen 5 anterior odontoid fiksasyon olgusu hakkındaki deneyimizi retrospektif olarak analiz ettik. Hastaların demografik özellikleri, yaralanma şekli, klinik özellikleri değerlendirildi. Olgularımızın tümü Tip 2 odontoid kırık idi. Ameliyat sonrası kırıkta redüksiyon sağlandığını gördüğümüz gibi herhangi bir komplikasyonumuz olmadı. Uygun hastalarda anterior odontoid fixasyon güvenilir bir cerrahi yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Odontoid Kırık, Servikal Travma, Anterior Odontoid Fixasyon

Giriş ve Amaç:

Odontoid çıkıntı veya dens, ikinci servikal vertebranın (C2 veya atlas) gövdesinden çıkıntı yapan kemik elemandır (1). Atlas ile birlikte, başın yanal rotasyon hareketine önemli katkı sağlar. Odontoid kırıklar (OK), kırığın şekline, yerine ve morfolojisine bağlı olarak tip 1, tip 2 veya tip 3 kırıklar olmak üzere üç tipte sınıflandırılır (2,3). OK, genç hastalarda yüksek enerjili travmalar ile ortaya çıkarken, yaşlı popülasyonda daha düşük enerjili travmalar ile ortaya çıkar.

OK, tüm servikal kırkların %10-15' ini oluştururken, tip 2 OK ise tüm odontoid kırıklarının yarısından fazlasını oluşturur. (2,3). Tip 1 kırıklar çok nadirdir ve genellikle konservatif olarak tedavi edilirler. Ancak tip 2 ve 3 kırıklar unstabil kırıklardır ve cerrahi tedavileri tartışmalıdır.

OK' larında, cerrahi tedavide anterior odontoid vidalama ve posterior C1-C2 vida ile fixasyon sık tercih edilen yöntemelerdir. Tip 2 OK olgularının 1/3' ünde kaynamama sorunu nedeni ile cerrahi tedavi ön plandadır (5). Çalışmamızda Tip 2 OK' larında anterior odontoid vidalama sonuçlarımızı sunduk.

Yöntem:

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde 2019 ile 2021 tarihleri arasında ameliyat edilen 5 anterior odontoid fiksasyon olgusu hakkındaki deneyimimizi retrospektif olarak analiz ettik. Hastaların demografik özellikleri, yaralanma şekli, klinik özellikleri değerlendirildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriteri, posterior oblik ve transvers OK' ı olanlardır. Dışlanma kriteri ise ileri yaş, kısa boyun,

göğüs deformitesi, ileri torokal kifoz, anterior oblik kırıklar ve transvers ligamanda ileri ayrışma (>4mm) olanlardır. Tüm hastalarımız supin pozisyonda fiberoptik nazotrakeal tüple entübe edildi. Monoplan floroskopi (C-kol) ameliyat öncesi hazırlandı. Densin redükte olduğu skopi ile kontrol edildikten sonra, C4-5 disk aralığı seviyesinden diseksiyonla prevertebral bölgeye ve daha sonra C2-3 disk mesafesine ulaşıldı. Servikal ekartörler yerleştirilip, 2 mm' lik Kişner telinin orta hatta kaldığından skopi ile kontörlü sonrasında, tel C2 vertebranın alt ve ön kenarına kadar ilerletildi. Ardından el matkabı yardımı ile Kişner teli monoplan skopi rehberliğinde C2 gövdesine daha sonra kırık hattından densin uç kısmına yakın olacak şekilde ilerletildi. Ardından Kişner teli üzerinden skopi eşliğinde odontoid vida yerleştirildi (Şekil 1). Hastalarda kan ihtiyacı olmayıp, komplikasyon izlenmedi.

Bulgular:

Tip 2 OK' ğı olan hastaların 3'ü erkek, 2'si kadın olup, yaşları 20 ile 61 arasında değişmektedir. 2 hasta trafik kazası ile 3 hasta ise yüksekten düşme ile başvurdu. 2 hastada eşlik eden multiple travma mevcuttu. Hastalarda ciddi boyun ağrısı olup, nörolojik defisitleri yoktu. Çalışmamızda anterior odontoid fixasyon cerrahisini uyguladık ve vida malpozisyonu vakası gözlemlemedik. Olgularımızın sadece 1 tanesinde ameliyat sonrası geçici yutma güçlüğü oldu. Hastaların takiplerinde, herhangi bir vida kaynaklı problem olmaksızın, tüm kırıkların iyi bir şekilde kaynadığını gördük. Bu bağlamda kaynamama nedeniyle tekrar ameliyat etmek zorunda olduğumuz olgumuz olmadı.

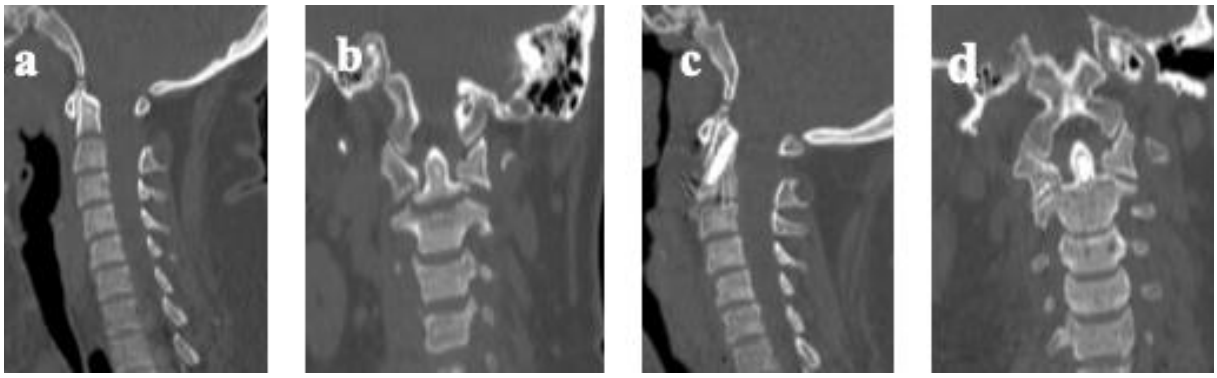
Tartışma ve Sonuç:

OK' larının farklı tedavi stratejileri; kırığın tipine, densin deplasman oranına, kırık hattının açısına, transvers ligamanın bütünlüğüne ve hastanın yaşına göre değişmektedir. Odontoid kırıklarının konservatif tedavisi için kullanılan harici immobilizasyon ortezlerinin birbirine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Ancak bir çalışmada Tip 2 OK' larda halo ile imbolizasyonun kaynama oranlarının (%84) servikal kollara (%57) oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (6). Literatürde birçok çalışmada cerrahi tedavinin kaynama oranlarının ise haloya kıyasla daha iyi olduğu bildirilmektedir (7,8).

Anterior cerrahi tedavi seçenekleri, odontoid vida fiksasyonu ve anterior transartiküler vida fiksasyonu içerir. Transvers ligamanı sağlam, kırık hattı posterior oblik ya da horizontal uzanıyor ise anterior fixasyon ile tek ya da çift odontoid vidası ile füzyon sağlanabilir. Kırık hattı anterior oblik uzanıyor ise bu cerrahi teknik kontendikedir (9). Odontoid çıkıntının anatomisinin uygun olması durumunda iki vida yerleştirilebilir. İkinci vidaya bağlı olası komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Ayırca yapılan çalışmalarda tek ya da iki vida ile yapılan anterior fixasyonun birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Son yıllarda izo-C sistemleri ve O-kol ile intraoperatif navigasyonun omurga cerrahisinde kullanıma girmesi ile vida malpozisyon oranları sıfıra inmiştir (10,11). Anterior fixasyon, posteriyor fixasyona kıyasla rotasyonu korur, daha az travmatik olup, erken füzyon sağlar, kaynama oranı yüksektir, greft kullanıma gerek duyulmayaz, düşük maliyetli ve düşük morbidite oranlarına sahiptir (8,9). Bu sebeplerle, Tip 2 OK' larında anterior odontoid vida ile stabilizasyonun cerrahi tedavide ilk seçenek olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Şekil 1. 35 yaş bayan hastanın, AİTK' na bağlı Tip 2 odontoid frakütürü (a,b) ve postoperatif transodontoid vidası görülüyor (c,d).



Kaynaklar:

1. Tenny S, Varacallo M. Odontoid Fractures. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
2. Robinson AL, Möller A, Robinson Y, Olerud C. C2 Fracture Subtypes, Incidence, and Treatment Allocation Change with Age: A Retrospective Cohort Study of 233 Consecutive Cases. Biomed Res Int 2017; 8321680
3. Anderson LD, D'Alonzo RT. Fractures of the odontoid process of the axis. J Bone Joint Surg Am 1974; 56(8): 1663-1674
4. Vaccaro AR, Madigan L, Ehrler DM: Contemporary management of adult cervical odontoid fractures. Orthopedics 2000; 23(10):1109-1115
5. Grauer JN, Shafi B, Hilibrand AS, Harrop JS, Kwon BK, Beiner JM, Albert TJ, Fehlings MG, Vaccaro AR: Proposal of a modified, treatment- oriented classification of odontoid fractures. Spine J 2005; 5(2): 123-129
6. Wang GJ, Mabie KN, Whitehill R, Stamp WG. The nonsurgical management of odontoid fractures in adults. Spine (Phila Pa 1976) 1984; 9(3): 229-230
7. Shilpakar S, McLaughlin MR, Haid RW, Jr, et al. Management of Acute Odontoid Fractures: Operative Techniques and Complication Avoidance. Neurosurg Focus. 2000; 8(6): e3.1–7.
8. Munakomi S, Tamrakar K, Chaudhary PK, Bhattarai B. Anterior single odontoid screw placement for type II odontoid fractures: our modified surgical technique and initial results in a cohort study of 15 patients. F1000Res 2016; 13(5):1681
9. Egemen I, Ali D. Odontoid Kırıkları. Türk Nöroşir Derg 2020; 30(3): 340-344
10. Pisapia JM, Nayak NR, Salinas RD, et al. Navigated odontoid screw placement using the O-arm: technical note and case series. J Neurosurg Spine 2017; 26: 10–18
11. Keskin F, Gomleksiz C, Sasani M, Oktenoglu T, Suzer T, Ozer AF. Clinical results of anterior odontoid screw fixation for Type II odontoid fractures. Turk Neurosurg 2014; 24: 750–756

Presentation ID / Sunum No= 286

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Psoas Kompartman Bloğu ile Düşkün Hastada Kalça Cerrahisi: Vaka Sunumu.

Exp. Dr. Mehmet Mutlu[1]

[1]*İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Servisi, İstanbul, Türkiye*

Özet

Alt ekstremite cerrahisinde, genel anesteziye alternafit olarak santral, periferik sinir ve pleksus blokları gibi rejyone anestezi teknikleri tercih edilebilir. Rejyonel anestezi tekniklerinin de birbirine göre üstün yanları vardır. Santral bloklarda gözlenen hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, postspinal baş ağrısı periferik sinir ve pleksus bloklarında olmamasına rağmen, nadir de olsa sinir hasarı riski taşımaları ve daha çok deneyim ve donanım gerektirmeleri uygulanmalarını kısıtlamaktadır. Psoas kompartman bloğu lomber pleksus bloğudur ve kalça cerrahisinde yeterli anestezi ve postoperatif analzejinin yanı sıra cerrahi için taraf seçmemize olanak sağlar.1 Özellikle yaşlı, birden fazla sistemik hastalığı olan düşkün hastalarda kalça cerrahisi için diğer anestezi tekniklerine kıyasla daha iyi bir tercihtir. Bu olguda tek başına psoas kompartman bloğunun, proksimal femur kırığı nedeni ile opere edilecek hastada etkin, güvenilir ve konforlu bir teknik olarak tercih edilebileceğini paylaşmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Psoas Kompartman Bloğu, Proksimal Femur Kırığı, Rejyonel Anestezi.

Giriş

Alt ekstremite cerrahisinde, genel anesteziye alternatif olarak santral, periferik sinir ve pleksus blokları gibi rejyonel anestezi teknikleri tercih edilebilir. Rejyonel anestezi tekniklerinin de birbirine göre üstün yanları vardır. Santral bloklarda gözlenen hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, postspinal baş ağrısı periferik sinir ve pleksus bloklarında olmamasına rağmen, nadir de olsa sinir hasarı riski taşımaları ve daha çok deneyim ve donanım gerektirmeleri uygulanmalarını kısıtlamaktadır.

Psoas kompartman bloğu lomber pleksus bloğudur ve kalça cerrahisinde yeterli anestezi ve postoperatif analjezinin yanı sıra cerrahi için taraf seçmemize olanak sağlar [1]. Özellikle yaşlı, birden fazla sistemik hastalığı olan düşkün hastalarda kalça cerrahisi için diğer anestezi tekniklerine kıyasla daha iyi bir tercihtir.

Bu olguda tek başına psoas kompartman bloğunun, proksimal femur kırığı nedeni ile opere edilecek hastada etkin, güvenilir ve konforlu bir teknik olarak tercih edilebileceğini paylaşmayı amaçladık.

Vaka

82 yaşında, 153 cm boyunda, 48 kg ağırlığına kadın hastaya sağ proksimal femur intertrokanterik kırığı nedeni ile PFN yapılması planlanmış. Preoperatif anestezi değerlendirmesinde kısa süre önce venöz emboli ve tromboz hikâyesi var. Hastanın Alzheimer hastası ve uykuya meyilli olması nedeni ile nöroloji konsültasyonu istendi. Hastanın internal ve eksternal karotid arterlerinde yaygın bilateral %50'nin altında darlığa neden olan plaklar mevcut. Kardiyoloji konsültasyonu neticesinde hastada sol ventrikül hipertrofisi, evre 1 diyastolik disfonksiyonu, hafif mitral ve triküspit yetersizlik, EF: %60, pulmoner arter basıncı (PAB) ise 36 mmHg olarak saptanmış ve sağ kalp boşlukları normal olarak değerlendirilmiş. Hasta kardiyak açıdan düşük orta riskli olarak değerlendirildi. Karotid arterlerdeki yaygın darlıklar nedeni ile hipovolemi, hipotansiyon ve bradikardiden

kaçınılması önerildi. Bunun dışında ek bir bulguya rastlanmadı. Anestezi tekniği olarak rejyonel anestezi uygun görüldü ve hasta yakınları bilgilendirildi.

Ameliyat günü hasta başında anestezi ve cerrahi ekip tekrar hastayı değerlendirdikten sonra genel durumunun düşkün, belirgin kilo kaybı ve kardiyak sorunlarının varlığı, cerrahiye bağlı kanama ve buna bağlı anemi, hipovolemi ve transfüzyon ihtiyacı ile santral blok sonrası gelişebilecek hipotansiyon ve bradikardi riski, anestezi tekniği olarak cerrahi dışı tüm riskleri minimuma indiren psoas kompartman bloğuna yöneltti. Periferik sinir stimülatöru ile psoas kompartman bloğu uygulandı. Blok için 10 ml %0,5'lik bupivakain ve 10 ml %2'lik prilokain kullanıldı. Pinprick test ile anestezi seviyesi değerlendirildikten sonra 7 cm eğri kesi ile girilerek cerrahi yapıldı. 2 saat süren cerrahi boyunca bradikardi, aritmi, hipertansiyon veya hipotansiyon gibi herhangi bir hemodinamik komplikasyon yaşanmadı. Cerrahi sorunsuz tamamlandı.

Tartışma

Majör cerrahilerde olası anestezi komplikasyonlarının yanında cerrahiye bağlı olarak ciddi organ yaralanmaları ve beraberinde ciddi kan kayıpları beklenen komplikasyonlardır. Ek hastalığı olan, genel durumu kötü, ekstremite cerrahisi geçirecek hastalarda rejyonel anestezi genel anesteziye tercih edilmektedir [2]. Bizim olgumuzda da olduğu gibi ek hastalığı olan, proksimal femur fraktürü nedeni ile PFN yapılması planlanan seçilmiş vakalarda psoas kompartman bloğu diğer rejyonel anestezi teknikleri ile genel anesteziye iyi bir alternatif olarak güvenle tercih edilebileceği bir kez daha görülmüştür [3]. Bu tekniğin en önemli dezavantajı özellikle zor vakalarda yerli deneyim ve donanım gerektirmesidir.

Bizim olgumuzda da tercih edilen cerrahi yöntem kadar, anestezi için psoas kompartman bloğunun tercih olması cerrahinin sorunsuz ve komplikasyonsuz tamamlanmasında etkin olmuştur.

Kaynaklar

1. Chudinov, A., et al., *Continuous psoas compartment block for anesthesia and perioperative analgesia in patients with hip fractures.* Reg Anesth Pain Med, 1999. **24**(6): p. 563-8.

2. Warren, J., et al., *Spinal Anesthesia Is Associated With Decreased Complications After Total Knee and Hip Arthroplasty.* J Am Acad Orthop Surg, 2019.

3. Touray, S.T., et al., *Psoas compartment block for lower extremity surgery: a meta-analysis.* Br J Anaesth, 2008. **101**(6): p. 750-60.

Presentation ID / Sunum No= 287

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Torakal Epidural Anestezi ile Kifoz Sonrası Posterior Enstrümantasyon Yapılan Hastada Revizyon: Vaka Sunumu

Exp. Dr. Seray Türkmen[1]

[1]*İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Servisi, İstanbul, Türkiye*

Özet

Toraks ve batın cerrahisinde, genel anesteziye alternafit olarak santral, periferik sinir ve pleksus blokları gibi rejyonel anestezi teknikleri tercih edilebilir. Genel anesteziye kıyasla santral blokların hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, postspinal baş ağrısı, servikal ve torakal seviyelerde parapleji ve total spinal blok gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonları vardır. Bunun yanıda daha çok deneyim ve donanım gerektirmeleri uygulanmalarını kısıtlamaktadır. Torakal epidural anestezi, özellikle yaşlı, birden fazla sistemik hastalığı olan düşkün, ciddi kardiyopulmoner komorbiditesi olan ASA III ve üzeri hastalarda intraoperatif dönemde optimum anesteziyi sağlamada ve postopetatif dönemde yoğun bakım ihtiyacını azaltmada torakal ve abdominal cerrahiler için özellikle genel anesteziye iyi bir alternatiftir. Bu olguda tek başına toralak epidural anestezinin geçirilmiş skolyoz cerrahisi sonrası gelişen osteomiyelit nedeni ile osteotomi yapılan hastada etkin, güvenilir ve konforlu bir teknik olarak tercih edilebileceğini paylaşmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Torakal Epidural Anestezi, Posterior Enstrümantasyon, Revizyon.

Giriş

Toraks ve batın cerrahisinde, genel anesteziye alternafit olarak santral, periferik sinir ve pleksus blokları gibi rejyonel anestezi teknikleri tercih edilebilir. Genel anesteziye kıyasla santral blokların hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, postspinal baş ağrısı, servikal ve torakal seviyelerde parapleji ve total spinal blok gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonları vardır. Bunun yanıda daha çok deneyim ve donanım gerektirmeleri uygulanmalarını kısıtlamaktadır.

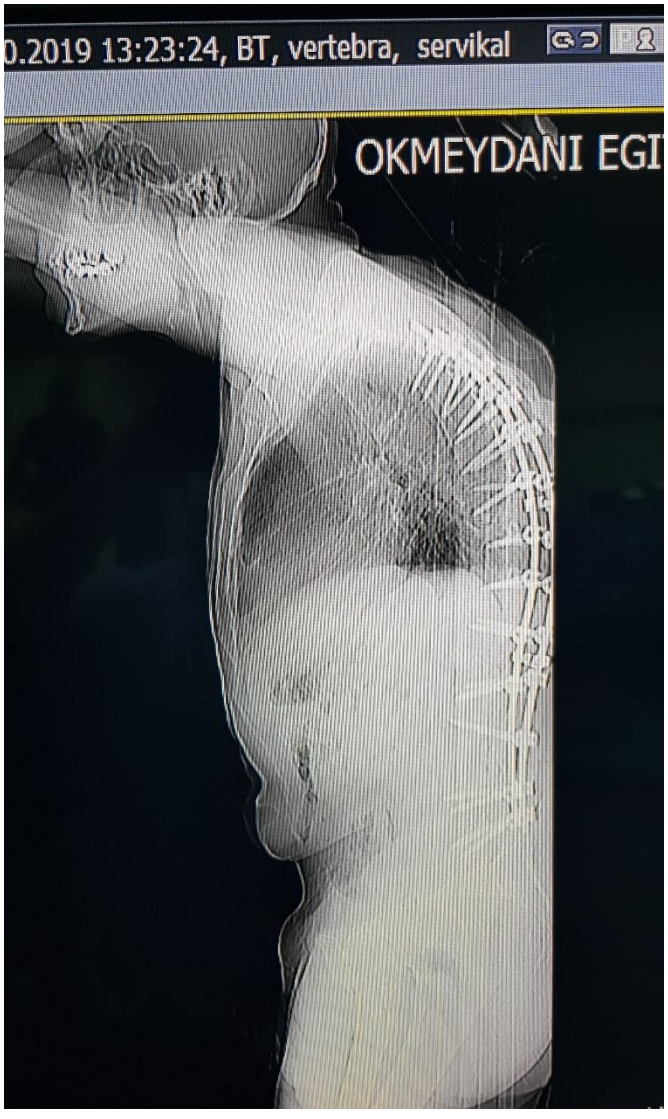
Torakal epidural anestezi, özellikle yaşlı, birden fazla sistemik hastalığı olan düşkün, ciddi kardiyopulmoner komorbiditesi olan ASA III ve üzeri hastalarda intraoperatif dönemde optimum anesteziyi sağlamada ve postopetatif dönemde yoğun bakım ihtiyacını azaltmada torakal ve abdominal cerrahiler için özellikle genel anesteziye iyi bir alternatiftir.

Bu olguda tek başına toralak epidural anestezinin geçirilmiş skolyoz cerrahisi sonrası gelişen osteomiyelit nedeni ile osteotomi yapılan hastada etkin, güvenilir ve konforlu bir teknik olarak tercih edilebileceğini paylaşmayı amaçladık.

Vaka

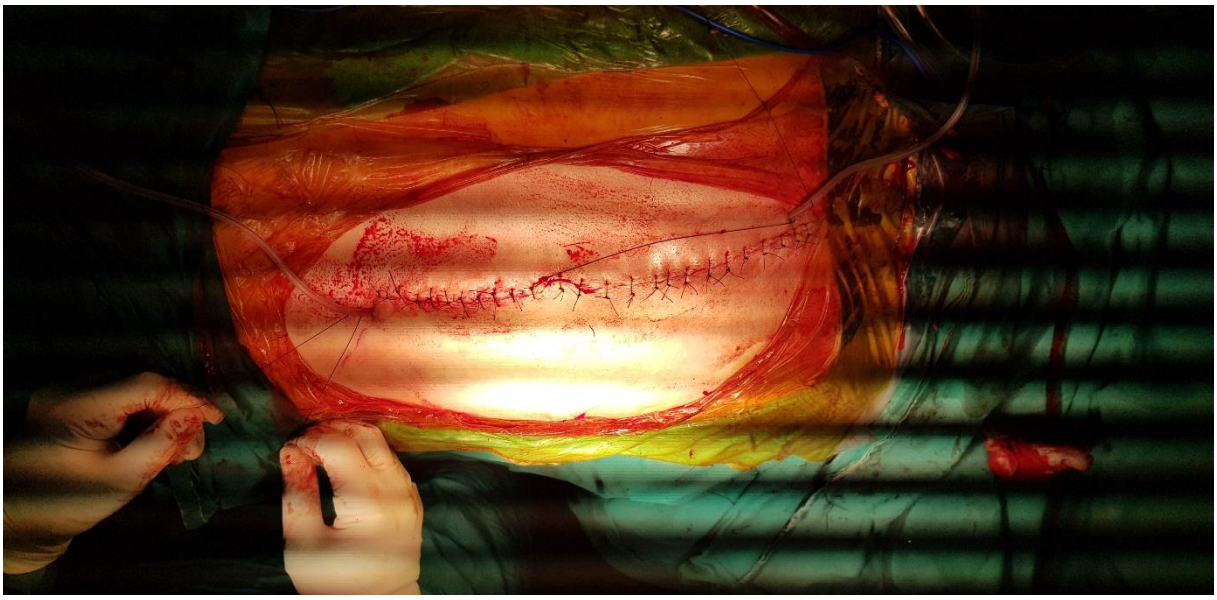
46 yaşında, 158 cm boyunda, 62 kg ağırlığına erkek hastaya hastaya kifoz nedeni ile posterior enstrumentasyon yapılmış ve revizyon planlanıyor. Preoperatif anestezi değerlendirmesinde hastanın zor entübasyon olduğu, cerrahi sonrası entübe olarak yoğun bakıma gönderildiği, öncesinde hastanın bilinen restriktif akciğer hastalığı ve ankilozan spondiliti olduğu bilinmektedir. Kardiyoloji konsultasyonu neticesinde hastada EF: %60, kalp boşlukları normal olarak değerlendirilmiş. Hasta kardiak açıdan düşük riskli olarak değerlendirildi. Bunun dışında ek bir bulguya rastlanmadı. Anestezi tekniği olarak rejyonel anestezi uygun görüldü ve hasta bilgilendirildi.

Ameliyat günü hasta başında anestezi ve cerrahi ekip tekrar hastayı değerlendirdikten sonra zor entübaston hikayesi ve restriktif akciğer hastalığının varlığı nedeni ile hastaya torakal epidural anestezi yapılması kararlaştırıldı. Oturur pozisyonda servikal 7'inci vertebra ile torakal 1'inci vertebra arasından torakal epidural anestezi uygulandı. Blok için 6 ml %0.5'lik bupivakain ve 6 ml %2'lik prilokain kullanıldı. Pinprick test ile anestezi seviyesi değerlendirildikten sonra longitudinal sırt kesisi (Resim 3) ile girilerek cerrahi yapıldı. 2 saat süren cerrahi boyunca bradikarı, aritmi, hipertansiyon veya hipotansiyon gibi herhangi bir hemodinamik komplikasyon yaşanmadı. Cerrahi sorunsuz tamamlandı ve hasta servise nakledildi.



Resim 1: Posterior enstrümentasyon.

Resim 2: Torakal epidural.



Resim 3: Cilt insizyonu.

Tartışma

Major cerrahilerde olası anestezi komplikasyonlarının yanında cerrahiye bağlı olarak ciddi organ yaralanmaları ve beraberinde ciddi kan kayıpları beklenen komplikasyonlardır. Ek hastalığı olan, genel durumu kötü, ekstremite cerrahisi geçirecek hastalarda rejyonel anestezi genel anesteziye tercih edilmektedir [2]. Bizim olguluzda da ankilozan spondilit ve restriktif akciğer hastalığı olan, posterior enstrümantasyon sonrası revizyo gibi vakalarda torakal epidural anestezi genel anesteziye iyi bir alternatif olarak güvenle tercih edilebileceği bir kez daha görülmüştür [3]. Bu tekniğin en önemli dezavantazı özellikle zor vakalarda yerli deneyim gerektirmesidir.

Bizim olgumuzda da tercih edilen cerrahi yöntem kadar, anestezi için torakal epidural bloğun tercih olması cerrahinin sorunsuz ve komplikasyonsuz tamamlanmasında etkin olmuştur.

Kaynaklar

1. Chudinov, A., et al., *Continuous psoas compartment block for anesthesia and perioperative analgesia in patients with hip fractures.* Reg Anesth Pain Med, 1999. **24**(6): p. 563-8.

2. Warren, J., et al., *Spinal Anesthesia Is Associated With Decreased Complications After Total Knee and Hip Arthroplasty.* J Am Acad Orthop Surg, 2019.

3. Touray, S.T., et al., *Psoas compartment block for lower extremity surgery: a meta-analysis.* Br J Anaesth, 2008. **101**(6): p. 750-60.

Presentation ID / Sunum No= 8

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: Emine Türkoğlu 0000-0003-4418-4692, Dilek Yılmaz 0000-0001-6944-9875

Başlangıçta Elit Kontrolör Olarak Düşünülen, Hızla AIDS'e İlerleyen HIV Olgusu

Asst. Prof. Dr. Emine Türkoğlu[1], Exp. Dr. Dilek Yılmaz[1], Asst. Prof. Dr. Zafer Parlak[1]

[1]Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye, eminee43@hotmail.com
[2]Yozgat Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Yozgat, Türkiye, dr.dilekyilmaz18@gmail.com
[3] Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye, zparlak.74@hotmail.com

Özet

Giriş Elit kontrolörler (EC), antiretroviral tedavi (ART) yokluğunda, Human Immundeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virusu, HIV) replikasyonunu kontrol etmeyi başaran, HIV enfeksiyonu ile yaşayan kişilerin nadir bir alt kümesini temsil eder. Tipik olarak HIV enfeksiyonlu popülasyonların% 0.5 ila% 1.5'ini oluştururlar, Plazma HIV-RNA seviyeleri, tespit limitlerinin altındadır (<50 kopya /ml). ART yokluğunda CD4 + hücre sayıları 200 - 1000/µl dir. Olgu Yirmi beş yaşında erkek hastanın, 2020 Mart ayında dış merkezde portör taramasında Anti-HIV testi reaktif, doğrulama sonucu pozitif saptanmıştı. Bulaş yolu olarak korunmasız heteroseksüel cinsel ilişki öyküsü vardı. CD4 sayısı, HIV-RNA viral yük ve HIV ilaç direnci testleri çalışılmadan Tenofovir disproksil fumarat (TDF), embtrisitabin (FTC) ve dolutegravir (DTG) tedavisi başlanmıştı. Hasta bu tedaviyi 1 ay kullanıp bırakmış, tekrar almak istediğinde raporun uygun olmadığı belirtilmiş ve ilacını alamamıştı. Hasta 1,5 aydır tedavi almıyor halde polikliniğimize başvurdu. Tetkiklerde ART almamasına rağmen, HIV-RNA negatif, CD4 sayısı ise 302/µl saptandı. EC olarak değerlendirildi. Hastaya tekrar TDF-ETC+DTG başlandı ancak hasta ilacı alamadı. Aylık kontrollere çağrıldı. CD4 sayısında progrese düşme oldu. Dördüncü ay kontrolünde HIV RNA pozitifleşti (263.500 kopya/ml), CD4 sayısı 132/µl' ye geriledi. Hasta AIDS evresine ilerlemiş kabul edildi ve TDF-ETC+DTG başlandı. Tedavinin 3. ayında hastanın HIV-RNA'sı negatifleşti ve CD4 sayısı 200/µl'nin üzerine çıktı. Sonuç HIV hastalığı mevcut ART' ler ile ömür boyu ilaç kullanımı gerektiren kronik bir hastalık haline gelmiştir. TDF-ETC+DTG tedavi rejimi uluslarası ve ulusal rehberlerde ilk seçenek tedavi önerileri arasındadır. EC grubunda acil ART endikasyonu yoktur. Ancak bu tür kişilerde bile ART başlangıcının CD4 sayısını artırdığı, enflamasyonu azalttığı ve HIV ilişkili klinik olaylar ve HIV bulaş riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle HIV pozitifliği saptanan herkese en kısa sürede ART başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HIV, Elit Kontrolör, Antiretroviral Tedavi

A Case of HIV, Initially Thought to Be An Elite Controller, Rapidly Progressing to AIDS

Abstract

Introduction Elite controllers (ECs) are a rare subset of people living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection who control replication of HIV, without antiretroviral therapy (ART). They are 0.5% to 1.5% of HIV-infected populations. Plasma HIV-RNA levels are below detection limits (<50 copies/ml). In the absence of ART, CD4 + cell counts are 200 - 1000/µl. Case Report A 25-year-old male patient had a reactive Anti-HIV test and positive confirmation result in in March 2020 at an other hospital. He had a history of unprotected heterosexual intercourse as a way of transmission. Tenofovir dysproxil fumarate (TDF), embtricitabine (FTC), and dolutegravir (DTG) treatment was started before CD4 count, HIV-RNA viral load, and HIV drug resistance tests were studied. He had used this treatment for 1 month and stopped, and then applied to our outpatient clinic without treatment for 1.5 months. Although he did not receive ART, HIV-RNA was negative and CD4 count was 302/µl. He was evaluated as EC. The patient was started on TDF-ETC+DTG again, but he couldn't take the drugs. He called for monthly checkups. There was progressive decrease in CD4 count. In the fourth month control, HIV RNA was positive (263,500 copies/ml), CD4 count was 132/µl. He was accepted in AIDS stage and TDF-ETC+DTG was started. In the 3rd month of the treatment, the patient's HIV-RNA was negative and the CD4 count increased above 200/µl. Result HIV disease has become a chronic disease that requires lifelong drug use with existing ARTs. TDF-ETC+DTG treatment regimen is among the first-line treatment recommendations. There is no indication for emergency ART in the EC group. However, even in such individuals, the initiation of ART has been shown to increase CD4 count, reduce inflammation, HIV-related clinical events and HIV transmission. ART should be started as soon as possible for anyone with HIV positivity.

Keywords: HIV, Elite Controllers, Antiretroviral Therapy

Giriş

Elit kontrolörler (EC), antiretroviral tedavi (ART) yokluğunda bir şekilde Human Immundeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virusu, HIV) replikasyonunu kontrol etmeyi başaran, HIV enfeksiyonu ile yaşayan kişilerin nadir bir alt kümesini temsil eder. Tipik olarak HIV enfeksiyonlu popülasyonların% 0.5 ila % 1.5'ini oluştururlar, Plazma HIV-RNA seviyeleri, tespit limitlerinin altındadır (<50 kopya /ml). ART yokluğunda CD4 + hücre sayıları 200 - 1000/µl dir. Bu nedenle bu kişilere acil ART başlama endikasyonu yoktur (1-2). Bu çalışmada başlangıçta EC olarak değerlendirilen, ART kullanmayan ancak hızla Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu, AIDS)' e ilerleyen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

Yirmi beş yaşında erkek hastanın, 2020 Mart ayında dış merkezde portör taraması amacıyla yapılan tetkiklerinde, Anti-HIV testi reaktif, doğrulama sonucu pozitif saptanmış. Bulaş yolunun korunmasız heteroseksüel cinsel ilişki olduğu düşünülmüş. Hastanın başka şehirde yaşadığını belirtmesi ve mevcut COVID-19 pandemisi nedeniyle CD4 sayısı, HIV-RNA viral yük ve HIV ilaç direnci testleri çalışılmadan Tenofovir disproksil fumarat (TDF), embtrisitabin (FTC) ve dolutegravir (DTG) tedavisi başlanmış. Hasta bu tedaviyi 1 ay kullanıp bırakmış, tekrar almak istediğinde raporun uygun olmadığı belirtilmiş ve ilacını alamamış. Hasta 1,5 aydır tedavi almıyor halde polikliniğimize başvurdu. Tetkiklerde ART almamasına rağmen, HIV-RNA negatif, CD4 sayısı ise 302/µl saptandı. Hasta EC olarak değerlendirildi. Hastaya tekrar TDF-ETC+DTG raporu çıkarıldı. HIV-RNA negatif olduğu için ilaç direnç testi yapılamadı. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) antiretroviral ilaç raporuna "integraz direnci saptanmadı." İbaresi yazılmadığı için ilaçları ödeme kapsamına almadı. Bu nedenle hasta ilacı alamadı. Aylık kontrollere çağrıldı. Kontrollerde CD4 sayısında progrese düşme oldu. Birer ay aralıklarla alınan üç HIV-RNA testi negatif saptandı. Dördüncü ay kontrolünde HIV RNA pozitifleşti (263.500 kopya/ml), CD4 sayısı 132/µl' ye geriledi. Hasta AIDS evresine ilerlemiş kabul edildi ve TDF-ETC+DTG başlandı. Tedavinin üçüncü ayında hastanın HIV-RNA'sı negatifleşti ve CD4 sayısı 200/µl'nin üzerine çıktı.

Tartışma

On yıldan uzun süredir HIV-RNA düzeyi saptanabilir limitin altında olan ve CD4 + hücre sayısı 500/mm3'ün üstünde olan kişiler kalıcı EC olarak tanımlanırken, virolojik kontrolü zamanla kaybeden kişiler geçici EC olarak adlandırılırlar (1). EC mekanizmalarını araştıran çalışmalarda patogenezde bazı viral faktörlerin ve selüler immun yanıtın parçaları olan CD4, CD8, naturel killer (NK) hücreler ile genetik faktörlerin rol aldığı saptanmıştır. Patogenezle ilgili bazı yayınlarda; bu kişilerin defektif HIV virüsleri ile infekte olması sonucu viral kontrolün sağlandığı belirtilmiştir (3,4). Birçok çalışma virusun aksesuar genlerindeki mutasyonların viral kontrolü sağlamada ve hastalığın progresyonunun önlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir. "*Vif*" genindeki mutasyonlar viral replikasyonun azalması ile ilişkili bulunmuştur (5,6). Bazı EC'de ise *"vif"* ve *"nef"* genlerinde nadir bir mutasyon olan prematur stop kodonu gösterilmiştir (7). *"Nef"* geninde delesyon olan HIV suşları ile infekte kişilerde HIV enfeksiyonunun progrese olmadığı, EC olan ve olmayan kişiler karşılaştırıldığında *"nef"* fonksiyonlarının azalmış olduğu gösterilmiştir (8-10).

EC'ler de dahil olmak üzere kronik enfekte hastalarda hem plazmada hem de entegre provirüs HIV dizilerinde zengin bir genetik çeşitlilik vardır ve bunun virolojik kontrole ne kadar katkıda bulunduğu oldukça değişkendir ve muhtemelen hasta bağımlıdır (11-12). Bazı EC'lerde, HIV genomundaki, muhtemelen enfeksiyonun erken döneminde kazanılan belirli polimorfizmler, virüsü genetik değişkenlikten yoksun ve nispeten zayıf replike olan hale getirmiştir (13). Bu sonuç viral kontrolün sağlanmasında konak faktörlerinin daha önemli rol oynadığı fikrini gündeme getirmiştir. *"Gag"* spesifik sitotoksik T lenfosit yanıtları ile viral kontrol arasında sıkı bir ilişki gözlenmiştir. En önemlisi, viral yapısal proteinlere karşı gelişen CD8 + T hücresi yanıtlarının, viral RNA düzeyleri ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (14,15). EC lerdeki CD8 + T hücreleri, kontrolör olmayanlara göre daha işlevseldir. Degranülasyon, perforin ve granzim B salınımı daha fazladır (16). Bu hastalarda CD3' ün aktive ettiği CD 4+ T hücrelerinin de HIV enfeksiyonuna dirençli olduğu gösterilmiştir (17,18). Yakın zamanda yapılan bir çalışma ile, bir EC alt kümesinin, daha yüksek seviyelerde MIP kemokinleri üreten CD4 + T hücrelerine sahip olduğu ve bu hücrelerin, R5-tropik HIV viral girişini bloke ederek HIV enfeksiyonuna dirençli olabileceği düşünülmüştür (19). Yine bu hastalarda NK hücreleri ve antikorların da HIV infeksiyonunun kontrolünü sağlamada rolü bulunmuştur (1). HLA-B / C haplotip bloğu içindeki birçok allel, HLA-B * 5701, HLA-C ve HCP5 allelleri dahil olmak üzere elit kontrol ile ilişkilendirilmiştir (20).

EC, ART yokluğunda bile, nispeten stabil bir hastalık seyrine sahip olma eğilimindedir. Bu grupta AIDS tanımlayan olaylara çok daha yavaş bir ilerleme vardır (21). CD4 + T hücresi değerlerinde düşme çok yavaştır. CD4 + T hücre sayıları, özellikle geçici virolojik sıçrama dönemleri yaşamayan EC' de sabit görünmektedir (22). Ancak güncel bir kohort çalışmasında EC hastalarında; ART alan HIV pozitif bireylere kıyasla hastaneye yatışların ve kardiyovasküler olayların daha sık gözlendiği gösterilmiştir (23). Başka güncel bir çalışmada EC ile ART alan HIV pozitif bireyler kıyaslanmış ve AIDS dışı hastalıklar açısından 2 grup arasında fark bulunmamıştır (24). İspanyol AIDS Araştırma Ağı HIV Kontrolcüleri Kohortunda (ECRIS), EC'de AIDS dışı olayların insidansı, kontrolör olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada 204 EC arasında yılda %4 virolojik kontrol kaybı, % 6 CD4 + hücre sayısında %25'ten fazla azalma, %0.4'ünde AIDS veya ölüm olayı gözlenmiştir (25,26). HIV ile enfekte kişiler arasında yapılan birçok çalışmada, serumdaki yükselmiş enflamatuar belirteç düzeyleri, artmış morbid olay riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu belirteçler EC grubunda, ART alan HIV pozitiflere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak buna rağmen bu hastalarda rezidüel viremi ya da CD4 + hücre düşüşü izlenmemiştir (27,28).

On EC arasında gerçekleştirilen küçük bir çalışmada ART ile tedavi edilmeyen sağlıklı donörler ile karşılaştırıldığında koroner arter plağı prevalansında artış olduğu görülmüştür (29). Başka bir büyük çalışmada, EC de, diğer riskler için düzeltilse bile, HIV seronegatif kontrollere göre daha yüksek karotis intima-media kalınlığı (IMT) ve plazmada daha yüksek C reaktif protein seviyeleri saptanmıştır. ART ile tedavi edilen HIV pozitif kişilerle ise benzer bulgular bulunmuştur (30).

Hatano ve arkadaşları, 24 hafta boyunca 16 HIV kontrolörünü ART (raltegravir / tenofovir ve emtricitibine) ile tedavi etmiştir. Duyarlı ölçümler kullanarak, ART'nin plazmada ve mukozal bölgelerde HIV seviyelerini düşürdüğünü bulmuşlardır. Genellikle HIV enfeksiyonunda morbid sonuçlarla bağlantılı olan immün aktivasyonun plazma belirteçlerinde (CRP, IL-6, sCD14 ve D-dimer) orta derecede düşüş saptanmıştır. Dolaşımdaki CD4 + T hücre sayıları değişmemiştir. Tedavinin başlangıcında bu 16 hastanın sadece dördünün plazma viral yük seviyelerinin 40 kopya / mL'den az olduğu unutulmamalıdır. (31). Onbiri EC olan 35 kontrolör üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 48 hafta ART rejimi uygulaması, CD4 + ve CD8 + T hücresi aktivasyonu endekslerini azaltmış, ancak dolaşımdaki CD4 + T hücre sayıları üzerinde hiçbir etkisi

bulunmamıştır. Tedavinin aktivasyon indeksleri üzerindeki etkileri, tedavi öncesi viremi seviyeleri daha yüksek olan kişilerde daha fazla bulunmuştur (32). Başka bir küçük çalışmada, Kim ve arkadaşları dört EC'yi dokuz ay boyunca standart bir ART rejimi (raltegravir / tenofovir / emtrisitibin) ile tedavi etmiştir. Başlangıçta bu kişilerde enfekte olmayan sağlıklı kontrollere göre IL-6 ve D-dimer seviyeleri daha yüksek ve CD4 / CD8 oranları ise daha düşük saptanmıştır. Tedavi, CD4 / CD8 oranlarını arttırmış ancak IL6 seviyelerini, D-dimer seviyelerini veya bağırsak CD4 T hücresi alt kümelerinin indekslerini etkilememiştir (33).

Günümüz tedavi çağında, HIV enfeksiyonunu iyileştirmek için stratejilerin geliştirilmesine artan bir vurgu yapılmaktadır ve bu bağlamda, HIV ile latent olarak enfekte olmuş bağışıklık hücreleri rezervuarı, HIV'in yok edilmesi için bir engel teşkil etmektedir. Chun ve ark., ART'den sonra EC'de dolaşımdaki, replike olabilen HIV içeren CD4 + T hücreleri havuzunun azaldığını göstererek, bu havuzun devam eden HIV replikasyonu ile EC'de korunduğunu ve EC'de ART uygulamasının hastaları küre "yaklaştırabileceğini" ileri sürmüştür (1).

HIV hastalığı mevcut ART' ler ile ömür boyu ilaç kullanımı gerektiren kronik bir hastalık haline gelmiştir. HIV pozitif kişiler uygun ART tedavisi ile HIV negatif bireylerle aynı yaşam ömrüne sahiptir. TDF-ETC+DTG tedavi rejimi uluslarası ve ulusal rehberlerde ilk seçenek tedavi önerileri arasındadır. EC grubunda acil ART endikasyonu yoktur. ART'nin yüksek CD4 + T hücresi sayıları ve düşük inflamasyon seviyeleri ile seyreden kalıcı EC'ye klinik fayda sağlayıp sağlamadığını henüz bilinmemektedir. Ancak bu tür kişilerde bile ART başlangıcının CD4 sayısını artırdığı, enflamasyonu azalttığı ve HIV ilişkili klinik olaylar ve HIV bulaş riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle HIV pozitifliği saptanan herkese en kısa sürede ART başlanmalıdır. Hızlı tedavi başlamak için SGK ödeme koşullarının güncellenmesi kanısındayız.

Kaynaklar

1. Ruiz-Mateos E, Poveda E, Lederman M. Antiretroviral treatment for elite controllers. Pathogens and Immunity. 2020; 5(1): 121-33. .

2. Gonzalo-Gil E, Uchenna Ikediobi U, Sutton RE. Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV+ Elite/Viremic Controllers. Yale Journal of Biology and Medicine 90 (2017), pp.245-59.

3. Deacon NJ, Tsykin A, Solomon A, et al. Genomic structure of an attenuated quasi species of HIV-1 from a blood transfusion donor and recipients. Science (New York, NY). 1995;270(5238):988-91.

4. Lobritz MA, Lassen KG, Arts EJ. HIV-1 replicative fitness in elite controllers. Current opinion in HIV and AIDS. 2011;6(3):214-20.

5. Kikuchi T, Iwabu Y, Tada T, et al. Anti-APOBEC3G activity of HIV1 Vif protein is attenuated in elite controllers. J Virol. 2015;89(9):4992-5001. .

6. Hassaine G, Agostini I, Candotti D, et al. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 vif gene in long-term asymptomatic individuals. Virology. 2000;276(1):169-80.

7. Cruz NV, Amorim R, Oliveira FE, et al. Mutations in the nef and vif genes associated with progression to AIDS in elite controller and slow-progressor patients. J Med Virol. 2013;85(4):563-74.

8. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. N Engl J Med. 1995;332(4):228-32. .

9. Huang Y, Zhang L, Ho DD. Characterization of nef sequences in long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. J Virol. 1995;69(1):93-100.

10. Mwimanzi P, Markle TJ, Martin E, et al. Attenuation of multiple Nef functions in HIV-1 elite controllers. Retrovirology. 2013;10:1.

11. Wang B, Dyer WB, Zaunders JJ, et al. Comprehensive analyses of a unique HIV-1-infected nonprogressor reveal a complex association of immunobiological mechanisms in the context of replication-incompetent infection. Virology. 2002;304(2):246-64.

12. Miura T, Brockman MA, Brumme ZL, et al. HLA-associated alterations in replication capacity of chimeric NL4-3 viruses carrying gag-protease from elite controllers of human immunodeficiency virus type 1. J Virol. 2009;83(1):140-9.

13. Blankson JN, Bailey JR, Thayil S, et al. Isolation and characterization of replication-competent human immunodeficiency virus type 1 from a subset of elite suppressors. J Virol. 2007;81(5):2508-18.

14. Pernas M, Casado C, Arcones C, et al. Low-replicating viruses and strong anti-viral immune response associated with prolonged disease control in a superinfected HIV-1 LTNP elite controller. PLoS One. 2012;7(2):e31928. .

15. Buseyne F, Scott-Algara D, Porrot F, et al. Frequencies of ex vivo-activated human immunodeficiency virus type 1-specific gamma-interferon-producing CD8+ T cells in infected children correlate positively with plasma viral load. J Virol. 2002;76(24):12414-22.

16. Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, et al. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. Nat Immunol. 2002;3(11):1061- 8.

17. Chen H, Li C, Huang J, Cung T, et al. CD4+ T cells from elite controllers resist HIV-1 infection by selective upregulation of p21. J Clin Invest. 2011;121(4):1549-60. 87.

18. Yu XG and Lichterfeld M. Elite control of HIV: p21 (waf1/cip-1) at its best. Cell Cycle. 2011;10(19):3213-4.

19. Walker WE, Kurscheid S, Joshi S, et al. Increased Levels of Macrophage Inflammatory Proteins Result in Resistance to R5-Tropic HIV-1 in a Subset of Elite Controllers. J Virol. 2015;89(10):5502-14.

20. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell. 1996;86(3):367-77.

21. Okulicz JF, Marconi VC, Landrum ML, et al. Clinical outcomes of elite controllers, viremic controllers, and long-term nonprogressors in the US Department of Defense HIV natural history study. The Journal of infectious diseases. 2009;200(11):1714-23.

22. Cortes FH, de Paula HHS, Bello G, et al. Plasmatic Levels of IL-18, IP-10, and Activated CD8(+) T Cells Are Potential Biomarkers to Identify HIV-1 Elite Controllers With a True Functional Cure Profile. Frontiers in immunology. 2018;9:1576.

23. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. The Journal of infectious diseases. 2015;211(11):1692-702.

24. Crowell TA, Ganesan A, Berry SA, Deiss RG, Agan BK, Okulicz JF; IDCRP HIV Working Group. Hospitalizations among HIV controllers and persons with medically controlled HIV in the U.S. Military HIV Natural History Study. J Int AIDS Soc. 2016;19(1):20524. : yazarı bilinmiyor.

25. Dominguez-Molina B, Leon A, Rodriguez C, et al. Analysis of Non-AIDS-Defining Events in HIV Controllers. Clin Infect Dis. 2016;62(10):1304- 1309. .

26. Leon A, Perez I, Ruiz-Mateos E, et al. Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers. AIDS (London, England). 2016;30(8):1209-20.

27. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. The Journal of infectious diseases. 2008;197(1):126-33.

28. Krishnan S, Wilson EM, Sheikh V, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. The Journal of infectious diseases. 2014;209(6):931-9.

29. Pereyra F, Lo J, Triant VA, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. AIDS (London, England). 2012;26(18):2409-12.

30. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. AIDS. 2009;23(9):1059-67. .

31. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, et al.Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. PLoS pathogens. 2013;9(10):e1003691.

32. Li JZ, Segal FP, Bosch RJ, Lalama CM,et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5308 Team. ART reduces T cell activation and immune exhaustion markers in HIV controllers. Clin Infect Dis. 2020; 70: 1636-42.

33. Kim CJ, Kovacs C, Chun TW, et al. Antiretroviral therapy in HIV-infected elite controllers: impact on gut immunology, microbial translocation, and biomarkers of serious non-AIDS conditions. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2014;67(5):514-8.

Presentation ID / Sunum No= 22

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4313-2826

Diabetes Mellitus'un Karpal Tünel Gelişimi, Şiddeti ve Elin Tutulum Tarafı ile Karpal Tünel'in Diyabetik Periferik Polinöropati ile İlişkisi

Exp. Dr. Ayfer Ertekin

Siirt Özel Hayat Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ayfertekin1976@gmail.com.

Özet

Giriş: Karpal Tünel Sendromu (CTS) üst ekstremitede en sık görülen kompresyon nöropatisidir. Çeşitli risk faktörleri CTS ile bağlantılı olmakla birlikte, Diabetes Mellitus'un (DM) CTS gelişimindeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Buna ilaveten, Karpal Tünel Sendromu (CTS) ve diyabetik polinöropati (DPN) birlikte ortaya çıkabilir ve diyabet hastalarında bu birlikteliğin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bizde bu varsayımla DM ile CTS birlikteliği ile CTS şiddeti, elin tutulum tarafı ile Karpal Tünel'in diyabetik periferal polinöropati ile ilişkisini araştırmayı hedefledik. Materyal ve Metod: Eylül 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran hastalar üzerinden retrospektif olarak Siirt Özel Hayat hastanesi hasta kayıt sistemi ve sağlık bakanlığı E-NABIZ sistemi üzerinden veriler toplanarak 148 kadın ve 105 erkek toplam 253 hasta çalışma kapsamına alındı ve dört grup(Grup I, DM ile CTS var; Grup II, DM'siz CTS; Grup III, DM var CTS yok; ve Grup IV, DM ve CTS yok) oluşturuldu. Diyabetik periferik polinöropati tesbit edilen hastalar da (Grup I, sensoryel ve Grup II, sensoryel-motor aksonal pnp) olarak iki alt gruba ayrıldı. CTS ve DPNP kliniği doğrulanan hastalar sinir iletim çalışmaları (NCS) ve EMG bulguları Nihon Kohden cihazı ile kayıtlandı. Aynı gün biyokimyasal parametrelerden Açlık kan glukozu, 3 aylık glikolize hemoglobin değeri (HbA1c) ve B12 vitamin değerleri dikkate alındı. Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences for windows (IBM SPSS version 25.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar: DM+/CTS+ grubuna ait hastaların yaş ortalaması (63.72∓10.59) diğer gruplardan, CTS olan grubun Hba1c ortalama değeri CTS olmayan gruptan daha yüksekti (P=0.000). CTS olan hastaların (56.5%)'inde DM vardır. CTS olmayan hastalarda bu oran (15.1%)e düşmektedir. CTS ile DPN oluşumu arasındaki ilişki istatistiki olarak önemli idi (P=0.000). DM+/CTS+ olan olguların (54.2%)'si sensori- motor aksonal PNP grubunda, (25.3%)'ü sensoryel grupta yer aldı. DM-/CTS+ grubunda yer alan hastaların (71.9%) unda, DM-/CTS- grubunda ki hastaların da (88.9%)'unda PNP gelişmedi. Sağ CTS şiddeti ile DM arasındaki ilişki istatistiki olarak önemli idi(P=0.006).Sol CTS şiddeti ile DM arasındaki ilişki istatistiki olarak önemli değildi(P=0.795). Bu çalışma da DM'nin CTS ile birlikte sık görüldüğü ve özelikle glikolize hemoglobin değeri ile CTS şiddeti ile ilişkili olduğu ve bu durumun sağ el tutulumlu CTS olgularında daha fazla görüldüğü, DM ve CTS eşlik eden grupta etmeyen gruplara göre daha fazla sensori-motor aksonal PNP geliştiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Karpal Tünel Sendromu, Periferik Polinöropati.

1.Giriş

Karpal Tünel Sendromu (CTS), bileğin fleksör retinakulunde median sinirin (MN) tuzaklanmasından kaynaklanan yaygın bir klinik durumdur. Tekrarlayan bilek hareketleri, obesite, hipotiroidizm, gebelik, diabetes mellitus (DM) ve romatoid artrit (RA) gibi çeşitli faktörler CTS için risk faktörleri olarak kabul edilir (1)(2). Çeşitli çalışmalar DM'nin CTS gelişimini etkileyip etkilemediğini incelemiştir, ancak sonuçları tutarsız olmuştur. DM'nin median sinir tuzaklanmasını nasıl etkilediğinin altında yer alan patomekanizma belirsizdir. Ayrıca, CTS'nin de kesin nedeni ve patogenezi hala belirsizdir ve aksonal ve/veya demiyelinizan olabileceğinden diyabetik nöropatinin mekanizması da tartışmalıdır. Ek olarak, çoğu çalışma elin tarafı gibi önemli değişkenleri dikkate almayan istatistiksel analizler yapmıştır. DM sistemik olarak periferik sinir sistemini etkilese de, DM'nin CTS gibi fokal periferik nöropatileri ne kadar etkilediği belirsizdir (3). DM ve CTS arasındaki ilişkiyi rapor eden çalışmalar, çalışmanın yapıldığı coğrafi konumunun büyüklüğüne göre büyük ölçüde değişmekte olduğunu; toplumsal tabanlı nüfusa dayalı çalışmalarda hastane bazlı çalışmalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki bir üniversite hastanesinde yapılan bir araştırma, DM grubunda kontrol grubuna göre CTS olasılığının 60 kat daha yüksek olduğunu ortaya koydu. İsveç ve Tayvan'da nüfusa dayalı çalışmalar Diyabet ve CTS arasında ılımlı bir ilişki olduğunu bildirmektedir(risk oranı[HR] 2.10; 95% CI: 1.65-2.70 İsveç çalışması için[HR]1.31; 95% CI: 1.28-1.34 Tayvan çalışması için)(4). DPN diyabetin en sık görülen uzun vadeli komplikasyonları arasındadır. Çalışmalar diyabet hastalarının %27.4-81.6'sının DPN'den etkilendiğini bildirmektedir(5). Distal simetrik sensorimotor polinöropati, tipik olarak uzuvlarda duyusal ve motor fonksiyonlarda distal simetrik bir azalma ile ortaya çıkıp diyabetik nöropatinin en yaygın olarak tanınan şeklidir (6). Diyabet hastalarında CTS ve DPN birlikte ortaya çıkabilir. CTS, DPN'siz diyabet hastalarının %14'lerinde ve DPN'li diyabet hastalarının %30'unda görülür(7). Sinir iletim çalışmaları ve elektronöromiyografi en önemli tanı yöntemleridir ve hastalık tanısını, şiddetini ölçmek ve sınıflandırmak için kullanılabilir(8). Bu çalışma da diyabet hastalarında CTS ile beraber görülme sıklığını, şiddetini, CTS de baskın el tutulumu ile diyabet birlikteliği ve karpal tünelin diyabetik periferal nöropati ile ilişkisini araştırmayı hedefledik ve literatür eşliğinde tartıştık.

2.Materyal ve Metod

2.1 Hasta dizayni ve çalışma protokolu

Mevcut çalışma, Eylül 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran hastalar üzerinden retrospektif olarak Siirt Özel Hayat hastanesi hasta kayıt sistemi ve sağlık bakanlığı E-NABIZ sistemi üzerindeki verilerden gerçekleştirildi. 148 kadın ve 105 erkek toplam 253 hasta çalışma kapsamına alındı. 4 grup oluşturuldu. **DM+/CTS+, DM+/CTS-, DM-/CTS+, DM-/CTS- .** Anamnez, klinik muayene ve biyokimyasal bulgular taranarak diyabet dışında periferik polinöropatiye neden olabilecek kronik sistemik hastalıklar, periferik nöropati yapacak kr alkol tüketimi, folik ve B12 eksikliği, lomber radikulopati ve lomber pleksopatiye bağlı sinir arazları, nöromusküler hastalıklar dışlandı. Nöroloji Kliniğimizde diyabet tanısı almış ve simetrik periferal nöropati bulguları olan hastalara periferal nöropati aşağıdaki **klinik kriterler** kullanılarak teşhis edildi: (a) alt uzuvlarda uyuşma ve karıncalanma; (b) diz ve ayak bileği reflekslerinin azalması veya bulunmaması ve (c) hallux'un titreşim ve pozisyon duyusunda değişiklikler (9). CTS'nin **klinik** tanısı, I, II, III ve IV parmakların en az ikisinde uyuşukluk ve/veya karıncalanmanın varlığıyla, uyku sırasında ağırlaşan en az 1 ay boyunca devam eden, elin tekrarlayan hareketleri ile oluşan ağrı ve uyuşma ile belirlendi (10) (11). CTS dışında cervikal radikulopati, brakiyal pleksopatiye bağlı nöropati, periferik sinir travması sonrası oluşan nöropatiler, ulnar nöropatiye bağlı duyusal semptomları ve önceden geçirilmiş CTS ameliyatı, gebelik, hipotiroidizm olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Aynı gün aynı hastalara klinik muayene ve ENG yapılan ve biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu, 3 aylık glikolize hemoglobin değerleri (HbA1c) ve B12 vitamini bakılan olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı.

Tüm hastaların hazırlanması ve tüm ekipman ayarları ve stimülasyonları standart protokollere uygun yapıldı. Her ekstremitede iki kas üzerinde yapılan NCS ve EMG bulguları gözden geçirildi (12)(13). Sinir iletim çalışmaları ve EMG standart elektrodiagnostik ekipman kullanılarak gerçekleştirildi (Nihon Kohden Corporation, EMG measuring System Model MEB-9102K, power input 2005).

NCS(sinir ileti çalışmaları) ve EMG sonuçları, CTS dışında anormal bulguları olan hastaları dışlamak için gözden geçirildi. Hastalar daha sonra iki alt gruba ayrıldı: 1) CTS için elektrodiagnostik kriterleri karşılayanlar(14) ve 2)normal aralıklarda NCS ve EMG değerlerine sahip olanlar. İki hasta grubu, mevcut tanı kriterlerine göre tanı konmuş olarak DM'nin tıbbi geçmişine göre aşağıdaki dört alt gruba halinde toplanmıştır (15). Grup I, DM ile CTS var; Grup II, DM yok CTS var; Grup III, DM var CTS yok; ve Grup IV, DM ve CTS

yok. DPNP tesbit edilen hastalarda iki grup olarak değerlendirirdi. Group I, sensoryel ve Group II, sensoryel-motor aksonal polinöropati olarak gruplandırıldı.

2.2 Nörofizyolojik Testler

NCS, fizik muayene sonuçlarına deneyimli elektromiyografi teknisyeni tarafından gerçekleştirildi. Sıcaklık kontrolü ve sabit mesafeler ile NCS için standartlaştırılmış teknikler uygulandı. Cilt sıcaklığı 32°C'nin üzerinde korundu. Median, ulnar, radyal, tibial, peroneal ve sural sinirler üst ve alt extremitelerde test edildi. Gecikme sürelerinin, mesafelerin ve genliklerin ölçümleri Amerikan Acil Tıp Akademisi yönergelerini izleyerek standart bir şekilde gerçekleştirildi (16). Sinir iletim hızları elektromiyografi cihazı tarafından otomatik olarak hesaplandı. CTS, Amerikan Nöromüsküler ve Elektrodiagnostik Tıp Derneği'nin tavsiyeleri sonrasında elektrodiagnostik sonuçlara göre teşhis edildi (17)(18). Altta yatan DPN'de KTS tanısı genellikle karmaşıktır, çünkü DPN, KTS'nin elektrofizyolojik bulgularını gizleyebilir. Hastalar elektrodiagnostik sonuçlara göre hafif, orta veya şiddetli KTS'e olarak kategorize edildi (19)(20). Hafif CTS, normal motor sinir iletimi ile birlikte bilek seviyesinde median duyusal sinir iletiminin distal gecikmesi (>3.7 ms ve/veya >ulnar duysal sinir iletimine kıyasla 0.5 ms üzerinde olması) ile tanımlanmıştır; orta derecede CTS hafif KTS ile bulgularına ilaveten bilek seviyesinde median motor sinir iletiminin distal latans uzaması (>4.2 ms) ile normal median motor genliklerinin olması ile; şiddetli CTS, duysal sinir aksiyon potansiyelleri alınamaması ve/veya median motor genliğinin %50 oranında azalmasına eşlik eden uzamış median duyusal ve motor gecikme süreleri olarak tanımlandı. Bilateral CTS'li hastalar için, CTS şiddeti daha şiddetli ele göre derecelendirildi ve her iki elde sag/sol olmak üzere CTS şiddeti hafif, orta ve ağır olmak üzere derecelendirildi.

2.3.PNP tanısı

PNP tanısı için sinir iletim çalışmalarını kullandık. Hem üst hem de alt ekstremiteler değerlendirildi. F dalgaları ile medya, ulnar, median ve lateral plantar duyusal sinirler, sural duyusal sinirler ve median, ulnar, tibial ve peroneal motor sinirlerin bilateral sinir iletim çalışmaları yapıldı. Distal simetrik polinöropatinin elektrodiagnostik teyit kriterleri, biri alt ekstremitelerde olması gereken iki ayrı sinirde sinir iletiminin herhangi bir özelliğinin anormalliğidir (median veya ulnar NCV <45 m/s; peroneal, sural veya tibial NCV <40 m/s).

Motor sinir iletimi: Motor sinir iletim hızlarında normale oranla %10-30iletim yavaşlaması saptanır (sıklıkla fibular ve tibial sinirde). Distal motor sinirin maksimal uyarımı ile beliren M-yanıtı genliğinde küçülme.

Duysal sinir iletimi: Duysal sinirlerde aksonal dejenerasyon ve geni, çaplı sinir lif kaybına bağlı olarak, aksiyon potansiyellerinin amplütüdü giderek küçülmesi ve standart kayıtlama yöntemleriyle elde edilemez hale gelmesi, bacak duysal sinirlerinde aksiyon potansiyel kaybı, duysal sinir iletiminde %30'a dek yavaşlama gösterdiği saptanabilmesi PNP tanı kriterleri olarak değerlendirdi.

3.İstatistikler

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences for windows (IBM SPSS version 25.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edildi. Normallik varsayımının sağlanma durumuna göre değişkenlere ait tanimlayici istatistikler Mean ∓standart deviation, Median (Min - Max) and frekanslar n(%) şeklinde verildi. Çalışmada yer alan değişkenlerin tek değişkenli analizleri için değişken tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre Chi-Square tests, Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher exact test, Independent t test, Mann-Whitney U, One-Way Analysis of Variance (ANOVA) ve Kruskal-Wallis H testleri kullanıldı. Varyans analizi sonucunda aralarında istatistiki fark çıkan grupların karşılaştırılmasında DUNCAN multiple comparison test kullanıldı. Kruskal-Wallis H testi sonucunda aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ikişerli karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi (0.05/grup sayısı) uygulanarak değerlendirildi.

4.Sonuçlar

Çalışmaya toplam 253 hasta katıldı. Bunların 148(58.5%) i kadın hasta, 105(41.5%) i erkek hasta idi. Hastaların yaş ortalaması 54.55∓15.25 yıldır. DM+/CTS+, DM+/CTS-, DM-/CTS+ ve DM-/CTS- şeklinde 4 grupta incelendi. Tablo 1 te yer alan sonuçlara göre gruplar arasında yaş ortalamaları arasında ki farklılık istatistiki olarak önemlidir (P=0.000). DM+/CTS+ grubuna ait hastaların yaş ortalamasının (63.72∓10.59) diğer gruplardan daha yüksek olduğu tespit edildi. En düşük yaş ortalaması DM-/CTS- grubuna ait idi(45.44∓15.18). DUNCAN çoklu karşılaştırma test sonucuna göre 4 grubun da yaş ortalaması birbirinden istatistiki olarak farklıydı. Cinsiyet ile gruplar arasında anlamlı bir ilişki yoktu (P=0.405).

Açlık kan glukoz değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak önemlidir. **(P=0.000)**. DM+ grupta yer alan hastaların açlık kan glukoz ortalama değerleri DM- grupta yer alan hastalardan anlamlı düzeyde fazla idi. Hba1c değerleri bakımından da gruplar arasında ki farklılık istatistiki olarak önemlidir **(P=0.000).** En yüksek ortalama Hba1c değeri DM+/CTS+ grupta tespit edildi (**7.2(4.8-13.3).** B12 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli değildir (P=0.190). PNP ile gruplar arasındaki ilişki istatistiki olarak önemlidir **(P=0.000)**. DM+/CTS+ grubunda yer alan hastalardan 45 kişi (54.2%)' si sensori-motor aksonal PNP mevcuttu. DM-/CTS+ grubunda yer alan hastalardan 46 kişi (71.9%)'unda, DM-/CTS- grubunda ki hastalardan 80 kişi (88.9%)'unda PNP gelişmedi. DM-/CTS+ grupta (28.1%), DM-/CTS- grupta (11.1%) PNP gelişen olgular biyokimyasal parametreler tarandığında prediyabetik grupta idi. Bu çalışma da sadece DM tanısı kesinleşmiş grup çalışılmış olup prediyabetik olgular ayrı bir grup olarak değerlendirilmemiştir.**(Tablo 1).**

Tablo 1. DM+/CTS+, DM+/CTS-, DM-/CTS+ ve DM-/CTS- gruplarına ait açıklayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları

	DM+/CTS+	DM+/CTS-	DM-/CTS+	DM-/CTS-	P
Yaş	63.72∓10.59a	53.87∓9.31b	55.64∓14.43b	45.44∓15.18c	0.000
Cinsiyet					
K	48(57.8%)	7(43.8%)	42(65.6%)	51(56.7%)	0.405
E	35(42.2%)	9(56.3%)	22(34.4%)	39(43.3%)	
Glukoz	164.5(106.0-253.0)a	155.0(83.0-572.0)a	106.5(80.0-526.0)b	102.0(75.0-188.0)b	0.000
Hba1c	7.2(4.8-13.3)a	7.15(4.7-11.1)a	5.3(4.2-10.5)b	5.2(4.0-6.1)b	0.000
B12	312.0(105.0-1300.0)	324.0(130.0-1517.0)	296.0(98.0-705.0)	310.5(95.0-1380.0)	0.190
PNP					
Yok	17(20.5%)	7(43.8%)	46(71.9%)	80(88.9%)	0.000
Sensoryel	21(25.3%)	4(25.0%)	7(10.9%)	4(4.4%)	
Sensori- motor	45(54.2%)	5(31.2%)	11(17.2%)	6(6.7%)	

Aynı satır içerisinde aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında istatistiki olarak farklılık yoktur(P>0.05).

CTS+, CTS- gruplar kıyaslandığında; CTS var olan hastaların yaş ortalaması CTS yok olan hastalardan daha yüksek bulundu **(P=0.000**). CTS olup olmaması ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiki olarak önemli değildir (P=0.300). Kan glukoz düzeyleri CTS olan grupta daha yüksektir. CTS nin varlığı glukoz düzeyleri üzerinde etkilidir **(P=0.000).** CTS nin varlığı hba1c değerlerini etkilemektedir. CTS olan grubun hba1c ortalama değeri CTS olmayan gruptan daha yüksektir **(P=0.000).** CTS varlığı B12 üzerinde etkili değildir (P=0.897). DM ile CTS arasındaki ilişki istatistiki olarak önemlidir **(P=0.000)**. CTS olan hastaların 83 kişi (56.5%)'inde DM vardır. CTS olmayan hastalarda bu oran 16(15.1%)'e düşmektedir. CTS ile PNP oluşumu arasındaki ilişki istatistiki olarak önemlidir **(P=0.000).** CTS olan grupta 56 kişi (38.1%)'inde sensori-motor, CTS olmayan grupta11 kişi (10.4%)'ünde sensori-motor aksonal PNP gelişmişken, 87 kişi (82.1%)'inde PNP gelişmemiştir **(Tablo2).**

Tablo 2. CTS gruplarına göre karşılaştırmalar

	CTS Var	CTS Yok	P
Yaş	60.20∓13.00	46.71∓14.73	0.000
Cinsiyet			
K	90(61.2%)	58(54.7%)	0.300
E	57(38.8%)	48(45.3%)	
Glukoz	131.0(80.0-572.0)	105.0(75.0-253.0)	0.000
Hba1c	6.2(4.2-13.3)	5.3(4.0-11.1)	0.000
B12	302.0(98.0-1300.0)	310.5(95.0-1517.0)	0.897
DM			
Yok	64(43.5%)	90(84.9%)	0.000
Var	83(56.5%)	16(15.1%)	
PNP			
Yok	63(42.9%)	87(82.1%)	0.000
Sensoryel	28(19.0%)	8(7.5%)	
Sensori- motor	56(38.1%)	11(10.4%)	

Elektrofizyolojik olarak CTS şiddeti sağ/sol ***hafif, orta ve ağır*** olarak alt gruplara ayrıldı. Sağ CTS şiddeti ile yaş bakımından anlamlı farklılık yoktu (P=0.698). Sağ CTS şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişkide istatistiki olarak önemli değildi (P=0.102). Sağ CTS şiddeti ile DM arasındaki ilişki istatistiki olarak önemli idi (**P=0.006**). Sağ hafif CTS hastalarının 74.3% ünde DM yok iken, 25.7% sinde DM vardır. Sağ orta CTS hastalarının 40.0% ında DM yok, 60.0% ında DM vardır. Sağ ağır CTS hastalarının 33.3%'ünde DM yok, 66.7%' sinde DM vardır. Açlık kan glukoz düzeyleri bakımından sağ CTS alt grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamsızdır (P=0.297). Glikolize hba1c düzeyleri bakımından sağ CTS alt grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak önemlidir (**P=0.012**). Sağ ağır CTS hastalarının glikolize hba1c değerleri daha yüksek bulundu (**6.2(4.2-13.3)**. B12 değerleri bakımından sağ CTS alt grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamsızdır(P=0.993). Sağ CTS alt grupları ile PNP oluşumu arasındaki ilişki istatistiki olarak önemlidir (**P=0.039**). Sağ hafif CTS grubunda ki hastaların 14.3%' ünde sensoryel PNP, 8.6%' sında sensori-motor aksonal PNP gelişti. Sağ orta CTS grubunda ki hastaların (17.1%)'i sensoryel, 37.1%'inde sensori- motor PNP gelişti. Sağ ağır CTS grubunda ise yeterli sayıda hasta sayısı olmadığından istatiksel olarak anlamsızdı **(Tablo 3).**

Tablo 3. Sağ CTS şiddeti ile ilgili grupta değişkenlere ait karşılaştırmalar

	SAG HAFİF	SAĞ ORTA	SAĞ AĞIR	P
Yaş	54.45∓11.98	56.77∓13.97	58.66∓9.07	0.698
Cinsiyet				
K	23(65.7%)	30(85.7%)	3(100.0%)	0.102
E	12(34.3%)	5(14.3%)	0(0.0%)	
DM				
Yok	26(74.3%)	14(40.0%)	1(33.3%)	0.006
Var	9(25.7%)	21(60.0%)	2(66.7%)	
Glukoz	117.0(82.0-253.0)	123.0(80.0-572.0)	175.0(101.0-234.0)	0.297
Hba1c	5.3(4.3-7.1)a	5.3(4.2-13.3)b	6.2(4.8-9.7)a	0.012

B12	291.0(150.0-732.0)	302.0(105.0-622.0)	299.0(177.0-638.0)	0.993
PNP				
Yok	27(77.1%)	16(45.7%)	2(66.7%)	0.039
Sensoryel	3(8.6%)	6(17.1%)	1(33.3%)	
Sensori-motor	5(14.3%)	13(37.1%)	0(0.0%)	

Aynı satır içerisinde aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında istatistiki olarak farklılık yoktur(P>0.05).

Tablo 4'e göre sol CTS şiddeti ile yaş bakımından anlamlı farklılık yoktu(P=0.582). Sol CTS şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişki de istatistiki olarak önemli değildir (P=0.742). Sol CTS şiddeti ile DM arasındaki ilişki istatistiki olarak önemli değildir (P=0.795).Açlık kan glukoz düzeyleri bakımından sol CTS alt grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamsızdır (P=0.534). Glikolize hba1c düzeyleri bakımından sol CTS şiddeti arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli değildir (P=0.664). B12 değerleri bakımından sol CTS alt grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamsızdır (P=0.244). Sol CTS şiddeti ile PNP oluşumu arasındaki ilişki istatistiki olarak önemli değildir (P=0.462)(**Tablo 4).**

Tablo 4. Sol CTS şiddeti ile ilgili grupta değişkenlere ait karşılaştırmalar

	SOL HAFİF	SOL ORTA	SOL AĞIR	P
Yaş	60.96∓13.37	61.52∓13.06	64.42∓12.63	0.582
Cinsiyet				
K	30(52.6%)	23(57.5%)	13(61.9%)	0.742
E	27(47.4%)	17(42.5%)	8(38.1%)	
DM				
Yok	23(40.4%)	14(35.0%)	7(33.3%)	0.795
Var	34(59.6%)	26(65.0%)	14(66.7%)	
Glukoz	131.0(81.0-526.0)	139.5(83.0-301.0)	150.0(80.0-389.0)	0.534
Hba1c	6.4(4.3-13.0)	6.7(4.8-12.6)	7.2(4.2-11.4)	0.664
B12	284.0(98.0-771.0)	318.5(150.0-1300.0)	365.0(114.0-936.0)	0.244
PNP				
Yok	27(47.4%)	13(32.5%)	7(33.3%)	0.462
Sensoryel	11(19.3%)	8(20.0%)	3(14.3%)	
Sensori-motor	19(33.3%)	19(47.5%)	11(52.4%)	

5.Tartışma

Diabetes mellitus (DM), 2014 yılında küresel olarak 420 milyon kişi veya % 9'luk bir büyüme hızı ile ilerleyen bir küresel sağlık sorunudur. Üst ekstremitede kompresyon nöropatileri (CN), en sık Karpal Tünel Sendromu (CTS), ardından dirsekte ulnar sinir tuzakları, hem DM varlığında hem de olmadan iyice araştırılmıştır. Bununla birlikte, CTS için bir risk faktörü olarak DM ile ilgili hala çelişkili sonuçlar vardır(21). Birçok çalışma, DM'nin periferik sinirleri tuzağa duyarlı hale getirdiği varsayımı üzerine DM ve CTS arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (22) (23). Nüfusa dayalı kohort çalışması, diyabetli hastalarda CTS prevalansının daha yüksek olduğunu ortaya koydu (24). Diyabet hastalarında CTS prevalansının artmasının altında yatan henüz bir neden yoktur. Diyabet hastalarında tendon, sinovyum, ligament ve sinirlerde ödem ve tıkanıklığa neden olan çeşitli metabolik anormalliklerle ilgili olabilir. Ayrıca, mikroanjiyopati, hipoksi ve anormal metabolizma nedeniyle diyabet hastalarında sinirlerin kompresyona karşı daha hassas olmasından kaynaklanabilir (25) (26). Diyabet ve/veya diyabet varlığına/yokluğuna göre hastaları dört gruba ayırarak diyabetin CTS'nin üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan bu çalışmada hastaların elektrofizyolojik bulguları analiz edildi ve dört grup olarak incelendi (yani DM+/CTS+, DM+/CTS-, DM-/CTS+ ve DM-/CTS-). Görüldü ki CTS, DM+/CTS+ grubunda 56.5%, DM-/CTS- grubunda 15.1% idi. Bu, diyabetin diyabet dışı bileşenlerden daha fazla CTS üzerinde etkiye sahip olabileceğini göstermektedir.

CTS kadın hastalarda daha sık görülür ve sıklıkla 40-60 yaş aralığındaki hastaları etkiler. Yaşları 46,32±12,18 olan 119 hastayı kapsayan bir çalışmada %85.7'si kadındı (27). Yaş ortalaması 49 olan 92 hastanın retrospektif analizinde % 95.65'i kadındı (28). Lewańska ve Walusiak-Skorupa, 261'i kadın olmak üzere 52.00±6.93 yaşlarında 300 CTS hastası bildirdi. Bu bulgulara benzer şekilde, bu çalışmadaki hastaların %70'i kadındı ve 51.61±11.86 yaş ortalaması vardı (29). Bizim çalışmamız da katılımcıların 148(58.5%)'i kadın, 105(41.5%)'i erkek olması ve muhtemelen kadın/erkek oranının birbirine yakın olmasından dolayı cinsiyet ile CTS birlikteği arasında fark bulunamadı. DM+/CTS+ olan hasta grubunun DM-/CTS- olan gruba göre ortalama yaş ileri (63.72∓10.59) olduğu görüldü.

CTS ve PNP birlikte ortaya çıkabilir ve diyabet hastalarında bu birlikteliğin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (30). Bu çalışmada, %22,4 diyabetli hastalarda hem DPN hem de CTS vardı. DPN'li hastalarda, önceki çalışmalarla uyumlu olan DPN'sizlere göre daha yüksek CTS prevalansı vardı (7). Lojistik regresyon analizi, DPN'nin diyabet hastalarında CTS için bir risk faktörü olduğunu ve DPN hastalarında CTS olma riskinin DPN'siz hastalara göre 4.78 kat olduğunu göstermiştir. Perkins ve ark. CTS prevalansının referans populasyon da % 2, diyabetik polinöropatisi olmayan diyabetik hastalarda %14 ve diyabetik polinöropatisi olanlarda % 30 olduğunu bildirmektedir (30).

CTS ve diyabetik nöropatinin altında kalan patojenik mekanizmalar tam olarak belirsizdir. Mekanik kompresyon ve mikrovasküler yetmezlik gibi çeşitli mekanizmaların CTS'ye neden olduğu ileri sürülmektedir (31). Büyük çaplı miyelinlenmiş motor sinir liflerinin CTS'li diyabet hastalarında etkilenme olasılığı daha yüksektir, bunun nedeni muhtemelen büyük miyelinlenmiş sinir liflerinin sıkışmaya daha duyarlı olmasıdır. Bununla birlikte, DPN hastalarında, küçük miyelinlenmiş duyusal sinir lifleri genellikle daha erken bozulur.

Bu çalışmada DM+/CTS+ olan grupta diğer gruplara göre 79.5% oranında CTS ve DPN birlikte görülme sıklığı ve bu grupta ise 54.2% oranında duyusal ve motor liflerin mix tip tutulumu olan aksonal PNP birlikteliği mevcuttu. DPN ve CTS şiddeti ile elin tutulum tarafı arasındaki birlikteliğe bakıldığında sağ el orta şiddette CTS varlığının DM ile birlikteliğinin 60%, sağ el ağır şiddette CTS varlığının 66.7% olduğu, sağ orta CTS grubun 13.7 % 'de ise sensori-motor aksonal PNP geliştiği tesbit edildi. Fakat sol el CTS şiddeti DM ilişkisi istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu çalışmada ki en önemli kısıtlılık sağ ağır CTS grup hasta sayısının çok düşük olmasıydı.

Önceki çalışmalar, DPN ve CTS'nin şiddetinin diyabet hastalarında glikolize hemoglobin düzeyi ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. MDCS-CC alt kohortunda, yüksek açlık plazma glikoz ve HbA1c seviyeleri sadece CTS gelişme riskinin artmasıyla ilişkiliydi. DM ile yüksek HbA1c seviyelerini PNP ile ilişkilendiren olgularda yapılmış birkaç çalışma vardır. Hiperglisemik durumda nöron ve bitişindeki Schwann hücreleri, glikozun homeostatik metabolizması için sorumlu enzimleri doygunluğa ulaştırarak, hücre içi glikoz fazlalığını telafi edemezler. Bu, hücre içi hiperosmotik proteinlerin birikmesine, örneğin sorbitollere yol açar ve sonuçta aksonal dejenerasyona ve segmental demyelinasyona yol açar. Ayrıca, periferik sinir hücrelerinde hücre içi glikoz fazlalığı, reaktif oksijen türlerinin mitokondriyal üretiminin artması, hücre hasarına ve olası aksonal dejenerasyona neden olan oksidatif stresin artmasına yol açar (21). Bu çalışma da **DM+/CTS+ , DM+/CTS- olan grubta,** DM-/CTS+ ve DM-/CTS- olan gruba göre açlık kan glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin değerlerinin CTS oluşumunda ve şiddetinde etkili olduğu görüldü. Özelikle sağ el tutulumu (dominant el) nun fazla olduğu CTS+ olgularda CTS şiddeti arttıkça HbA1c ortalama değerlerinin yükseldiği tesbit edildi.

6.Sonuç:

Bu çalışma ile DM'nin CTS ile birlikte sık görüldüğü ve özelikle glikolize hemoglobin değeri ile CTS şiddeti ile ilişkili olduğu ve bu durumun sağ el tutulumlu CTS olgularında daha fazla görüldüğü, DM ve CTS eşlik eden grupta, etmeyen gruplara göre daha fazla sensori-motor aksonal PNP geliştiği sonucuna varıldı.

7.Kaynaklar

1.Krom MC, Kester AD, Knipschild PG, Spaans F. Risk factors for carpal tunnel syndrome. Am J Epidemiol 1990;132:1102-1110.

2.Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. JAMA 1999;282:153-158.

3.Yoo Hwan Kim, Kyung-Sook Yang, Hanjun Kim, Hung Youl Seok, Jung Hun Leed, Myeong Hun Son, Byung-Jo Kim. Does Diabetes Mellitus Influence Carpal Tunnel Syndrome? J Clin Neurol 2017;13(3):243-249.

4.Low J, Kong A, Castro G, et al. Association Between Diabetes Mellitus and Carpal Tunnel Syndrome: Results From the United States National Ambulatory Medical Care Survey. Cureus 13(3): March 12, 2021, e13844. DOI 10.7759/cureus.13844.

5.Candrilli SD, Davis KL, Kan HJ, et al. Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. J Diabetes Complicat 2007; 21: 306–314.

6.Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol 2012; 11: 521–534.

7.Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, et al. Focal entrapment neuropathies in diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1783–1788.

8.LeBlanc KE, Cestia W. Carpal tunnel syndrome. Am Fam Physician 2011; 83:952-958.

9.Bril V, Tomioka S, Buchanan R.A, Perkins B. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabet Med. 2009; 26: 240–246.

10.Rempel D, Evanoff B, Amadio P.C, De Krom M, Franklin G, Franzblau A, Gray R, Gerr F, Hagberg M, Hales T, et al. Consensus criteria for the classification of carpal tunnel syndrome in epidemiologic studies. Am. J. Public Health 1998; 88: 1447–1451.

11.Jablecki C.K, Andary M.T, Floeter M.K, Miller R.G, Quartly C.A, Vennix M.J, Wilson J.R. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: Summary statement. Muscle Nerve 2002; 25: 918–922.

12.Koo YS, Cho CS, Kim BJ. Pitfalls in using electrophysiological studies to diagnose neuromuscular disorders. J Clin Neurol 2012;8:1-14.

13.Kim BJ, Date ES, Park BK, Choi BY, Lee SH. Physiologic changes of compound muscle action potentials related to voluntary contraction and muscle length in carpal tunnel syndrome. J Electromyogr Kinesiol 2005;15:275-281.

14 Bland JD. A neurophysiological grading scale for carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2000;23:1280-1283.

15.Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan S, Sahoo J, Vivekanadan M. Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. World J Diabetes 2016;7:396-405.

16.American Association of Electrodiagnostic Medicine. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Muscle Nerve 1992; 15: 229–253.

17.American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: summary statement. Muscle Nerve 2002; 25: 918–922.

18.American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: summary statement. Arch Phys Med Rehab 1994; 75: 124–125.

19.You H, Simmons Z, Freivalds A, et al. Relationships between clinical symptom severity scales and nerve conduction measures in carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 1999; 22: 497–501.

20.Stevens JC. AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve 1997; 20: 1477–148.

21.Rydberg M, Zimmerman M, Gottsäter A,et al. Diabetes mellitus as a risk factor for compression neuropathy:a longitudinal cohort study from southern Sweden. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020; 8(1): e001298.

22.Gilliatt RW, Willison RG. Peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:11-18.

23.Mulder DW, Lambert EH, Bastron JA, Sprague RG. The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. Neurology 1961;11Pt 1:275- 284.

24 Chen LH, Li CY, Kuo LC, Wang LY, Kuo KN, Jou IM, et al. Risk of hand syndromes in patients with diabetes mellitus: a population-based cohort study in Taiwan. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1575.

25.Tapadia M, Mozaffar T, Gupta R. Compressive neuropathies of the upper extremity: update on pathophysiology, classification, and electrodiagnostic findings. J Hand Surg 2010; 35: 668–677.

26.Mojaddidi MA, Ahmed MS, Ali R, et al. Molecular and pathological studies in the posterior interosseous nerve of diabetic and non-diabetic patients with carpal tunnel syndrome. Diabetologia 2014; 57: 1711–1719.

27. Umay E, Polat S, Ünlü E, Çelik Ö, Çakcı A. Demographic characteristics of our patients with carpal tunnel syndrome. J Clin Anal Med 2011;2:63-65.

28.Özgenel GY, Bayraktar A, Özbek S, Akın S, Kahveci R. Karpal tünel sendromu: 92 olgunun geriye dönük değerlendirilmesi. Uludag Med J 2010;36:95-98.

29.Lewańska M, Walusiak-Skorupa J. Etiological factors of carpal tunnel syndrome in subjects occupationally exposed to monotype wrist movements. Med Pr 2014;65:261-270.

30.Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2002;25: 565–569.

31.Kim YH et al. Does Diabetes Mellitus InfluenceCarpal Tunnel Syndrome? J Clin Neurol 2017;13(3):243-249.

Presentation ID / Sunum No= 33

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID:0000-0003-4669-7387

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Periton ve Hemodiyalizin Subklinik Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi

Asst. Prof. Dr. Uğur Küçük[1], Asst. Prof. Dr. Serkan Bakırdöğen[2]

[1]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Kardiyoloji Anabilim Dalı
[2]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nefroloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Özet

Amaç: Ateroskleroz ve yol açtığı klinik tablolar kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Aterosklerozun yol açtığı kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ise KBY'de en önemli ölüm nedenidir. Teknolojik ve medikal alandaki ilerlemelere rağmen, hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) uygulanan KBY hastalarında mortalite ve morbidite yüksektir. Yüksek riskli hastalarda subklinik kardiyak fonksiyon bozukluklarının önceden tespit edilmesi morbidite ve mortaliteyi düşürebilir. subklinik kardiyak fonksiyonları değerlendirmede transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile hesaplanan benek izleme ekokardiyografi (STE) rutin pratikte hesaplanan ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre hassas ve daha objektiftir. Çalışmamızın amacı böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz uygulanan hastalarda PD ve HD'nin subklinik kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerini araştırmak hedeflenmiştir. Yöntemler: 3 aydan uzun süredir diyaliz uygulanan KBY hastaları çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara ekokardiyografi yapılarak strain değerleri hesaplandı yapıldı. Bulgular: Çalışmamız 32 HD ve 28 PD hastası olmak üzere 60 hastadan oluşuyordu. HD grubunda yaş ortalaması 61.03±8.51 olup, PD grubunda 56.57±12.22 idi (p=0.103). PD grubunda 7 hastada diyabet, 23 hastada hipertansiyon izlenirken, HD grubunda 11 hastada diyabet 22 hastada hipertansiyon izlendi (p=0.429 ve p=0.232 sırasıyla). EF değerlerine bakıldığında PD grubunda 58.11±3.55 iken, HD grubunda 58.53±4.13 idi (p=0.671). Her iki grupta EF değerlerine göre sol ventrikül fonksiyonları benzer olarak görülsede STE ile yapılan strain ölçümlerinde HD grubunda kardiyak fonksiyonlar daha kötü olarak izlenmektedir (- 16.76±1.70 ve - 18.40±3.04, p=0.011). Sonuç: Çalışmamızın sonucuna göre KBY hastalarında subklinik kardiyak fonksiyonlar açısından PD HD'ye göre daha fizyolojik olarak gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Diyaliz, Ekokardiyografi, Strain

Giriş

Ateroskleroz ve yol açtığı klinik tablolar kronik böbrek hastalıklarında (KBH) en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Aterosklerozun yol açtığı kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ise KBH'da en önemli ölüm nedenidir (1).

Kardiyovasküler sonlanım noktalarını etkileyen diyabet, hipertansiyon, sigara ve bozulmuş lipid metabolizması gibi klasik risk faktörlerine ek olarak bozulmuş endotel disfonksiyonları aterosklerozun başlangıç noktasıdır. Dolaşım sisteminin ana bileşeni vasküler damarları tam kat çevreleyen endotel hücreleri

vasküler dokuların fonksiyonlarında önemli rol oynarlar ve bozulmuş fonksiyonlar aterosklerozla birlikte kötü klinik sonlanımları teşvik eder (2).

Teknolojik ve medikal alandaki ilerlemelere rağmen, hemodiyaliz (HD) veya periton diyalizi (PD) uygulanan KBH hastalarında mortalite ve morbidite yüksektir. Koroner arter hastalıkları (KAH), aritmiler, kronik kalp yetmezlikleri (KKY) diyaliz hastalarında sık rastlanan kardiyovasküler hastalıklar olup, kalp dokusunun fonksiyon ve yapısal bozuklukları kötü sonlanımların öngördürücüleridir (3). Yüksek riskli hastalarda subklinik kardiyak fonksiyon bozukluklarının önceden tespit edilmesi morbidite ve mortaliteyi düşürebilir

Bu alanda invazif ve noninvazif yöntemler mevcut olup, uygulanışı pratik olmasından dolayı noninazif yöntemlerdaha çok tercih edilmektedir. Subklinik kardiyak fonksiyonları değerlendirmede transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile hesaplanan benek izleme ekokardiyografi (STE) basit ve hızlıca hesaplanan ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre hassas ve daha objektiftir (4).

Çalışmamızın amacı böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz uygulanan hastalarda PD ve HD'nin subklinik kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerini araştırmak hedeflenmiştir.

Gereç ve yöntem

Çalışmamız retrospektif olup, böbrek yetmezliği tanısı ile en az 3 ay ve daha fazla hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalar dahil edildi. Hastalar PD ve HD tedavisi alan grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların demografik ve laboratuvar paremetreleri hastane otomasyon ve hasta arşiv dosyaları incelenerek kaydedildi.

Tüm hastalara Philips EPIQ 7 Ultrasound Machine (Philips EPIQ 7 Cardiac Ultrasound, Bothell, WA, USA) ve 2.5 MHz prob kullanılarak eşzamanlı elektrokardiyografi bağlanarak elde edilen görüntüler sonrasında STE incelemeler yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler sol lateral pozisyonda yapıldı.

Çalışmaya akut koroner sendrom, aktif enfeksiyonu, malign hastalığı, serebrovasküler hastalığı, koroner arter by-pass operasyonu olanlar, ciddi kalp kapak yetmezliği veya darlığı olanlar, 3 aydan kısa süreli diyaliz olanlar, ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu olanlar, kalp bloğu ya da blok nedeniyle kalıcı kalp pili olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma öncesi üniversitemizin etik kurulundan onay alındı Çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

İstatiksel analiz

SPSS 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) uygulaması kullanılarak istatiksel veriler elde edildi. Kolmogorov–Smirnov testi sürekli değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için kullanıldı. Analiz sonucunda elde edilen sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak; kategorik değişkenler ise yüzde ve sayı olarak ifade edilmiştir. Normal dağılıma uyan parametrelerin karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin olasılık oranlarının karşılaştırılırken ki-kare testi kullanılmıştır. P değerleri 0,05'in altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamız, HD tedavisi uygulanan (13 erkek, 19 kadın) ve PD tedavisi uygulanan (17 erkek, 11 kadın) olmak üzere toplamda 60 hastadan oluşuyordu. HD grubunun yaş ortalaması 61.03±8.51 idi. PD grubunun yaş ortalaması ise 56.57±12.22 idi. İki grup arasında diyabet ve hipertansiyon görülme oranlarına bakıldığında istatiksel olarak farklılık izlenmedi. Hastaların EF değerleri arasında istatiksel olarak farklılık görülmezken hem GLS hem de RVGLS değerleri açısından iki grup arasında istatiksel olarak farklılıklar izlendi ($p= 0.011$ ve $p<0.001$, sırasıyla) (Tablo 1).

Tartışma

Diyaliz alan hastalarda çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulgulara göre Pd uygulanan hastalarda kardiyak etkilenmenin HD alan hastalara kıyasla daha az olduğu görülmektedir. Özellikle böbrek yetmezliğinde ölümlerin en büyük nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (5). Tüm bunlar göz önüne alındığında PD normal fizyolojiye daha yakın olduğu gözükmektedir.

Uzun süreli böbrek hastalarında miyokard dokusunda meydana gelen fibrozis, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik ya da sistolik disfonksiyonlar istenmeyen kötü sonlanım noktalarıdır (6). Yüksek riskli hastaları klinik tablolar ortaya çıkmadan belirlemek kötü prognozu engellenmenin en önemli adımı olacaktır. Özellikle

sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma diyaliz hastalarında kötü prognoz belirteci olup hastaların önceden belirlenmesi önemlidir (7).

STE, kalp fonksiyonlarını değerlendirmede normal olarak ölçülen ejeksiyon fraksiyonuna göre daha duyarlıdır (8). Özellikle subklinik olarak etkilenmiş miyokard dokusunun tespitinde kullanımı diyaliz hastalarında önemli avantaj olacaktır.

Sonuç olarak diyaliz hastalarında mümkün olduğunca PD uygulanması ve belirli periyotlarda kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde STE kullanımı kardiyak fonksiyonları değerlendirmede faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Foley RN, Parfrey PS: Cardiovascular disease and mortality in ESRD. J Nephrol 1998;11(5): 239-245

2. Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE. Heart failure in longterm peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6(4): 805–812.

3. Liu YW, Su CT, Sung JM,Wang SP, Su YR, Yang CS, et al. Association of left ventricular longitudinal strain with mortality among stable hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(9): 1564–1574.

4. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2011; 12(39:167–205.

5. Miller LM, Sood MM, Sood AR, et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease: the challenge of assessing and managing cardiac disease in dialysis patients. Int Urol Nephrol. 2010;42(4):1007-1014.

6. Huang JC, Tsai YC, Wu PY, et al. Independent Association of Overhydration with All-Cause and Cardiovascular Mortality Adjusted for Global Left Ventricular Longitudinal Systolic Strain and E/E' Ratio in Maintenance Hemodialysis Patients. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1322-1332.

7. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int. 1995;47(3):884-890.

8. Mignot A, Donal E, Zaroui A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(10):1019-1024.

Tablo 1. Demografik ve ekokardiyografik özellikler

	HD(32)	PD (28)	P
Yaş	61.03±8.51	56.57±12.22	0.103
Cinsiyet (E/K)	13/19	17/11	0.121
Hipertansiyon	22	23	0.232
Diyabetes mellitus	11	7	0.429
GLS	-16.76±1.70	-18.40±3.04	0.011
Ejeksiyon fraksiyonu	58.53±4.13	58.11±3.55	0.671
Tapse	18.63±3.22	19.50±2.78	0.264
RVGLS	-16.30±2.43	-18.76±2.36	<0.001

HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi, GLS: Global longitudinal strain, RVGLS: Sağ ventrikül global longitudinal strain

Presentation ID / Sunum No= 39

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1277-513X

Akciğer Nakli Yapılan Hastaların Nakil Değerlendirmesi Sırasında Hastaların VKİ Sonuçları İLe Altı Dakika Yürüme Mesafesi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Dr. Pınar Atagün Güney[1]

[1]*Koşuyolu Yüksek İhtisas E.A.H*

Özet

GİRİŞ Akciğer nakli, çeşitli son dönem akciğer hastalıkları olan hastalarda etkili bir tedavi yöntemidir. Buna göre, son dönem akciğer hastalığı olan hastalarda 6DYT, bekleme listesi mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda akciğer nakli yapılan hastalardan değerlendirme aşamasına alındığında altı dakika yürüme testi mesafeleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişkiyi araştırdık. YÖNTEM Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olarak düzenlendi. Aralık 2016- Ocak 2020 tarihlerinde Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştirma Hastanesi'nde akciğer nakil servisinde akciğer nakli yapılan hastaların dosyaları incelenerek verilerine tam olarak ulaşılan 59 olgu çalışmaya alındı. Gruplar VKİ 18.5'ün altı ile 18.5 ve üstü şeklinde ayrıldı.Gruplar; yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, VKİ, bekleme zamanı(gün), altı dakika yürüme mesafesi, altı dakika yürüme test başı SPO2 ve test sonu SPO2, solunum fonksiyon test paramatereleri açısından karşılaştırıldı. BULGULAR 59 olgunun ortanca yaşı 48 (%95 GA: 28-56), erkek cinsiyet %76.3 idi. VKİ<18.5 olan grupta anlamlı olarak genç idi (p<0.001), VKİ≥18.5 olan grupta %82.6'sı erkek cinsiyet idi (p=0.031). VKİ<18.5 olanlarda EAH grubunda olan hastalar daha fazla idi ancak FEV1% anlamlı derece düşüktü (p=0.006, p=0.006, sırasıyla). VKİ'ne göre gruplar arasında diğer parmatrelerde anlamlı fark yoktu. SONUÇ Akciğer nakilli yapılan hastalardan ilk değerlendirme sonuçlarına göre 6DYT değerlerinin son dönem akciğer hastalıklarının progresyonu belirlemede öngörücüdür. 6DYT sonuçları ile VKİ arasındaki ilişki araştırıldı. VKİ<18.5 in altında olanlarda 6DYT ile ilişki bulunmamakla beraber FEV1% değerleri anlamlı olarak düşüktü. Çalışmamızın sınırlayan faktörlerden birisi özellikli grup olduğundan hasta sayımızın az olması idi. VKİ kolay ölçülebilir bir yöntem olmakla birlikte 6DYT ile ilişkisi bulunamadı. **(**6DYT: PARANTEZ İÇİNDE ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ**)**

(6MWT: SİX MİNUTE WALK TEST)

Anahtar Kelimeler: Akciğer Nakli, Vücut Kitle İndeksi, Altı Dakika Yürüme, Son Dönem Akciğer Hastalıkları

GİRİŞ

Akciğer nakli, çeşitli son dönem akciğer hastalıkları olan hastalarda etkili bir tedavi yöntemidir. Altı dakikalık yürüme testi(6DYT), şiddetli kalp veya akciğer hastalığı olan hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan ve tekrarlanabilir bir ölçüdür. Bu ölçümün, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibroz ve primer pulmoner hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli akciğer hastalıklarında sağkalımı doğru bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir. Buna göre, son dönem akciğer hastalığı olan hastalarda 6DYT, bekleme listesi mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir.. Çalışmamızda akciğer nakli

yapılan hastalardan değerlendirme aşamasına alındığında altı dakika yürüme testi mesafeleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olarak düzenlendi. Aralık 2016- Ocak 2020 tarihlerinde Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştirma Hastanesi'nde akciğer nakil servisinde akciğer nakli yapılan hastaların dosyaları incelenerek verilerine tam olarak ulaşılan 59 olgu çalışmaya alındı. Hastaların; yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, VKİ, bekleme zamanı(gün), altı dakika yürüme mesafesi, altı dakika yürüme test başı SPO2 ve test sonu SPO2, solunum fonksiyon test sonuçları, değerlendirildi. Gruplar VKİ 18.5'ün altı ile 18.5 ve üstü şeklinde ayrıldı.Gruplar; yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, VKİ, bekleme zamanı(gün), altı dakika yürüme mesafesi, altı dakika yürüme test başı SPO2 ve test sonu SPO2, solunum fonksiyon test paramatereleri açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR

59 olgunun ortanca yaşı 48 (%95 GA: 28-56), erkek cinsiyet %76.3 idi. Altta yatan hastalık gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde EAH grubunda hastalar anlamlı olarak daha genç olup VKİ, FEV1, FVC bu grupta daha düşüktü ($p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$ $p=0.042$, sırasıyla). Diğer parmatrelerde anlamlı fark yoktu. VKİ<18.5 olan grupta anlamlı olarak genç idi ($p<0.001$), VKİ≥18.5 olan grupta %82.6'sı erkek cinsiyet idi ($p=0.031$). VKİ<18.5 olanlarda EAH grubunda olan hastalar daha fazla idi ancak FEV1% anlamlı derece düşüktü ($p=0.006$, $p=0.006$, sırasıyla). VKİ'ne göre gruplar arasında diğer parmatrelerde anlamlı fark yoktu.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Akciğer nakilli yapılan hastalardan ilk değerlendirme sonuçlarına göre 6DYT değerlerinin son dönem akciğer hastalıklarının progresyonu belirlemede öngörücüdür. 6DYT sonuçları ile VKİ arasındaki ilişki araştırıldı. VKİ<18.5 in altında olanlarda 6DYT ile ilişki bulunmamakla beraber FEV1% değerleri anlamlı olarak düşüktü. Çalışmamızın sınırlayan faktörlerden birisi özellikli grup olduğundan hasta sayımızın az olması idi. VKİ kolay ölçülebilir bir yöntem olmakla birlikte 6DYT ile ilişkisi bulunamadı.

Table 1: The Demographic and Clinical Characteristics According to Underlying Disease Groups

Hasta Sayısı, n	OAH (12)	IAH (27)	EAH (20)	P value
Yaş, median (25-75%)	56(53-58)	52(45-58)	28(23-38)	<0.001
Cinsiyet, male, n(%)	9(75)	25(92.6)	11(55)	0.011
VKİ	25.5(23.8-26.1)	26(21.0-28.6)	19.8(16.5-22.4)	0.003
VKİ(<18),n(%)	0(0.0)	4(14.8)	9(45)	0.006
Bekleme Zamanı, gün, median(25-75%)	98(62-129)	77(37-171)	146(84-198)	0.451
6DYT, meter, mean± SD	293(182-328)	215(160-315)	268(153-369)	0.664
Test başı spo2, median(25-75%)	93(92-95)	92(88-97)	92(89-95)	0.673
Test sonu spo2, median(25-75%)	88(78-91)	80(74-88)	92(89-95)	0.334
FEV1%, median(25-75%)	25(18-28)	43(30-50)	21(19-27)	<0.001
FVC%, median(25-75%)	36(27-47)	43(30-50)	21(19-27)	0.042

VKİ:Vücut kitle indeksi, 6DYT: Altı dakika yürüme testi, FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm, FVC: Zorlu Vital Kapasite,

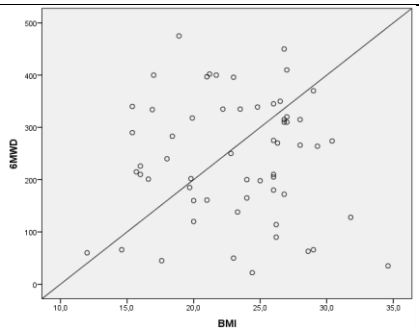
OAH: Obstruktif akciğer hastalıkları, IAH: İnterstisiyel Akciğer Hastalıkları, EAH: Enfektif akciğer hastalıkları

Table 2: The Demographic and Clinical Characteristics According to Groups

	VKİ>18.5	VKİ<18.5	P value
Number of patients, n(%)	46(78)	13(22)	
Age, median(25-75%)	53(40-57)	25(23-31)	<0.001
Gender,male,n(%)	38 (82.6)	7 (53.8)	0.031
Underlying Diseases			
OAH, n(%)	12(26.1)	0(0.0)	0.006
IAH, n(%)	23(50)	4(30.8)	
EAH, n(%)	11(23.9)	9(69.2)	
Waiting time, day, median(25-75%)	96(48-160)	160(59-194)	0.375
SMWT, meter, mean± SD	265(161-335)	226(201-290)	0.667
Test başı spo2, median(25-75%)	93(89-96)	91(90-93)	0.394
Test sonu spo2, median(25-75%)	82(76-89)	83(77-87)	0.898
FEV1%, median(25-75%)	29(24-49)	20(18-24)	0.006
FVC%, median(25-75%)	35(27-43)	32(22-34)	0.064

VKİ:Vücut kitle indeksi, 6DYT: Altı dakika yürüme testi, FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm, FVC: Zorlu Vital Kapasite,

OAH: Obstruktif akciğer hastalıkları, IAH: İnterstisiyel Akciğer Hastalıkları, EAH: Enfektif akciğer hastalıkları



Presentation ID / Sunum No= 50

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2313-1495[1], 0000—0002-8886-7703[2], 0000-0003-2831-002X[2]

Metabolik Sendromlu Hastalarda Ekokardiyografide Ölçülen Epikardiyal Yağ Dokusu Miktarı ile Efor Stres Testinde Azalmış Kalp Hızı Değişkenliği Arasındaki İlişki

Exp. Dr. Ferit Böyük[1], Prof.Dr. Bülent Özdemir[2], Prof.Dr. Sümeyye Güllülü[2]

[1] *Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*
[2] *Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Uludag University, Bursa, Turkey*

Özet

Giriş: Bu çalışmada, efor testinde, recovery fazda 2. dakika kalp hızı değişimi verileri kullanılarak metabolik sendromlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında bir karşılaştırma yapılmış ve kalp hızı değişkenliği üzerine epikardiyal yağ dokusu kalınlığının etkisi araştırılmıştır. Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya, Uludağ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ilk kez metabolik sendrom tanısı konan 48 hasta ile 30 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 78 kişi alındı. Çalışma prospektif olarak tasarlandı. Tüm bireylerin epikardiyal yağ kalınlığı ölçümü gerçekleştirilmiş ve kayıt altına alınmıştır. Bütün hastalara Bruce protokolüne göre semptom sınırlı egzersiz testi uygulanmıştır. Ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ dokusunun koroner arter hastalığının bilinen risk faktörleri ve efor stres testinde recovery fazda azalmış kalp hızı toparlanma indeksi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bulgular: Metabolik sendrom grubunda epikardiyal yağ dokusu istatistiksel olarak daha kalın bulunmuştur ($p<0.01$). Recovery 2. dakika kalp hızı değişimi açısından iki grup arasında istatiksel anlamda farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Trigliserit düzeyleri arttıkça EYD kalınlığında da artmış saptanmıştır. MS grubunda LDL>160 mg/dl olan grubun LDL düzeyi, <160 mg/dl olan gruba göre epikardiyal yağ kalınlığı açısından daha yüksek bulunmuştur. HDL düzeyi <40 mg/dl olan grupta da EYD istatistiksel anlamlı olarak daha kalın saptanmıştır. Çalışmaya alınan olgularda recovery 2. dakika kalp hızı değişimine etkili en önemli bağımsız değişkenin epikardiyal yağ dokusu olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). Sonuç: Epikardiyal yağ dokusunun rutin ölçümünün bariz iskemik bulgular ortaya çıkmadan koroner arter hastalığının iyi bir belirteci olacağını düşünüyoruz ve çalışmamızda da bu durum saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epikard Yağ; Kalp Hızı Değişkenliği; Metabolik Sendrom, Ekokardiyografi; Efor Stres Testi

The Relationship Between the Amount of Epicardial Adipose Tissue Measured on Echocardiography and Decreased Heart Rate Recovery in Exercise Stress Test in Patients With Metabolic Syndrome

Abstract

Introduction: In this study, the impact of the epicardial adipose tissue (EAT) thickness on the heart rate recovery (HRV) was investigated by comparing the HRV values in the second minute of the recovery phase of the exercise test applied to metabolic syndrome (MS) patients and the healthy control group. Patients and Methods: A total of 78 people, 30 of them healthy control group and 48 of them diagnosed with MS for the first time were included in the study which was carried out in a Uludağ University's Medical Faculty Hospital in Turkey. The study was designed prospectively. The EAT thickness measurement was performed and recorded for all individuals. All patients underwent symptom limited exercise test in accordance with Bruce protocol. The relationship between known risk factors of coronary artery disease of the EAT thickness measured by echocardiography and decreased HRV index in the recovery phase in the exercise stress test was investigated. Results: Metabolic syndrome group was found out to have a significantly thicker EAT thickness ($p<0,01$). Recovery 2nd minute heart rate change was determined to be statistically different between the two groups ($p<0,05$). The triglyceride levels went up, so did the EAT thickness. Within the MS group, ones having an LDL>160 mg/dl level had a significantly thicker EAT than the ones with an LDL<160 level. The group with an HDL level <40 mg/dl had a significantly thicker EAT thickness. In the cases included in the study, the most important variable affecting the recovery 2nd minute heart rate variation (HRV2) was determined to be the EAT ($p<0,01$). Conclusion: The routine measurement of the EAT might be a good indicator of the coronary artery diseases before the apparent ischemic findings emerge, which is supported by the findings of the present study.

Keywords: Epicard Fat, Heart Rate Recovery, Metabolic Syndrome; Echocardiography; Exercise Stress Test

INTRODUCTION

Metabolic Syndrome (MS) is a modern life disease in which multiple fatal systemic disorders such as glucose intolerance starting with insulin resistance or diabetes mellitus, obesity, hypertension and coronary artery disease blend with each other. NHANES III study, carried out in the USA, reported MS incidence in the population of over 20 years of age was 34% and it was three -fold in the 40-59 age group compared to the 20-39 age group[1]. According to TEKHARF study data, general MS prevalence is 49,6% in males and 54,5%in females in the over 40 years age group in Turkey [2].

It has been demonstrated that there is excess epicardial adipose tissue in MS patients and that it is associated with coronary artery disease (CAD) [3].

Heart Rate Recovery (HRR) is defined as the post-exercise decrease in heart rate. HRR is observed as a rapid decline in the first 30 seconds following exercise. Many researchers have evaluated abnormal HRR in various times of exercise tests. Cole et al. reported that the risk of death for any reason during the six-year period was approximately 4 times higher in individuals with first-minute HRR≤12 beats than those with> 12 beats[4]. In the Lipid Research Clinics Prevalence study, after 12 years of follow-up, mortality was reported to be 2.58 times higher in patients with HRR <43 beats in the second minute after exercise test than those with HRR> 43 beats[5]. As corroborated by many studies, HRR is a significant predictor of all-cause mortality, independent of the severity of atherosclerosis in coronary arteries, left ventricular function, and exercise capacity[6].

This study aims to investigate the impact of the epicardial adipose tissue (EAT) thickness on the HRR by comparing the heart rate recovery in the second minute (HRR 2nd min) of the recovery phase of the exercise test in MS patients and the healthy control group.

PATIENTS AND METHODS

A total of 78 people were included in the study. 48 were patients diagnosed with MS for the first time in Uludağ University's Medical Faculty Hospital in Turkey and 30 were healthy control group. Study group was initially planned as 100 participants, however 22 participants were excluded due to such reasons as not

achieving the exercise test, having history of drug use due to DM, HT, HL, having ischemic heart disease, rheumatic valve disease, congenital heart disease, pericardial disease in the anamnesis or echocardiographic findings. The study was designed prospectively. Special attention was given to form the patient and control groups similarly in terms of age, gender and risk factors. Demographic, blood biochemistry, exercise stress test and echocardiography data of the participants were recorded. ATP III criteria were used in metabolic syndrome diagnosis. Patients who met at least three MS criteria and whose waist circumference was over 88 cm in females and over 102 cm in males were admitted to the study.

The relationship between known risk factors of CAD of EAT measured by echocardiography and decreased heart rate recovery index in recovery phase in exercise stress test was investigated.

In epicardial fat thickness measurement; parasternal long axis and parasternal short axis images at the end of 3 cardiac cycles, using 2-D and M-Mode techniques areas adjacent to the right ventricular free wall, near the ventricular basal 1/3 section of the echo-free area between the myocardium and visceral pericardium perpendicular to the aortic annulus at end-diastole and the average of all measurements were recorded.

All patients underwent symptom limited exercise test in accordance with Bruce protocol. During exercise stress test, systolic and diastolic blood pressures of the patients were measured manually at the beginning of the test and at the second minute of each stage. Exercise stress test was ceased in case the patients had fatigue and maximal heart rate was reached. After the test was over, 3 minutes of recording was taken during the recovery phase. Systolic, diastolic and heart rate values were recorded every minute during recovery phase. Second minute heart rate recovery (HRV2) was found by subtracting the recovery second minute heart rate from the peak heart rate. A HRV2≤43 was considered to be a decreased heart rate recovery.

We used Statistical Package for Social sciences (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) software for statistical analysis. The one sample Kolmogrov-Smirnov test was used in assessing the normal distribution of the samples. The One-Way ANOVA test, Student t test, Man Whitney and Ki-Square was used in the analysis. Pearson correlation test and Linear Regression was also used for data. The findings were stated as percentages and frequencies for categorical variables and as Mean +/- Standard deviation (SD). $P<0.05$ was accepted as statistically significant in all the analysis.

RESULTS

78 cases were included in the study. They were 48 patients diagnosed with metabolic syndrome and 30 cases consisting the control group. Metabolic syndrome group consisted of 27 females and 21 males (48,2% 44,8% respectively) and the control group consisted of 15 females and 15 males (50% and 50% respectively). Respective average ages of the MS and the control groups were 45.31 ± 5.48 and 37.90 ± 5.56 years. Respective BMIs of the metabolic syndrome and the control groups were calculated as follows: 33.20±5.36 (52.2-26.0) ve 25.56 ± 2.78(32.3-20) kg/m^2. Of the cases admitted to the study, heart disease history in the family was 35,4% in the MS group and, 36,7% in the control group, which didn't constitute a statistically significant difference ($p>0,05$). Percentage of smokers were 56,2 in the MS and 30 in the control group, which was found out to be a significant difference ($p<0,01$). Besides, statistically significant results for hypertension and hyperlipidemia parameters were also determined between MS and control groups. (Table 1).

Table 1. Basic clinical characteristics of the patients and the control group

	Metabolic syndrome n:48	**Control group n:30**	**P value**
Gender (Male/Female)	21/27	15/15	0.590
Age (years) (avg±SS), (min,max)	45,3±5,48 (31-50)	37,50±5,56 (27-50)	0.698
***BMI (kg/m²)**	33,20 (26,0-52,2)	25,56 (20,0-32,3)	0,45
Hypertension (n,%)	22 (45,8%)	1 (3,3%)	<0,001‡
Hyperlipidemia(n,%)	38 (79,2%)	6 (20.0%)	<0,001‡
Family history	17 (35,4%)	11 (36,7%)	0,910
Smoking (n,%)	27 (56,2%)	9 (30,0%)	0,005‡
Obesity (n,%)	47 (97,9%)	13 (43,3%)	<0,001‡
Waist circumference	104,4±9,45	89,57±8,73	0,455

*BMI: Body mass index, †statistically significant p<0,05, ‡statistically very significant p<0,01

While TSH, hemoglobin, HDL cholesterol, and creatinine values weren't significantly (p>0,05) different in both groups, fasting blood sugar, total cholesterol (p<0,01), LDL cholesterol, and triglyceride (p<0,05) of the MS group were found out to be statistically higher (Table 2). MS group was found out to have a significantly thicker EAT (p<0,01) (Table 2).

Table 2. Laboratory characteristics of the patients and the control group

	Metabolic syndrome n:48	Control group n:30	P value
Fasting blood sugar (mg/dl) (avg±SS)	122,08±67,32	85,83±10,05	<0,001†
Creatinine (mg/dl)	0,81±0,17	0,79±0,12	0,20
Total cholesterol (mg/dl)	218,15±49,84	191,13±35,76	0,007†
HDL cholesterol (mg/dl)	39,7±8,99	44.67±10,2	0,37
LDL cholesterol (mg/dl) (ort±SS)	141,63±49,30	120,83±28,8	0,02*
Triglyceride (mg/dl) (avg±SS)	231,71±280,4	134,37±90,04	0,03*
Hemoglobin (g/dl) (ort±SS)	13,98±1,40	14,29±1,62	0,30
TSH	1,56±0,89	1,48±0,71	0,62
Epicardial adipose tissue thickness (mm)	6.11±1.69	3.70±0.67	0.001†

*Statistically significant p<0,05, †statistically very significant p<0,01

MS and control group recovery HRV2 was found by subtracting recovery 2nd minute heart rate from peak heart rate. Cut-off value for the MS and control groups was determined as ≤43 by using ROC Curve (Area below the curve =0,802, p<0.001) (Figure 1). Recovery 2nd minute heart rate change was determined to be statistically different between the two groups (p<0,05) (Figure 2).

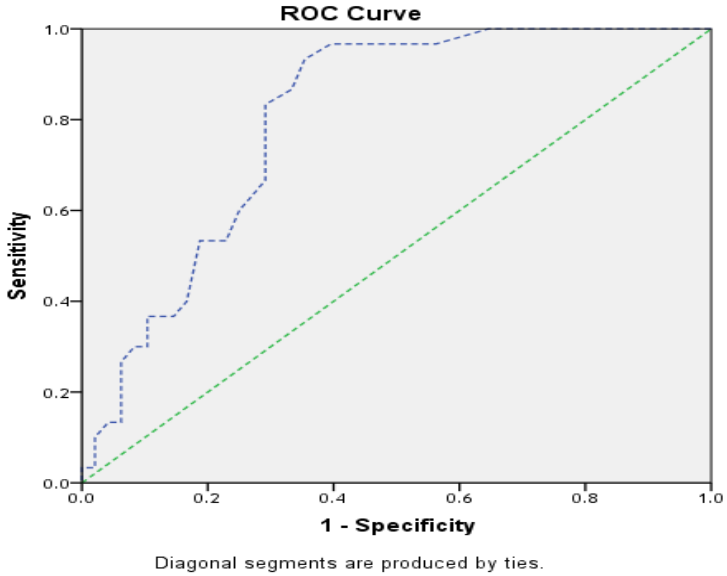


Figure 1.Recovery cut-off evaluation for 2nd minute heart rate change

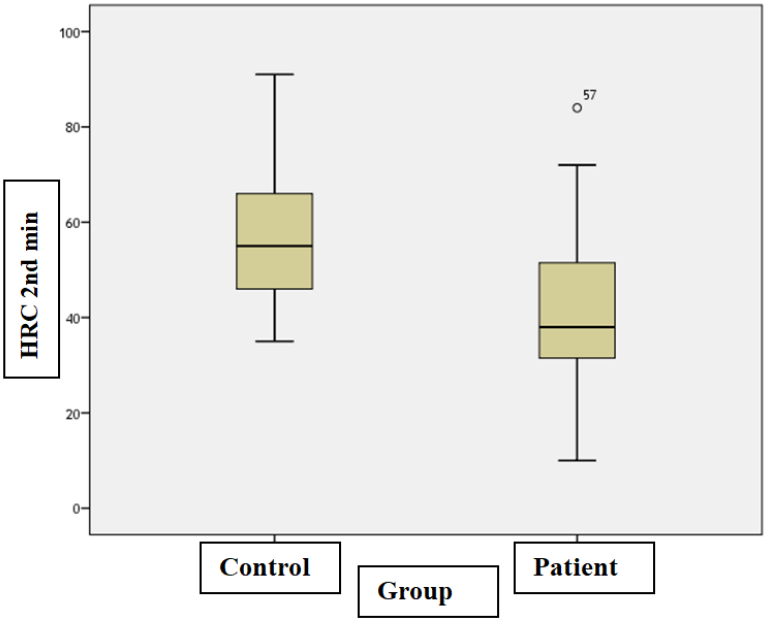


Figure 2. Recovery 2nd minute heart rate change (HRC 2nd min)

MS group triglyceride, total cholesterol, LDL and fasting sugar levels were determined as significantly higher. It was observed that as the triglyceride levels went up, so did the EAT thickness. No correlation was observed between the HRV and the triglyceride level. Within the MS group, ones having an LDL>160 mg/dl level had a significantly thicker EAT than the ones with an LDL<160 level, however no difference was determined in its effect on the HRV. The group with an HDL level <40 mg/dl had a significantly thicker EAT, however the group with an HDL level >40 mg/dl didn't have a significant difference in terms of HRV. Considering all the results, triglyceride, total cholesterol, LDL, HDL levels and BMI didn't have an impact on the heart rate recovery independent of the EAT. In the cases included in the study, epicardial adipose tissue was determined to be an important variable affecting the recovery 2nd minute heart rate variation (HRV2) at the level of (p<0,01) (Table 3).

Table 3. Relationship between heart rate variability and epicardial adipose tissue.

	HRR 2	n	Epicardial Adipose Tissue Thickness (mm) Avg±SD	p
In All Cases	≤ 43	39	6,17 ±1,64	0.001*
	>43	39	4,20 ±1,42	
Patient	≤ 43	34	6,52±1,43	0.007*
	>43	14	5,11±1,90	
Control	≤ 43	5	3,76±0,70	0,83
	>43	25	3,68±0,68	

*Statistically very significant p<0,01

DISCUSSION

Fatalities due to coronary artery disease are still high despite developing treatment options. Appropriate risk categorization should be performed in order to ascertain the appropriate treatment options for each patient[7]. Main research areas of cardiology are preventing the catastrophic consequences of the coronary artery disease and finding out the trigger factors, biomarkers and therapeutic molecules.

EAT is a component of visceral adipose tissue located between the heart and pericardium, especially in the atrioventricular sulcus, lateral to the right ventricle and around the coronary arteries[8]. Many researchers have shown that increased EAT is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, LDL cholesterol, adiponectin and increased blood pressure. Iacobellis et al. reported in their research that EAT could be measured via echocardiography, computerized tomography and magnetic resonance. Among such modalities, echocardiography seems to be the most practical approach in that it is practical, cost effective and does not contain radiation[9].

Researches on EAT determined that some paracrine and autocrine cytokines secreted by EAT were important factors of inflammation and atherogenesis responsible for the main physiopathological mechanisms of the CAD. EAT was found out to be associated with proaterogenic and proinflammatory adipokines, visfatin, plasminogen activator inhibitor-1, monocyte chemoattractant protein-1, and increased CRP. All these findings support the idea that EAT has important effects on the CAD[10].

Metabolic syndrome is a collection of many risk factors associated with CAD. There are many studies showing that EAT is increased significantly in a person with MS[11-13]. The present study has determined that EAT in MS group is significantly increased compared to the control group.

Post-exercise decreased HRV is an important symptom of autonomic dysfunction and is associated with all-cause mortality[14].

We have focused especially on the post-exercice 2nd minute heart rate recovery and epicardial adipose tissue relationship. Results of the Lipid Research Clinics Prevalence study demonstrated that patients with decreased post-exercise 2nd minute heart rate recovery had a four-fold mortality risk[5].

In this study we have examined the relationship of the epicardial adipose tissue, an early marker of the CAD, which is an important cause of mortality in patients with MS, and also a good non-invasive indicator of exercise capacity in obesity treatment, with the decreased heart rate recovery[15].

In our study we have determined that EAT is associated with decreased heart rate recovery regardless of the other risk factors important for the CAD, which indicates that EAT is not only a patch of fat, but also has important physiological effects[16] .

Increasing number of studies on EAT demonstrate that this parameter, which would be examined during routine echocardiographic examination would be very beneficial in prognosis determination. Şengül et al, similar to our study, found out EAT to be associated with decreased heart rate recovery[17].This study aimed to find simple approaches that would be useful in early diagnosis of the CAD, in patients with MS. When CAD progresses, its cost as well as its mortality rate increase. Studies focus on non-invasive and simple prognostic identifiers. We are of the opinion that routine measurement of the EAT might be a good indicator of the CAD before the apparent ischemic findings emerge, which is supported by the findings of the of the present study.

References:

1. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine*. 2003;163(4):427-436.

2. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, et al. Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2013;41(5):373-378.

3. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *The American journal of cardiology*. 2008;102(4):380-385.

4. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England journal of medicine*. 1999;341(18):1351-1357.

5. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Annals of internal medicine*. 2000;132(7):552-555.

6. Park J-S, Ahn S-G, Hwang J-W, et al. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovascular diabetology*. 2010;9(1):1-8.

7. Members ATF, Hamm CW, Bassand J-P, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(23):2999-3054.

8. Singh N, Singh H, Khanijoun HK, Iacobellis G. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue-a marker of visceral adiposity. *McGill Journal of Medicine: MJM*. 2007;10(1):26.

9. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-1319.

10. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(8):523-530.

11. Lima-Martínez MM, Paoli M, Donis JH, Odreman R, Torres C, Iacobellis G. Cut-off point of epicardial adipose tissue thickness for predicting metabolic syndrome in Venezuelan population. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(10):570-576.

12. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical endocrinology*. 2009;70(6):876-882.

13. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5163-5168.

14. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(6):1529-1535.

15. Christensen RH, Wedell-Neergaard A-S, Lehrskov LL, et al. Effect of aerobic and resistance exercise on cardiac adipose tissues: secondary analyses from a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*. 2019;4(8):778-787.

16. Ferrara D, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(12):21630-21641.

17. Sengul C, Duman D. The association of epicardial fat thickness with blunted heart rate recovery in patients with metabolic syndrome. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2011;224(4):257-262.

Presentation ID / Sunum No= 53

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2313-1495

Asendan Aort Anevrizması İle Serum Ürik Asit Ve Kan İnflamasyon Parametreleri Arasındaki İlişki

Dr. Ferit Böyük[1], Dr. Serhat Çalışkan[2], Uzm. Dr. Mehmet Atay[2]

[1]Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital
[2]Bahçelievler State Hospital
**Corresponding author: Ferit Böyük*

Özet

Amaç: Çalışmamızda asendan aort anevrizması olan hastalar ile sağlıklı grup arasında ürik asit ve kan inflamasyon parametreleri açısından fark olup olmadığını ve bu parametrelerin asendan aort anevrizmasının bağımsız öngördürücüsü olup olamayacaığını saptamak istedik. Gereç ve Yöntem: çalışma retrospektif kohort çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya torax bilgisayarlı tomografi sonucunda asendan aort anevrizması olan toplam 97 hasta ile kontrol grubu olarak 100 sağlıklı birey alındı. Bulgular: Asendan aort anevrizması olan hastalarda kontrol grubuna göre ürik asit düzeyleri, nötrofil/lenfosit oranı, sistemik immün inflamasyon (SII) ve platelet/lenfosit oranları anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.001). Asendan aort anevrizması ile ürik asit düzeyi arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzey ilişki saptandı (r:0,63,p<0.001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldığında Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR), Platelet/Lenfosit oranı (PLR), SII ile ürik asit regresyon modeline dahil edildiğinde sadece ürik asitin (p=0.001) asendan aort anevrizmasının bağımsız prediktörü olduğu saptandı. Sonuç: Serum ürik asit düzeyi kolay ölçülebilen bir laboratuvar parametresi olup, çalışmamızda asendan aort anevrizmasının bağımsız bir prediktörü olabileceğini saptadık. Yeni bir inflamatuvar index olan SII' nin asendan aort anevrizması ile ilişkisi açısından nötrofil/lenfosit oranından üstün olmadığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Asendan Aort Anevrizması, Ürik Asit, İnflamasyon İndeksleri, Nötrofil/lenfosit Oranı

The Relationship Between Ascending Aortic Aneurysm and Serum Uric Acid and Blood Inflammatory Parameters

Abstract

Objective: In our study, we aimed to determine whether there is a difference in terms of uric acid and blood inflammation parameters between patients with ascending aortic aneurysm and the healthy group, also whether these parameters can be independent predictors of ascending aortic aneurysm. Materials and Methods: The study was designed as a retrospective cohort study. A total number of 97 patients with ascending aortic aneurysm as a result of thorax computed tomography and 100 healthy individuals as the control group were included in the study. Results: Patients with ascending aortic aneurysm had significantly higher uric acid levels,

neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), systemic immune inflammation (SII), and platelet/lymphocyte ratios (PLR) compared to the control group (p=0.001). A positive moderate correlation was found between ascending aortic aneurysm and uric acid level (r:0.63,p<0.001). When multivariate logistic regression analysis was used, when Neutrophil/Lymphocyte ratio, Platelet/Lymphocyte ratio, SII and uric acid were included in the regression model, only uric acid (p=0.001) was found to be an independent predictor of ascending aortic aneurysm. Conclusion: Serum uric acid level is an easily measurable laboratory parameter, also in our study we found that it may be an independent predictor of ascending aortic aneurysm. We found that a new inflammatory index, SII, was not superior to the neutrophil/lymphocyte ratio in relation to ascending aortic aneurysm.

Keywords: Ascending Aortic Aneurysm, Uric Acid, Systemic Inflammation Index, Neutrophil/lymphocyte Ratio.

Introduction:

Ascending aortic aneurysm (AAA) is not a frequent condition, but it should be taken into account if encountered, because it can have devastating effects in the future. Several studies have been conducted to prevent the devastating effects of AAA and to clarify its pathophysiology. Among the mechanisms suggested for the pathophysiology of AAA, hemodynamic force due to hypertension, chronic inflammation in the vessel walls, and oxidative stress have come into prominence. Especially the imbalance between matrix metalloproteinases and their inhibitors plays an important role in aortic wall remodelling. The increase in inflammatory cells has a critical role in increasing this imbalance[1].

Blood inflammatory markers are used in many clinical situations and play a crucial role in predicting prognosis. Recent studies have shown that a novel index, systemic immune- inflammation index (SII) can be a good marker of inflammation. SII is an index obtained by multiplying neutrophil-to-lymphocyte ratio by platelet count. SII provides significant prognostic information in chronic diseases. Considering chronic inflammatory processes in the vessel walls in case of AAA, SII may be a good marker of AAA[2].

Oxidative stress is another mechanism implicated in the pathogenesis of AAA. There are several mechanisms proposed for the damage of oxidative stress to the vessel walls in AAA. Inflammatory cells in the aortic wall, mechanical stress, smooth muscle cells, growth factors and lipid mediators produce reactive oxygen species, increasing oxidative stress[3]. Data mostly obtained from epidemiological studies have revealed that uric acid plays an important role in cardiovascular diseases related to oxidative stress. The protective effects of allopurinol, which lowers the serum uric acid (UA) level, have been demonstrated in cardiovascular diseases such as ischemia-reperfusion injury in which oxidative stress plays an important role[4]. Despite the increasing number of studies, it remains controversial whether increased serum levels of UA are an independent risk factor for cardiovascular disease[5, 6]. It would be useful to determine the relationship between AAA and oxidative stress with serum uric acid levels, which is a simple, inexpensive and easily measurable test. In this study, we aimed to determine the relationship between serum levels of UA and AAA.

Material and Methods:

Study population: After receiving the ethics approval, patients diagnosed with AAA between 2015 and 2021 were included in the study. The research was designed as a retrospective study. Patients with an ascending aorta diameter > 36 mm were included. Patients' records were obtained from the electronic hospital records. Patients with known liver disease, alcohol consumers, those with chronic renal failure, patients using thiazide diuretics and those diagnosed with gout disease were excluded from the study and finally, a total of 197 patients were included in the study. The study included two groups as the patients with AAA and the control group. Patients' demographic data and laboratory outcomes were extracted from the hospital records.

Laboratory Analysis: Hemoglobin, white blood cells, mean cell hemoglobin, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) and platelet counts were measured with automated complete blood count using Mindray Hematology Analysis device (BC-6800 Model). Systemic immune-inflammation (SII) index was calculated by multiplying NLR by the platelet count. Reference values for uric acid were 3.5-7.2 mg/dL for male and 2.6-6 mg/dL for female patients. Serum UA levels were evaluated with the enzymatic uricase/peroxidase method. The diameter of the ascending aorta was calculated using Toshiba/Alexion computed tomography device.

Statistical Analysis: Data obtained in this study were analyzed using SPSS version 22.0 (SPSS, Social Package for Social Sciences, IBM Inc., Armonk, NY, USA) statistical software. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation and categorical variables as frequency and percentage. 1-sample Kolmogorov-Smirnov test was used to determine normality of the continuous variables. Continuous variables were compared between two groups with the Student t test or MannWhitney U test. Categorical variables were compared with the Chi-square test or Fisher exact test. Multivariate logistic regression analysis was used to determine the independent predictors of AAA. Odds ratios (OE) are presented at 95% confidence interval (CI). The correlation analyses were carried out with the Pearson's or Spearman's tests. Data obtained were statistically interpreted with significance level "p" values. $p<0.05$ values were considered statistically significant. The parameters with $p<0.05$ values in the univariate analysis were included in the multivariate logistic regression model.

RESULTS: The mean age was found as 67.93±14.02 years in the patient and 65.08±12.83 in the control group. Basic demographic characteristics and laboratory parameters of the patient and control groups are given in Table 1. No significant difference was found between the groups in terms of the presence of atherosclerotic risk factors such as diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between both groups in terms of LDL cholesterol, triglyceride, platelet count, red cell distribution width and mean platelet volume ($p>0.05$). HDL cholesterol was significantly higher in the control group ($p< 0.05$). The mean NLR was significantly higher in the AAA group compared to the control group (3.23±3.68 vs 1.81±0.65; $p=0.001$). Again, the mean JUA level was significantly higher in favour of the AAA group (5.74±1.43 vs 3.88±0.76; p= 0,001). The comparison of UA levels between the patient and control groups is shown in Figure 1. The mean SII value was significantly higher in the AAA group (768.01±744.67 vs 468.7±212.09; $p=0.001$) (Figure 2). A ROC analysis was performed in order to test whether UA is diagnostic for AAA (Figure 3).

Table 1. Demographic and laboratory data of the patient and control groups

Variables	**AAA**	**Control**	**p values**
Age	67.93±14.02	65.080±12.83	0.137
Male gender (%)	25.4	23.9	0.523
Diabetes Mellitus (%)	10.7	11.2	0.953
Hypertension (%)	21.3	20.3	0.639
Hyperlipidemia (%)	9.6	10.7	0.945
Coronary Artery Disease (%)	8.1	8.1	0.925
LDL cholesterol, g/dL	124.004±41.43	125.780±37.7	0.753
HDL cholesterol, mg/dL	44.987±11.13	49.320±12.09	0.01
Triglyceride, mg/dL	144.161±69.61	140.80±81.37	0.756
Aspartate aminotransferase, m/L	22.41±10.22	20.22±6.23	0.73
Alanine aminotransferase, m/L	22.353±17.25	17.73±7.62	0.015
WBC, x109/L	8.0486±2.28	7.4675±1.96	0.58
Hemoglobin, g/dl	13.01±1.80	13.51±1.46	0.034
Platelet, 109/L	243.40±78.8	256.560±65.8	0.20
Mean platelet volume fL	9.67±1.36	9.94±1.08	0.66
Uric acid, mg/dL	5.74±1.43	3.88±0.76	0.001
RDW	13.93±1.65	13.44±1.27	0.07

SII	768.01±744.67	468.7±212.09	0.001
Neu/lymp	323±3.68	1.81± 0.65	0.001
Plt/lymp	142.56± 95.69	112.88 ±39.7	0.001

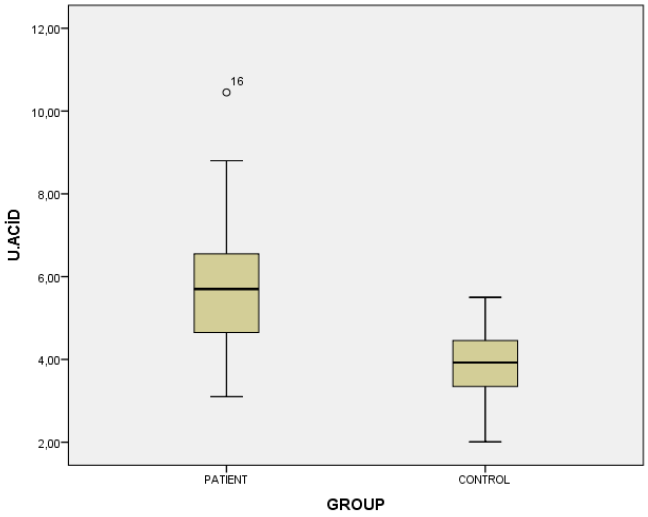


Figure 1. Uric acid levels of the patient and control groups

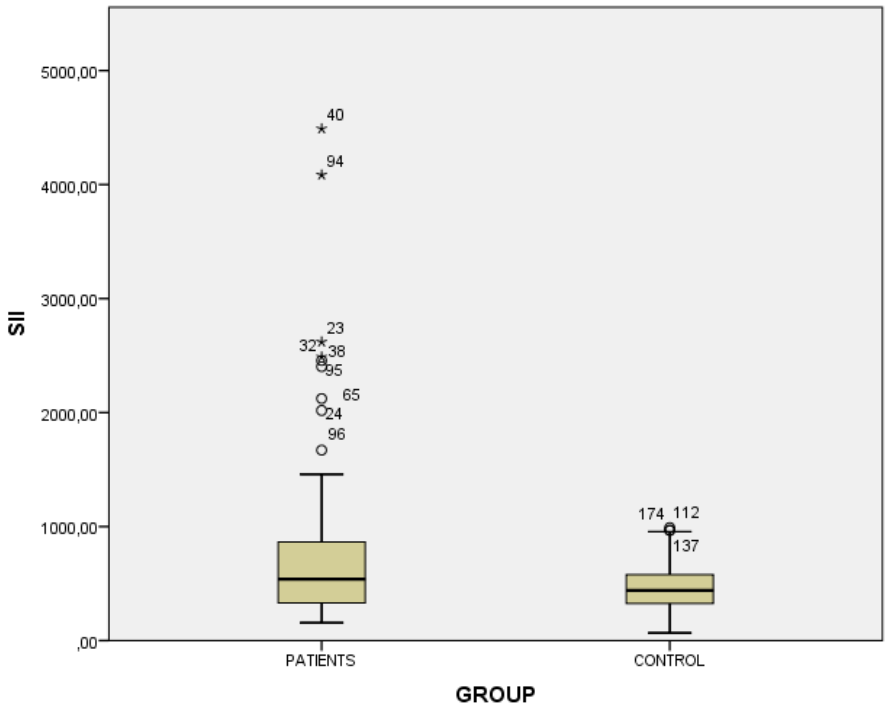


Figure 2. SII values of the patient and control groups

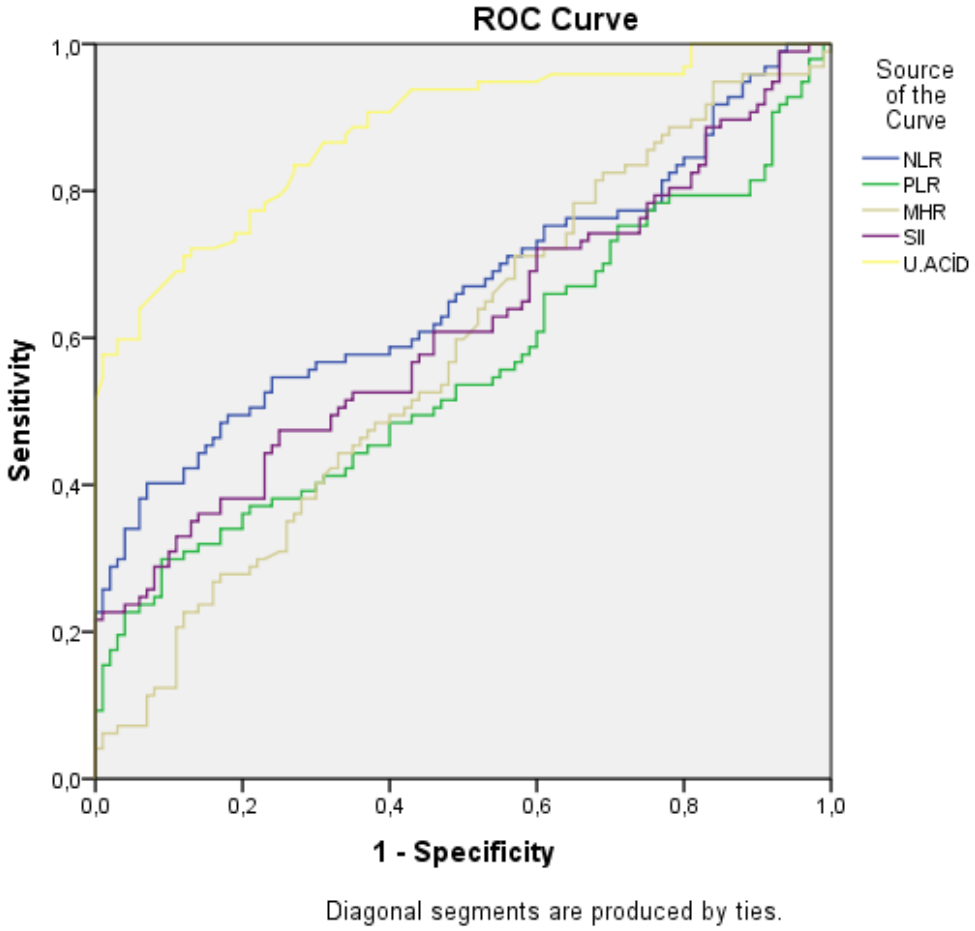


Figure 3. Evaluation of uric acid cut-off value in determining AAA

Discussion:

In our study we found significantly higher uric acid level and SII, which is a novel inflammatory index, in the groups with ascending aortic aneurysm compared to the control group. In addition, we determined ascending aortic aneurysm and uric acid level.

Studies have shown that uric acid can mediate the production of aminocarbonyl radicals that have pro-antioxidant properties[7]. Patterson et al. demonstrated that it functions as an antioxidant to LDL found naturally in human plasma, but it conversely acts as a pro-antioxidant when oxidation starts in LDL[8]. Studies have shown that uric acid reduces the amount of NO by causing the conversion of nitric oxide to glutathione or by reducing the production of nitric oxide[9]. Considering the vasodilator effects of NO on vascular smooth muscle, negative effects of uric acid levels in the pathogenesis of aortic aneurysm will be better understood. Studies have revealed that increased uric acid levels induce proliferation of the vascular smooth muscle cells and have proinflammatory effects on these cells[10].

Recently, NLR and PLR among the blood inflammatory indexes have been associated with numerous clinical conditions. There are many studies reporting that SII, which is an integrated index based on the blood neutrophil, lymphocyte and platelet counts, has prognostic importance, especially in cancer patients[2].

Patients with ascending aortic aneurysm are asymptomatic until the development of dissection, which is an important cause of morbidity and mortality. Most risk factors defined for the development of ascending thoracic aortic aneurysm are similar to those for coronary artery disease[11]. Many cytokines have been determined that cause degenerative changes in the vascular wall during the development process of ATAA. All these findings suggest that inflammatory and oxidative stress plays a crucial role in the development process of ATAA[12]. Untreated ATAA can cause progressive rupture and mortality. According to these findings, inflammation is responsible not only for the disease development process, but also for the complications[13, 14].

References:

1. Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms. Involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. 1991;11(6):1667-1677.

2. Chen J-H, Zhai E-T, Yuan Y-J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(34):6261.

3. McCormick ML, Gavrila D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(3):461-469.

4. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(32):4145-4151.

5. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *Jama*. 2000;283(18):2404-2410.

6. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2002;89(1):12-17.

7. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *Journal of Lipid Research*. 2003;44(3):512-521.

8. Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout. *Rheumatology*. 2010;49(7):1229-1238.

9. Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2008;295(5):C1183-C1190.

10. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41(6):1287-1293.

11. Von Allmen R, Anjum A, Powell J. Incidence of descending aortic pathology and evaluation of the impact of thoracic endovascular aortic repair: a population-based study in England and Wales from 1999 to 2010. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013;45(2):154-159.

12. Pisano C, Balistreri CR, Ricasoli A, Ruvolo G. Cardiovascular disease in ageing: an overview on thoracic aortic aneurysm as an emerging inflammatory disease. *Mediators of inflammation*. 2017;2017

13. Gonzalez-Hidalgo C, De Haro J, Bleda S, Cañibano C, Michel I, Acin F. Differential mRNA expression of inflammasome genes NLRP1 and NLRP3 in abdominal aneurysmal and occlusive aortic disease. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2018;12(4):123-129.

14. Hountis PG, Plestis KA. Strategies in the management of extensive descending and thoracoabdominal aortic aneurysms. *Hellenic J Cardiol*. 2009;50(4):295-302.

Presentation ID / Sunum No= 54

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2730-7307

Nadir Görülen Bir Lokalizasyonda Paraganglioma Olgusu

Dr. Havva Sezer[1]

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Koç Üniversitesi Hastanesi
Email: hasezer@kuh.ku.edu.tr

Özet

Giriş: Paraganglioma (PGL) sempatik veya parasempatik zincir boyunca extra-adrenal kromaffin hücrelerden kaynaklanan tümörlere verilen isimdir. Sempatik PGL'lar, genellikle göğüs, karın ve pelviste yerleşirler, fonksiyoneldirler. Parasempatik PGL'lar ise çoğunlukla baş ve boyunda yerleşirler, nonfonksiyoneldirler. PGL'lar, perirenal bölge, mesane duvarı, prostat, üretra, üreter, spermatik kord, uterus ve vajen gibi lokalizasyonlara nadir olarak yerleşebilirler. Burada 67 yaşında bir erkek hastada mesane boynuna yerleşmiş bir PGL vakasının tanısı, tedavisi ve prognozunu tartıştık Vaka: Medikal tedaviye rağmen 15 yıldır prostatizm semptomları devam eden olguya prostat hiperplazisi tanısıyla transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılmış. Patoloji sonucu PGL ile uyumlu gelince hasta endokrinoloji tarafından değerlendirildi. Hastanın plazma ve 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri normaldi. İyot-123 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisinde rezidü prostat dokusunda artmış tutulum görüldü. Hastaya radikal prostatektomi uygulandı. Patoloji sonucu PGL ile uyumlu geldi ve ki-67 proliferasyon indeksi <% 1'di. Patolojik görüntülerde tümörün prostat bezi ile ilişkisi görülmedi. Mesane boynu ile anterior fibromusküler stroma birleşiminde yerleştiği düşünüldü. Hasta, genetik sendromlar (ailesel paraganglioma, Von Hippel-Lindau, multipl endokrin neoplazi tip 2, nörofibromatozis tip 1) açısından tarandı. Herhangi bir genetik mutasyon saptanmadı. Hastaya operasyondan 1 yıl sonra yapılan iyot-123 MIBG sintigrafisinde patolojik bir tutuluma rastlanmadı. Postoperatif 2. yılında olan hasta hala takip altındadır. Sonuç: PGL'lar çoğunlukla benign ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Fakat malign olabilir ve metastaz yapabilirler. Cerrahi rezeksiyon, PGL'ların tedavisinde en etkili tedavi yöntemidir. PGL tanısı almış tüm hastalar olası genetik mutasyonlar açısından taranmalıdır. Rekürrens ve metastaz riski açısından uzun süreli takip önerilir.

Anahtar kelimeler: Paraganglioma, mesane boynu, prostat

A Case Report of Paraganglioma In A Rare Localization

Abstract

Introduction: Paragangliomas (PGLs) arise from extra-adrenal chromaffin cells along the sympathetic or parasympathetic chain. Sympathetic PGLs are most often located in thorax, abdomen and pelvis, they are functional. Parasympathetic PGLs occur in the head and neck region, they are nonfunctional. PGLs may be

present at unusual locations, such as perirenal area, bladder wall, prostate, urethra, ureter, spermatic cord, uterus and vagina. In this report, we have discussed diagnosis, treatment and prognosis of a-67-year-old male patient with bladder neck PGL. Case Report: Despite the medical treatment, transurethral resection of the prostate was perfomed to the case with symptoms of prostatism continued for 15 years with the diagnosis of prostatic hyperplasia. The patient was evaluated by endocrinology when pathological analysis confirmed PGL. Work up for functional PGL, the urinary and plasma catecholamine metabolites were within the normal range. An iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy evaluation showed increased radionuclide activity of the residue prostate gland. Radical prostatectomy was performed. Pathological findings confirmed the diagnosis of PGL, and ki-67 staining revealed mitotic activity in less than 1% of cells. Pathological images did not show any relationship between the tumor and the prostate gland. It was thought to be located at the junction of the bladder neck and anterior fibromuscular stroma. Genetic screening was performed for the genetic syndromes (familial PGLs, multipl endocrine neoplasia type 2, neurofibromatosis type 1). No genetic alterations were found. No pathological involvement was shown in the iodine-123 MIBG scintigraphy performed 1 year after the operation. He is in the postoperative second year who has been still following up. Conclusion: PGLs are slow growing and usually benign neoplasms. However, they may be malignant and metastasize. Surgical recection is the most effective treatment option for PGLs. All patients diagnosed with PGL should be screened for possible genetic mutations. Long-term follow-up is recommended for recurrence or metastases.

Keywords: Paraganglioma, bladder neck, prostate

Giriş

Paraganglioma (PGL), sempatik veya parasempatik zincir boyunca extra-adrenal kromaffin hücrelerden kaynaklanan tümörlere verilen isimdir. Servikal bölgeden pelvise kadar her yerde oluşabilirler (1). Yerleşim yerleri % 85 sıklıkla intraabdominal, % 12 sıklıkla intratorasik ve % 3 sıklıkla servikal bölgedir. Abdominal PGL'ların en sık yerleşim yeri aorta bifürkasyonundaki sempatik ganglion olarak bilinen Zuckerkandl organıdır. Abdominal PGL'lar genellikle sempatik ganglia kökenlidir ve fonksiyoneldirler. Parasempatik PGL'lar ise çoğunlukla baş ve boyunda bulunurlar ve % 95'i nonfonksiyoneldir (2). PGL'lar, perirenal bölge, mesane duvarı, prostat, üretra, üreter, spermatik kord, uterus ve vajen gibi lokalizasyonlara nadir olarak yerleşebilirler. Genitoüriner sistemde (GÜS) % 79 sıklıkla mesane, PGL'ların en sık yerleşim yeridir ve tüm mesane tümörlerinin % 0.06'nı olustururlar. Üretrada % 12, pelviste % 4, üreterde % 3 sıklıkla lokalize olabilirler (3). Burada 67 yaşında bir erkek hastada mesane boynuna yerleşmiş bir PGL vakasının tanısı, tedavisi ve prognozunu tartıştık

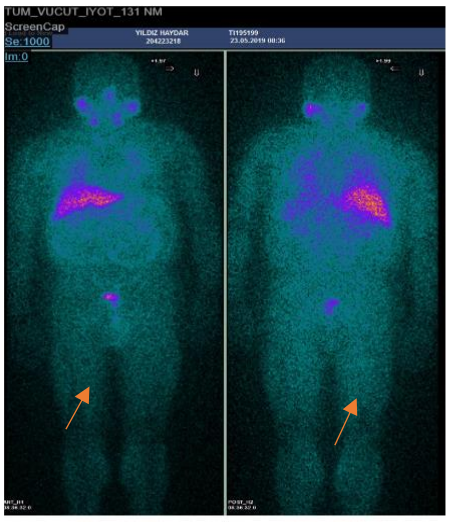
Vaka

Bilinen hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve KOAH tanıları olan hastanın 15 yıldır devam eden sık idrara çıkma, kesik idrar yapma, zor idrar yapma ve idrara sıkışık olma şikayetleri varmış. Benign prostat hiperplazisi tanısıyla medikal tedavi verilmiş fakat hastanın şikayetleri artarak devam etmiş. PSA, fPSA değerleri normal saptanmış. Takipli olduğu üroloji doktoru tarafından TUR-P operasyonu yapılmış. Patoloji sonucu PGL ile uyumlu gelen hasta endokrinoloji tarafından değerlendirildi. Sigara kullanmayan hastanın fizik muayenesinde, kan basıncı 110/70 mmHg, beden kitle indeksi 29 kg/m² idi. Abdominal obezitesi olan hastanın sağ skapulası üzerinde nevus of ito olarak adlandırılan dermatoloji tarafından benign olarak değerlendirilen mor renkli lezyonu mevcuttu. Hasta spontan ya da idrar yapma sırasında tansiyon atakları tariflemiyordu. Kan basınçları ramipril 5 mg ve metoprololol 25 mg ile kontrol altındaydı. PGL tanısı sebebiyle hastanın antihipertansif tedavisi doksazosin 4 mg ve lerkanidipin 20 mg ile değiştirildi. Plazma ve 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri istendi, görüntüleme tetkikleri planlandı. Plazma ve 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin normal bulundu. Hastanın laboratuvar bulguları Tablo1'de yer almaktadır. İyot-123 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisinde (Figür 1) ve F-18 FDG PET/CT'de (Figür 2) rezidü prostat dokusunda artmış tutulum görüldü.

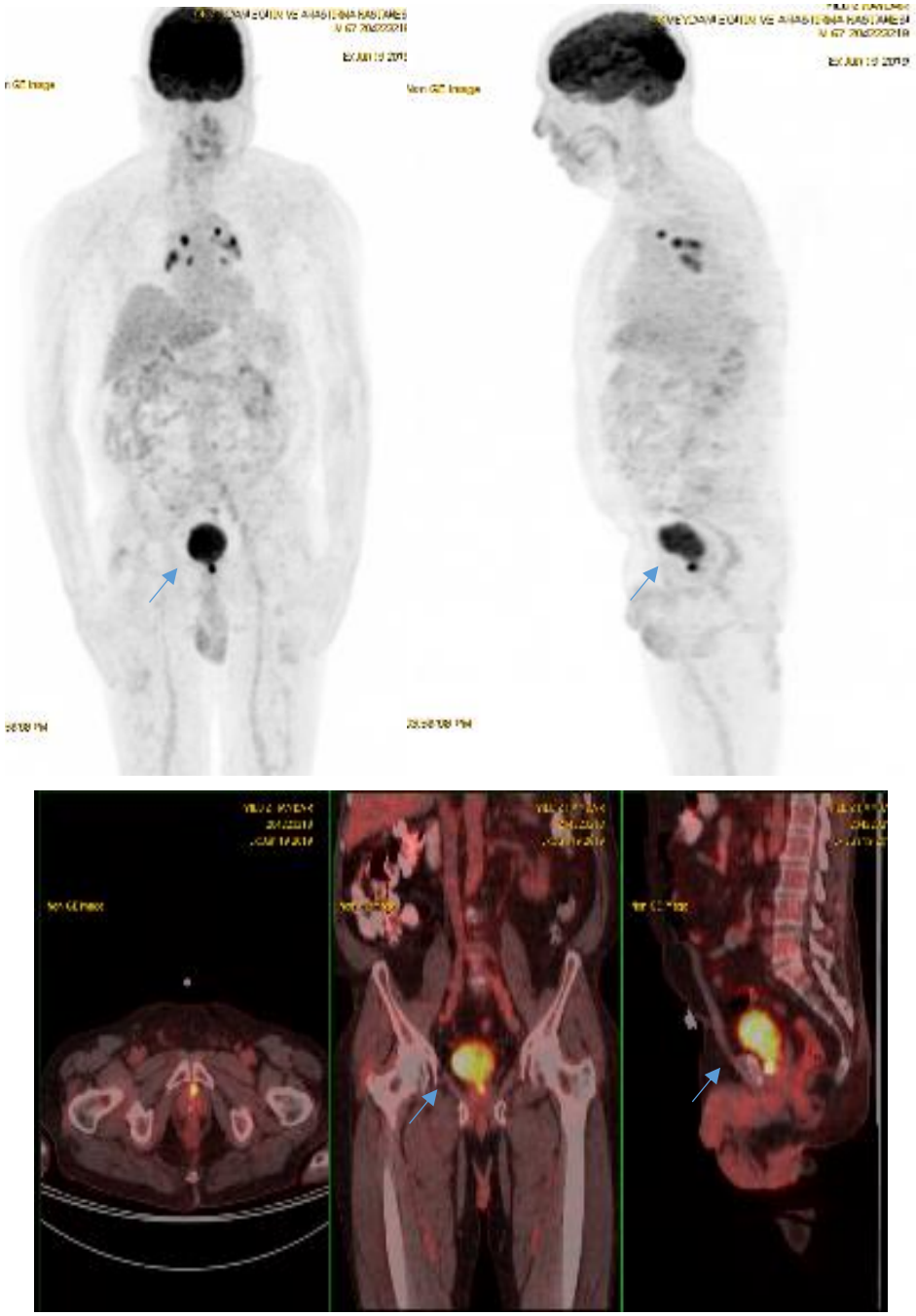
Tablo 1. Laboratuvar testleri

Parametre	Refereans	Değer
Glukoz	80-100 mg/dL	95
Kreatinin	0.8-1.3 mg/dL	1.0
ALT	< 41 U/L	13
LDL	< 130 mg/dL	84
Sodyum	136-145 mmol/L	140
Potasyum	3.5-5.1 mmol/L	4
TSH	0.3-4.2 µIU/mL	3.5
Hgb	11.7-16.1 g/dL	12.8
Total PSA	0-4.5 ng/mL	<0.0
Plazma Metanefrin	< 102 ng/L	45
Plazma Normetanefrin	< 233 ng/L	185
24 saatlik idrarda Metanefrin	44-261 µ/24 saat	95
24 saatlik idrarda Normetanefrin	138-521 µ/24 saat	285
Plazma Dopamin	< 50 pg/mL	42
24 saatlik idrarda Dopamin	65-400 µ/24 saat	429
24 saatlik idrarda Vanil Mandelik Asit	< 8 mg/24 saat	3.7
Kromogranin A	< 102 ug/L	431

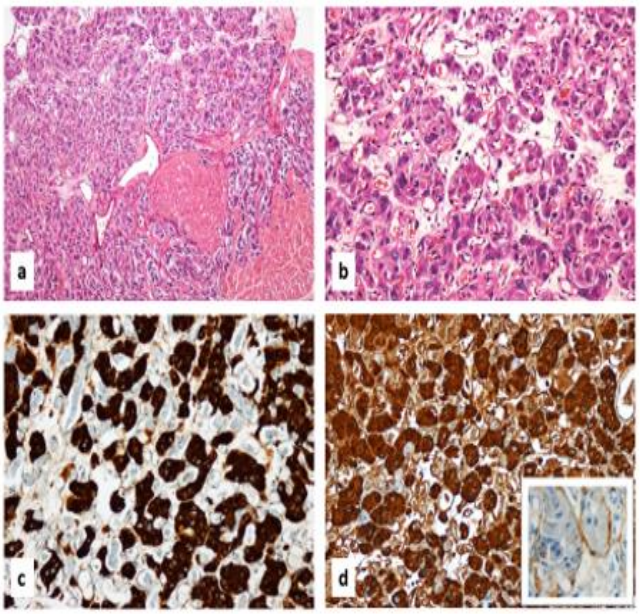
Hastaya radikal prostatektomi uygulandı. Patoloji sonucu PGL (Figür 3) ile uyumluydu, ki-67 proliferayon indeksi < % 1'di. Tümörün prostat bezi ile ilişkisi görülmdi, mesane boynu ile fibromusküler stroma birleşiminde yerleştiği düşünüldü. Hasta, herediter PGL'lar [ailesel PGL (Süksinat dehidrogenaz subünit B), Von Hippel-Lindau (VHL), multipl endokrin neoplazi tip 2 (RET), nörofibromatozis tip 1 (NF1)] açısından tarandı. Herhangi bir genetik mutasyon saptanmadı. Hastaya operasyondan 1 yıl sonra yapılan iyot-123 MIBG sintigrafisinde patolojik bir tutuluma rastlanmadı. Postoperatif 2. yılında olan hasta hala takip altındadır.



Figür 1. İyot-123 MIBG, sağ veziküla seminalis ve rezidü prostat dokusunda artmış tutulum



Figür 2. F-18 FDG PET/BT, rezidü prostat dokusunda artmış tutulum



Figür 3. Paraganglioma, infiltre kas lifleri (H&Ex100) **(a)**, geniş, granüler sitoplazmalı, yuvarlak ve oval nukleuslu poligonal hücre kümeleri (zellballen paterni) (H&Ex200) **(b), s**inaptofizin **(c),** ve kromogranin **(d)** ile immün boyama, diffüz sitoplazmik reaktivite (IHKx200). Sustentaküler hücrelerin S-100 pozitifliği (iç görüntü)) (IHKx400).

Tartışma

Bu vakanın önemli özellikleri; daha nadir bir lokalizasyon olan mesane boynunda yerleşim gösteren nonfonksiyonel bir PGL olgusu olmasıdır.

GÜS yerleşimli fonksiyonel PGL'larda sık görülen şikayetler; idrar yaparken tansiyon atakları, anksiyete, baş ağrısı, baş dönmesi, terleme, kızarma ve senkoptur. Nonfonksiyonel PGL'larda ise ağrı, hematüri ve obstrüktif şikayetler sıktır (4). Sporadik olanlar 3. ve 5. dekadlar arasında sık görülür, kadın/erkek oranı 3/1'dir. Herediter olanlar, 30'lu yaşlarda görülür ve kadın/erkek oranı 1/1'dir (5). PGL'lar genellikle benign ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Fakat malign davranış gösterebilir ve metastaz yapabilirler (6). Mesane PGL'larında sağ kalım oranı daha düşüktür (7). Maligniteyi gösterecek net bir histopatolojik kriter yoktur, tek kriter metastazdır. Erkek cinsiyet, ileri yaş, tümör çapının > 5 cm olması, vasküler invazyon, kapsül invazyonu, nekroz, yüksek mitoz, idrarda dopamin ve vanil mandelik asit yüksekliği malignite göstergesi olarak uyarıcı olmalıdır (8-10). Süksinat dehidrogenaz (SDH) kompleksi (% 19, B>D>C), VHL (% 7.3), RET (% 6.3), ve NF1 (% 3.3) mutasyonu taşıyan herediter PGL'ların malign olma riskleri yüksektir (3). Genç yaşta görülme, multifokal olma, rekürrens ve % 46 oranında metastaz yapabilme riskleri herediter PGL'ların önemli özellikleridir (3). Thompson's tarafından 2002' de geliştirilen PASS skorunun ≥ 4 olan hastaların metastaz riskleri yüksektir (11). Feokromasitomaların % 10'nu, PGL'ların % 34'ü başlangıçta metastatiktirler (6).

Tanı, fonksiyonel olanlarda katekolamin metabolitlerinin plazma ve 24 saatlik idrarda yüksek çıkması ile konur. Laboratuvar olarak tanı konduktan sonra lokalizasyon için görüntüleme yapılmalıdır (12). BT ile % 88-100, MR ile % 95-100 sensitivite ile lezyon lokalize edilebilir (13). Lokalize edilemezse iyot-131 MIBG, % 77-90 sensitivite, % 95-100 spesifite (14) ile, iyot-123 MIBG ise % 83-100 sensitivite, % 95-100 spesifite (15) ile lokalizasyonu bulabilir. Diğer görüntülemeler negatif ise, SDHB mutasyonu olan metastatik hastalarda 18F-FDG PET CT, somatostatin reseptörü eksprese edenlerde 68-Ga-DOTA-SSAs (SSR2) PET CT (16) önerilir. Sıklıkla asemptomatik olduklarından postoperatif tanı almaktadırlar. Aile öyküsü varsa, klinik şüphe varsa preoperatif laboratuvar ve görüntüleme ile tanı konabilir. Bir çalışmanın sonuçlarına göre preoperatif tanıyı öngörebilecek parametreler için yapılan multivariate analizde; genç yaş, semptom sayısı ve miksiyon sırasında tansiyon atağı önemli risk göstergeleri olarak tanımlanmıştır (17). Bir diğer örnek vakada, bilinen hipertansiyon tanısı olan 77 yaşındaki erkek hastanın mesanesinde 2 cm'lik kitle saptanmış, TUR sırasında hipertansif atak yaşayan hasta postoperatif patoloji ile tanı almıştır (18). PGL'ların patolojik tanısı, sustentaküler hücreler ile çevrili, fibrovasküler stroma ile birbirinden ayrılmış geniş, granüler eosinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nukleuslu poligonal veya oval şekilli hücre kümelerinin (zellballen paterni) görülmesi

ile konur (12). Hücreler kromogranin A, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz ve CD56 ile pozitif boyanır. Sustentaküler hücreler ise S100 ile pozitif boyanır (12).

Tedavide, tümörün çapı, lokalizasyonu, malignite şüphesi, cerrahın tecrübesine göre parsiyel ya da radikal cerrahi önerilir. Tümör çapı < 3 cm ise TUR yapılabilir (19). Malign vakalarda palyatif cerrahi, sistemik KT (Siklofosfamid/vincristin/dacarbazine), lokal RT (kemik) veya MIBG ile radyonüklid tedavi yöntemlerinden biri tercih edilebilir (20-23). SDHB mutasyonu olan ailesel metastatik PGL'larda sunitinib denenebilir (24). Katekolamin metabolitleri yüksek saptanan fonksiyonel PGL'larda tansiyon kontrolu için alfa adrenerjik blokerler (dokzasosin, fenoksibenzamin), alfa blokaj sağlandıktan sonra beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri tedaviye eklenebilir (3). Bizim vakamızda ilk operasyon sonrasında rezidü tümör dokusu kalsa da plazmada ve 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri normaldi. Vakamız nonfonksiyonel bir PGL olgusuydu ve obstrüktif bulgularla prezente olmuştu. Radikal prostatektomi öncesinde antihipertansif tedavisi dokzasosin ve lerkanidipin ile değiştirildi ve operasyon sırasında herhangi bir komplikasyon olmadı.

Literatürde mesane boynu yerleşimli ve prostat bezi invazyonu yapan paraganglioma vakaları nadirdir (25). Bizim vakamızda patolojik görüntülerde tümörün prostat bezi ile ilişkisi görülmedi. PGL'ların % 50'si genetik sendromlarla ilişkili germline ya da somatik mutasyona sahiptir (26), bu sebeple PGL tanısı konan hastalara genetik analiz yapılmalıdır. Hastamızda SDHB, RET, VHL ve NF1 gen mutasyonları saptanmadı. Takipte; yıllık plazma ve idrarda katekolamin metabolitleri ve görüntüleme önerilmektedir. Metastatik hastalıkta takip sıklığı ilk yıl 3 ay, sonraki yıl 6 ay, daha sonra yıllık takip şeklinde olmalıdır. Uzun süreli takip önemlidir (3). Postoperatif 2. yılını dolduran hastamızın takipleri devam etmektedir.

Sonuç

Nadir de olsa PGL'ların GÜS'de yerleşim gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Semptomlar çok değişken olabileceğinden gözden kaçarlar ve çoğunlukla postoperatif tanı alırlar. Malign olabilir ve cerrahiden yıllar sonra bile metastaz yapabilirler. Bu nedenle multidisipliner ve uzun süreli takip önemlidir.

Referanslar

1-Disick GI, Palese MA. Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management. Curr Urol Rep. 2007;8:83-88.

2-Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78:165-175.

3-Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915-1942.

4-Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet. 2005;366.665-675.

5-Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med. 2019;381:552-565.

6-Angelousi A, Peppa M, Chrisoulidou A, Alexandraki K, Berthon A, Faucz FR, et al. Malignant pheochromocytomas/paragangliomas and ectopic hormonal secretion. A case series and review of the literature. Cancer (Basel). 2019;11:724.

7-Fischer T, Gaitonde S, Jones M, Bandera B, Goldfarb M. Anatomic location is the primary determinant of survival for paragangliomas. Am Surg. 2017;183:1132-1136.

8-Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:717-725.

9-Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. Eur J Cancer. 2012;48:1739-1749.

10-Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:3296-3305.

11-Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol. 2002;26:551-566.

12-Williams MD. Paragangliomas of the head and neck: an overview from diagnosis to genetics. Head Neck Pathol. 2017;11:278-287.

13-Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:479-491.

14-Fujita A, Hyodoh H, Kawamura Y, Kanegae K, Furuse M, Kanazawa K. Use of fusion images of I-131 metaiodobenzylguanidine SPECT, and magnetic resonance studies to identify a malignant pheochromocytoma. Clin Nucl Med. 2000;25:440-442.

15-Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Marzola MC, Cecchin D, Grassetto G, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. Nucl Med Commun. 2006:27:583-587.

16-Taieb D, Pacak K. Molecular imaging and theranostic approaches in pheochromocytoma and paraganglioma. Cell Tissue Res. 2018;372:393-401.

17-Kurose H, Ueda K, Uegaki M, Ogasawara N, Kumagae H, Chikui K, et al. Paraganglioma bladder: Case report and literature review. IJU Case Rep. 2020;3:192-195.

18-Iwamoto G, Kawahara T, Tanabe M, Ninomiya S, Takamoto D, Mochizuki T, et al. Paraganglioma in the bladder: a case report. J Med Case Rep. 2017;11:306.

19-Henderson SJ, Kearns PJ, Carmen Tong CM, Reddy M, Khurgin J, Bickell M, et al. Patients with urinary bladder paragangliomas: a compiled case series from a literature review for clinical management. Urology. 2015;85:e25-e29.

20-Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management. Pediatr Nephrol. 2020;35:581-594.

21-van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80:487-501.

22-Asai S, Katabami T, Tsuiki M, Tanaka Y, Naruse M. Controlling tumor progression with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine treatment improves survival in patients with metastatic and unresectable malignant pheochromocytomas/paragangliomas. Horm Cancer. 2017;8:108-118.

23-Vogel J, Atanacio AS, Prodanov T, Turkbey BI, Adams K, Martucci V, et al. External beam radiation therapy in treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Front Oncol. 2014;4:166.

24-De Filpo G, Maggi M, Mannelli M, Canu L. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: an overview. J Endocrinol Invest. 2021;44:15-25.

25-Tan JL, lamb A, Prall O, West C, Goad J, Lawrentschuk N. Anterior prostatectomy for the excision of bladder paraganglioma with prostatic invasion: a unique case of partial prostatectomy. ANZ J Surg. 2020;90:2131-2133.

26-Asban A, Kluijfhout WP, Drake FT, Beninato T, Wang E, Chomsky-Higgins K, et al. Trends of genetic screening in patients with pheochromocytoma and paraganglioma: 15-year experience in a high-volume tertiary referral center. J Surg Oncol. 2018;117:1217-1222.

Presentation ID / Sunum No= 61

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2656-0420

Comparative Analysis of Basal Ganglia Densities in Acute Middle Cerebral Artery Ischemia on Computed Tomography Images

Asst. Prof. Dr. Erdal Komut[1]

[1]*Asistant Professor, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Hitit University, ÇORUM*

Abstract

Objective: To present a new objective radiological criterion that can detect early cerebral ischemia by analyzing the density changes in the basal ganglia, which are well-characterized anatomical structures in non-contrast brain tomography, in patients with acute ischemic stroke confirmed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Material and Method: Of the patients who underwent brain tomography and diffusion-weighted imaging due to a suspected acute ischemic stroke, those with normal tomography findings were included in the study. Ischemic cases were included in the acute ischemic stroke group, and those that were not diagnosed with ischemia were included in the control group. The densities of the thalamus and basal ganglia were measured in all patients. Results: In the control group, the left basal ganglia and thalamus densities were higher compared to the right side. In the acute ischemic stroke group, the densities of the lentiform and caudate nucleus were significantly higher on the non-ischemia side than on the ischemia side. The acute ischemic stroke group had a lower symmetrical agreement in terms of the densities of the basal ganglia and thalamus compared to the control group. Conclusion: In acute ischemic cases, density changes in the basal ganglia and thalamus are promising indicators that can be used in radiological diagnosis in the early period and at the time of non-contrast brain tomography.

Keywords: Stroke, Tomography, Diffusion-Weighted Imaging

Introduction

Acute ischemic stroke (AIS) is one of the most important causes of morbidity and mortality in developed countries (1). In the diagnostic management of AIS, non-contrast brain computed tomography (CT) maintains its place as the basic and first-line radiological method (2). CT is a fast imaging method that can be accessed in many centers and directly affects diagnosis. The first imaging method used in patients with suspected AIS is non-contrast brain CT, which is extremely successful in preventing hemorrhagic cerebrovascular events (CVEs), including very small brainstem hemorrhages. However, the success of CT in the diagnosis of AIS in the hyperacute period is much lower than that of hemorrhagic processes. Therefore, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI), which allows for the diagnosis of acute infarction within minutes, is considered to be the most sensitive and specific radiological modality in the diagnosis of AIS (3,4). In addition, in the early ischemic CVE process, in which significant ischemic changes are not yet visible on non-contrast brain CT, findings that may offer an idea about the presence or localization of ischemia in the irrigation areas

of the middle cerebral artery (MCA) have been previously described (5,6). These findings include the hyperdense MCA sign, obscured lentiform nucleus sign, and insular ribbon sign (7). However, these findings are subjective and require a high level of practitioner experience to achievean accurate diagnosis.

This study aimed to present a new objective radiological criterion that can detect early cerebral ischemia by analyzing density changes in the basal ganglia, which are anatomical structures that can be well characterized on CT, in patients with ischemic CVE confirmed by DW-MRI.

Material And Method

Local ethics committee approval was obtained for the study (decision no: 359, date 25/11/2020). This retrospective study involved the examination of the images obtained from the hospital radiological imaging archive system (PACS) belonging to patients older than 18 years, who underwent non-contrast brain CT and DW-MRI imaging after being admitted to the emergency department with a suspicion of acute ischemic CVE between August 1, 2020 and December 30, 2020. The radiological images were analyzed by a radiologist with ten years of neuroradiology experience. The first brain CT images of the patients following their presentation were evaluated. The patients with significant signs of ischemia on brain CT were excluded from the study. In patients without significant ischemia findings on CT, the bilateral thalamus, lentiform nucleus and caudate nucleus densities were measured and recorded in Hounsfield units (HU). Then, the DW-MRI images of these patients at the timeof the same admission were analyzed. The patients with no signs of acute ischemia on DW-MRI were included in the control group, and those with ischemia in the right or left unilateral MCA irrigation area on the DW-MRI images were evaluated as the AIS group.

Brain CT Technique: The brain CT images were acquired using a 128-slice, Optima CT660 CT device (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). During imaging, the patients were in a supine position. Sedation or contrast agent injection was not used for the examinations. The routine brain CT axial images were obtained according to following parameters: slice thickness, 5 mm; interval, 5 mm; kV, 120; mA, 150-200; pitch, 0.531; rotation time, 0.5 s; collimation, 40 mm; matrix, 512; FOV, 20 cm.

DW-MRI Technique: For the routine examination protocol, the b-value was taken as 1000 s/mm^2 and the slice thickness as 5 mm.

Density Measurement Technique: In axial CT sections, at the lateral ventricular level, thalamus density (TD), lentiform nucleus density (LND), and caudate nucleus density (CND) were measured for both sides using the same size regions of interest. Figure 1 presents the measurements of density values in the basal ganglia and thalamus in a patient without AIS. Figure 2 shows the images obtained from a patient with acute ischemia detected on DW-MRI and apparent diffusion coefficient (ADC) despite the absence of a significant ischemia finding in the first non-contrast brain CT image taken in the same plane due to the suspicion of AIS. Basal ganglia density measurements made on the CT images of the same patient are given in Figure 3.

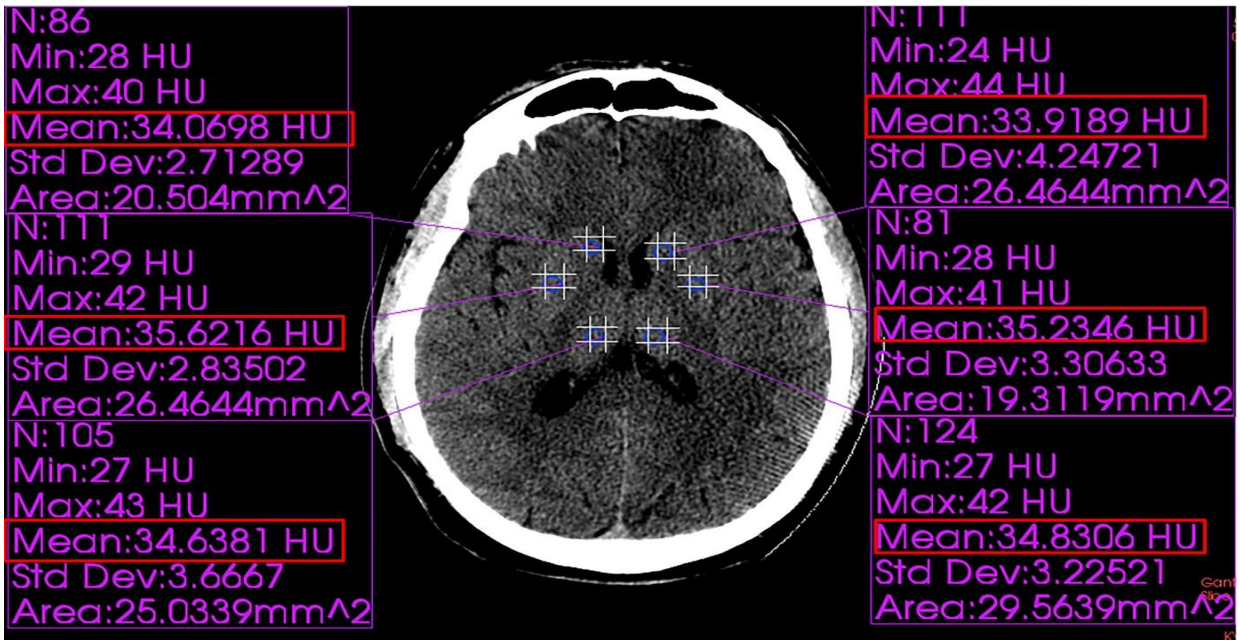


Figure 1. Measurement of density values in the basal ganglia and thalamus in a patient without ischemic CVE

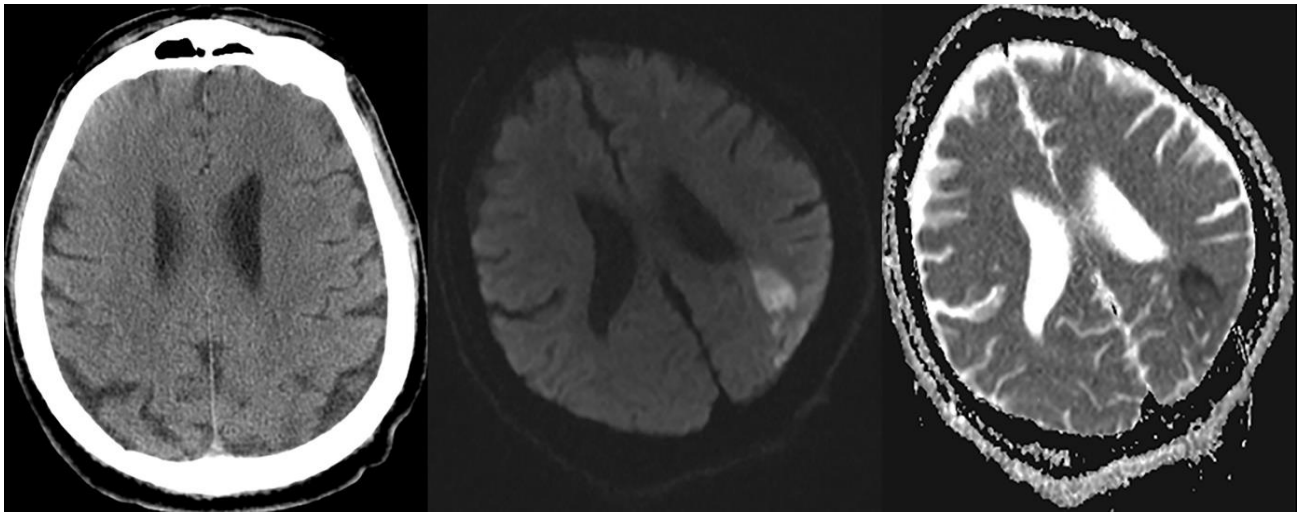


Figure 2. Images of a patient with acute ischemia detected on DW-MRI and apparent diffusion coefficient (ADC) images despite the absence of a significant sign of ischemia in brain CT in the same plane

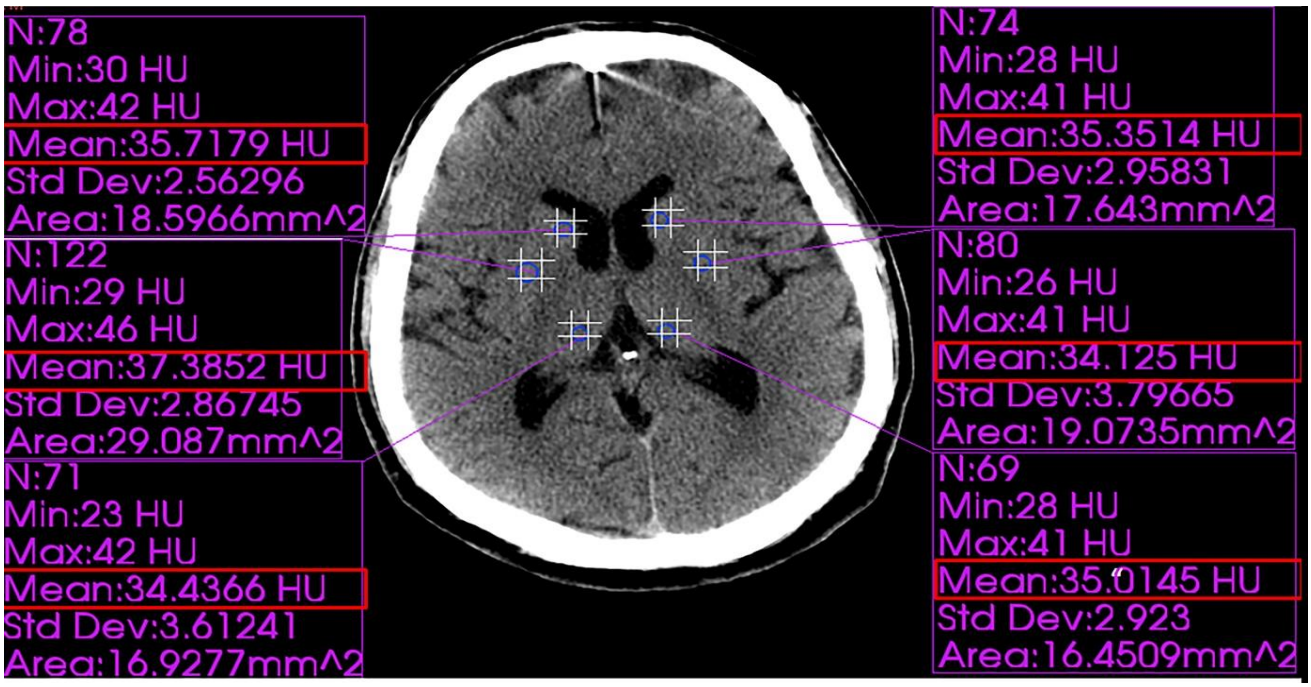


Figure 3. Measurement of the basal ganglia and thalamus densities at the lateral ventricular level on the CT images of the patient whose CT, DW-MRI and ADC images are given in Figure 2. The patient has an ischemic area on the left and the left LND is 3.2 HU lower than the contralateral measurement.

Statistical Analysis

In this study, statistical analyses were performed using SPSS (Version 22.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA, License: Hitit University) software package. Descriptive statistics were presented with mean±standard deviation and median (min-max) values in accordance with the data distribution. Categorical data were presented as numbers and percentages (%). The distribution of normality was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. In the comparison of numerical variables between two independent groups, the independent-samples t-test (Student's t-test) was used for normally distributed data. For continuous variables, the paired t-test was used for data showing a normal distribution in dependent two-group comparisons, and the Wilcoxon signed-rank test was conducted for data that did not show a normal distribution. Relationships between categorical variables were investigated using the chi-square test. The agreement between the measurements was evaluated with the intraclass correlation coefficient (ICC). In addition, the Bland-Altman plots were constructed with 95% limits of agreement to visually show the agreement between the two measurements. $p < 0.05$ was taken as the statistical significance level.

Results

There were a total of 104 patients in the sample. Fifty-three (51%) of the patients were in the control group and 51 (49%) were in the AIS group. Fifty-one (49%) of the participants were male and 53 (51%) were female. The mean age was 71.07±9.04 (59-95) years. The mean age of the patients in the control group was 70.96±9.94 years and that of the patients in the AIS group was 71.18±8.10 years, indicating no statistically significant difference (p=0.905). In the control group, 47.2% (n=25) of the patients were male and 52.8% (n=28) were female. In the AIS group, 51% (n=26) of the patients were men and 49% (n=25) were women. The gender ratios were statistically similar between the two groups (p=0.698).

In the control group, the left TD, LND and CND measurements of the patients were statistically significantly different from the right-side measurements (p=0.001, p<0.001, and p<0.001, respectively, Table 1). Figure 4 presents the distribution of the right and left measurements of the TD, LND and CND parameters in the control group.

The TD measurement values on the ischemia and non-ischemia sides of the patients in the AIS group were not statistically significantly different (p=0.179, Table 1). However, the LND and CND measurements of these patients were statistically significantly higher in the non-ischemia side compared to the ischemia side (p < 0.001 and p=0.014, respectively, Table 1). Figure 5 shows the distribution of the measurements of the TD, LND and CND parameters among the patients with and without ischemia in the AIS group.

According to the ICC values, there was an excellent agreement between the TD, LND and CND measurements on the right and left sides of the 53 patients in the control group [0.971 (0.946-0.984), 0.986 (0.961-0.994), and 0.969 (0.936-0.984), respectively, Table 2]. For the 51 patients in the AIS group, the ICC values revealed a moderate agreement between the TD, LND and CND measurements of the ischemia and non-ischemia sides [0.656 (0.469-0.788), 0.511 (0.042-0.753), and 0.642 (0.447-0.779), respectively, Table 2].

Figures 6 and 7 show the Bland-Altman plots that were constructed with 95% limits of agreement to visually demonstrate the agreement between the TD, LND and CND measurements in the control and AIS groups.

Table 1: Comparison of the TD, LND and CND values between the right and left sides in the control group and between the ischemic and non-ischemic sides in the AIS group

	Control group			**AIS group**		
	Right n=53	**Left n=53**	***P* value**	**Ischemic n=51**	**Non-ischemic n=51**	***P* value**
	Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)		Mean±SD Median (min-max)	Mean±SD Median (min-max)	
TD	33.74±2.62 33.7 (28.9-40.4)	33.96±2.59 33.5 (29.4-40.6)	**0.001****	36.64±2.54	37.03±2.46	0.179*
LND	34.87±3.05 33.9 (29-41.7)	35.13±2.98 34 (29.2-42.3)	**<0.001****	36.75±2.98 37.2 (28.2-42.3)	38.92±2.77 39.1 (31.6-44.8)	**<0.001****
CND	34.84±3.00 34.2 (28.6-42.8)	35.15±3.03 34.5 (28.7-43.1	**<0.001****	37.01±3.04 37.4 (28.7-42.1)	37.78±3.45 38.9 (30.4-43.8)	**0.014****

*Paired t-test, **Wilcoxon signed-rank test
TD: Thalamus density
LND: Lentiform nucleus density
CND: Caudate nucleus density

Table 2: Analysis of agreement in the TD, LND and CND measurements between the left and right sides for the control group and between the ischemic and non-ischemic sides for the AIS group

Control group			**AIS group**		
	ICC (95% CI)	***P* value**		**ICC (95% CI)**	***P* value**
TD right-left	0.971 (0.946-0.984)	<**0.001**	TD ischemic-non-ischemic	0.656 (0.469-0.788)	<**0.001**
LND right-left	0.986 (0.961-0.994)	<**0.001**	LND ischemic-non-ischemic	0.511 (0.042-0.753)	<**0.001**
CND right-left	0.969 (0.936-0.984)	<**0.001**	CND ischemic-non-ischemic	0.642 (0.447-0.779)	<**0.001**

TD: Thalamus density
LND: Lentiform nucleus density
CND: Caudate nucleus density

Discussion

Acute ischemic stroke is the most common cause of mortality following cardiovascular diseases and cancer (8,9). If AIS can be recognized within the first three hours, thrombolytic therapy can be performed and extremely successful clinical results can be achieved (9). Although there are high-sensitivity neurological examination findings for this important clinical situation, most are not specific (10). The first radiological tool used in the diagnostic management of these cases is non-contrast brain CT, which can successfully exclude possible intracranial hemorrhage and tumor presence (11,12). Today, the CT device has taken its place in almost all centers with emergency departments (9).Typical and distinct ischemia findings in brain CT often occur after the first six hours, and some radiological markers that may be significant in terms of ischemia can sometimes be identified during this period (9). The hyperdense MCA sign, hypoattenuation in LN, insular ribbon sign, loss of gray-white matter distinction, and obscured sulcus are among the main early markers (6,13). DW-MRI is a highly sensitive radiological modality that can reveal acute ischemia within minutes or hours (14). However, MRI is still not as common as CT in many centers. It is also clear that a high level of experience is required for the recognition of early MRI ischemia markers that can be easily identified in CT. Therefore, after the first CT examination, which is considered to be normal in the presence of AIS suspicion, the patient is frequently referred for a DW-MRI examination in the same center if equipped or a different center. This situation not only causes delays in diagnosis but also leads to difficulties in terms of cost effectiveness.Inour study, we investigated the efficacy of an objective method that can provide ease of application, different from the subjective markers previously described, in patients with suspected AIS, which is a common disease that warrantsan early diagnosis.

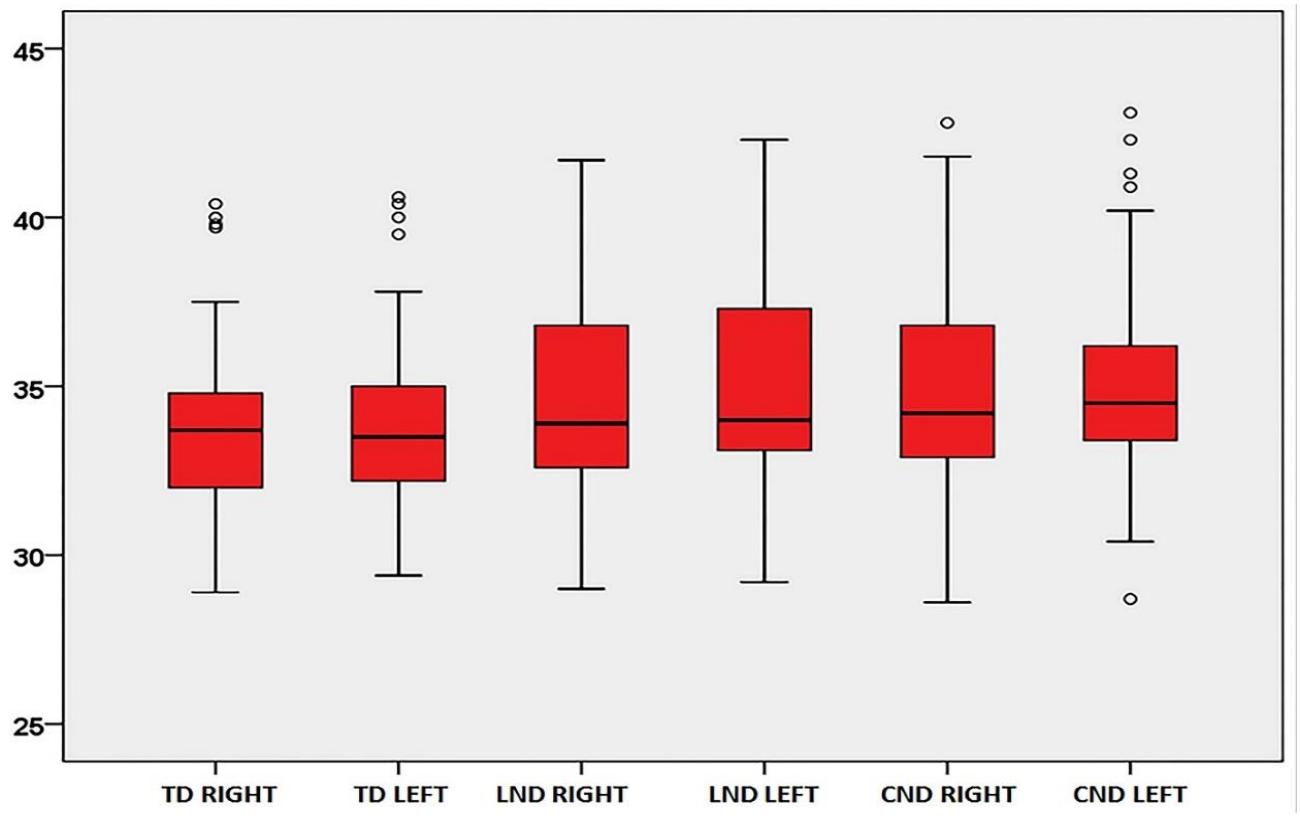


Figure 4. Distribution of the right and left measurements of the TD, LND and CND parameters in the control group

The basal ganglia and the thalamus are symmetrical deep gray matter elements located at the base of the forebrain and have wide and complex relationships with the cerebral cortex and other brain structures (15). The thalamus, CN and LN are structures that can be well characterized in the axial plane in cross-sectional radiological images. The arterial supply of the basal ganglia is mainly provided by the anterior cerebral artery (ACA) and the lenticulostriate arteries originating from MCA (16). Therefore, it should be known that changes secondary to ischemia may occur in these structures in occlusive diseases of ACA and MCA. Thus, in our study, we also examined the effect of MCA with a large cerebral irrigation area on the density differences of arterial supply loss in ischemic events and investigated its contribution to clinical practice.

In our study, the patient group with MCA ischemia was examined. Lateral lenticulostriate arteries originating from the MCA supply the lentiform nucleus. Therefore; density changes in LND are the most important variable for our study. However, the caudate nucleus is supplied by the medial lenticulostriate arteries. However, ACA, like MCA, originates from the internal carotid artery. Therefore, it can be thought that it may also be affected in proximal MCA ischemia. The thalamus is supplied by arteries originating from the posterior circulation. Therefore, we do not expect significant statistical results in TD variability. However, in our study; TD variability, which are important and easily identifiable anatomical structures, was also evaluated.

Contrary to what was expected in our study, the left side TD, LND and CND values of the patients in the control group were statistically significantly higher than their right side measurements. Although the basal ganglia and the thalamus are known to be symmetrical anatomical structures, this situation may be a result of variability in vascularization. Considering that the mean age of the patients in the control group was 70.96±9.94 years, we believe that potential carotid system stenosis or asymmetric atherosclerotic changes may have led to individual density differences. Nevertheless, for the 53 patients in this group the TD, LND and CND values had an excellent agreement between the right and left side measurements while there was a moderate agreement between the ischemia and non-ischemia side measurements of TD, LND and CND among the 51 patients in the AIS group. This indicates that in patients without occlusive acute cerebrovascular pathologies, the difference in density caused by other factors affecting arterial supply is much less than in the patient group with AIS. Supporting this, while the highest mean density among TD, LND and CND was found to be 0.31 in our control group (CND mean right-left density difference), the mean density difference in the patient group reached 2.17 (LN mean ischemia-non-ischemia side density difference). However, it was an expected result that TD did not show a significant difference in density between the ischaemic and non-ischemic sides. In light

of these findings, we can state that there was a significant decrease in the LND and CND values on the ischemia side.

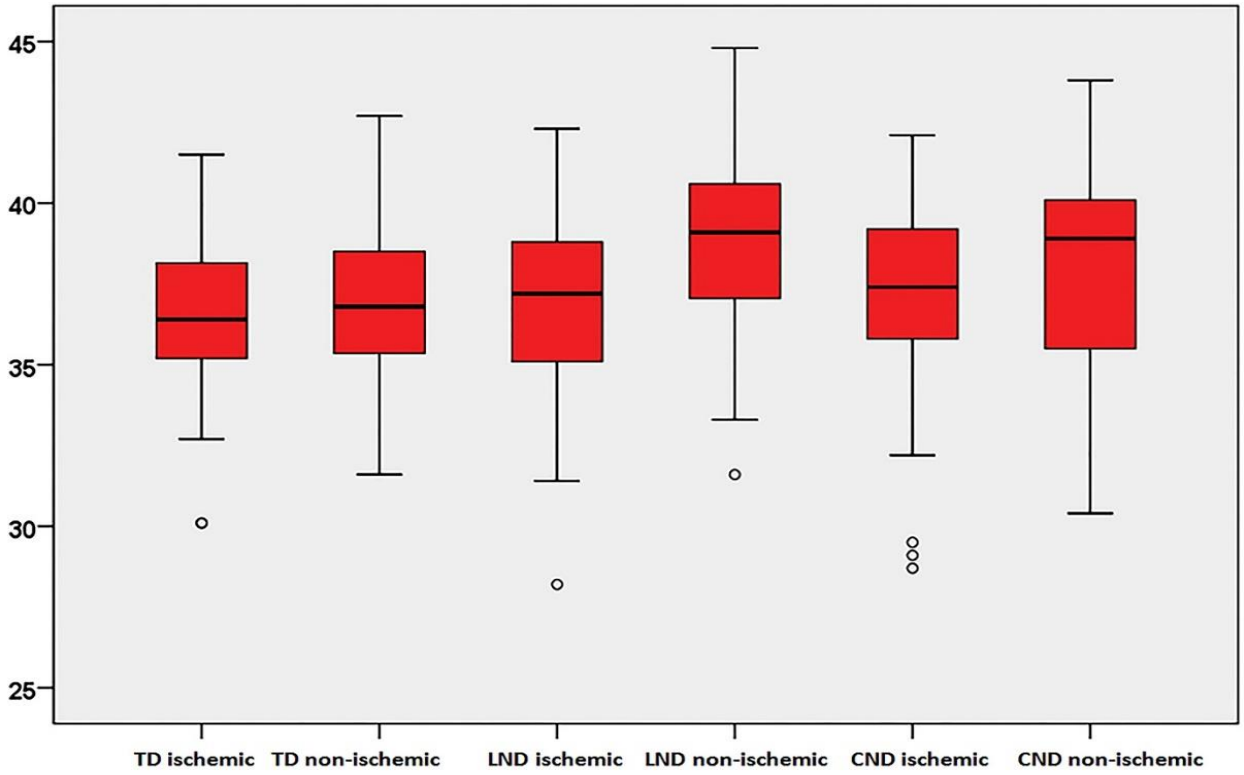


Figure 5. Distribution of the ischemia and non-ischemic side measurements of the TD, LND and CND parameters in the AIS group

This was a trial study investigating the use of basal ganglion density differences in routine non-contrast brain CT examinations on anatomical structures that can be easily demonstrated as an objective and quantitative marker of acute ischemia, regardless of the experience of the practitioner. Although the data obtained indicated that especially LND and CND significantly decreased on the ischemia side in the patients with AIS, the study also had important limitations. As discussed above, TD, LND and KND are in different densities compared to their symmetry in the control group. The reason for this can be considered as atherosclerosis, which is the most common and basic pathological process associated with cardiovascular system diseases (17). In asymptomatic and apparently healthy individuals, atherosclerosis occurs earliest and most commonly in the peripheral arteries and carotid system. Asymptomatic carotid arterial stenosis is a common vascular pathology associated with atherosclerosis, and its incidence increases in parallel to age (18,19).

It can be easily stated that this vascular disease, which occurs in an asymptomatic patient group, will adversely affect arterial supply to cerebral structures. Therefore, the density analysis of twin intracranial structures that show symmetry would not offer reliable results beyond doubt without performing a carotid Doppler examination and excluding the possibility of carotid artery stenosis. In future similar studies, creating patient groups from individuals that are known not to have carotid system stenosis may provide more accurate results. It should also be noted that diagnostic algorithms for a common public health problem such as AIS have been created over numerous studies conducted with large patient groups over many years. Our study was conducted over a short period of time with a limited number of patients, and therefore we consider that more objective results can be revealed by future studies with larger patient groups.

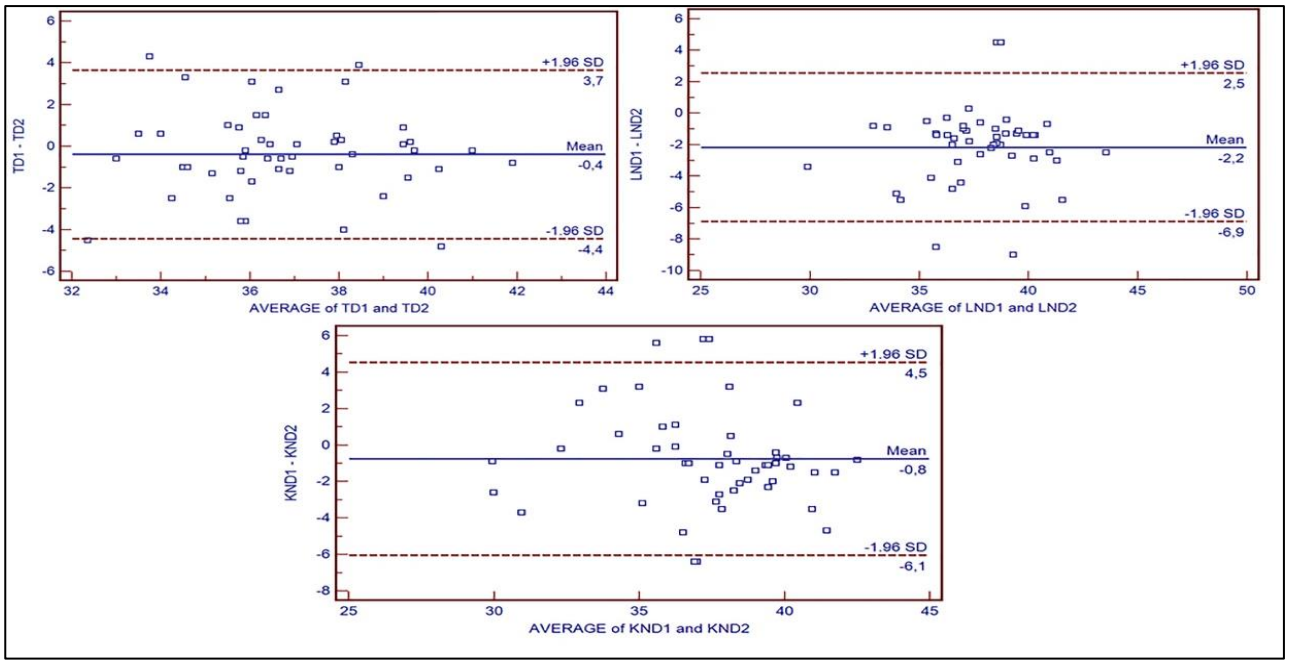


Figure 6. Bland-Altman plots constructed with 95% limits of agreement to visually demonstrate the agreement between the TD, LND and CND measurements in the control group

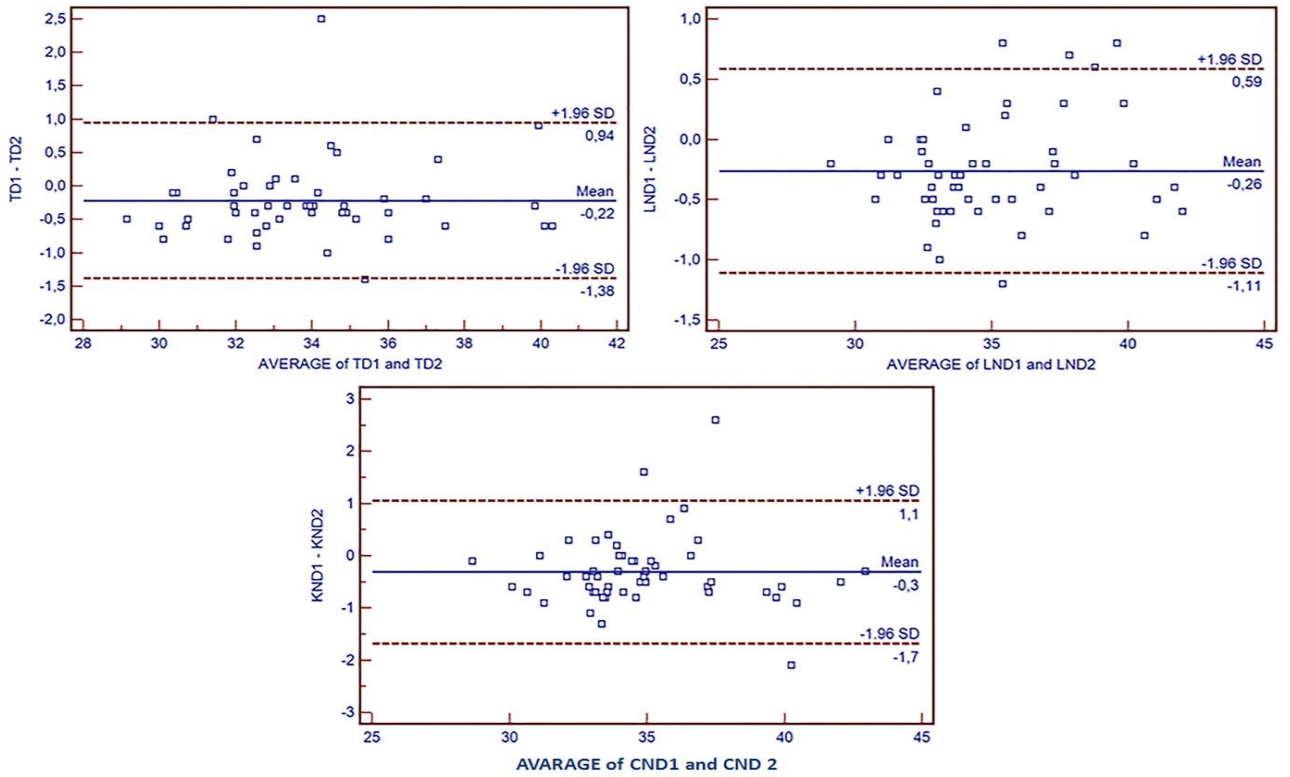


Figure 7. Bland-Altman plots constructed with 95% limits of agreement to visually demonstrate the agreement between the TD, LND and CND measurements in the AIS group

Conclusion

In light of the data revealed by our study, in acute ischemic cases, density changes in the basal ganglia and thalamus are promising for use in radiological diagnosis in the early period at the time of non-contrast brain tomography, which can also eliminate the need for DW-MRI. Similar studies to be conducted with larger and selected patient groups can present further data that will show thatthis method can make serious contributions to clinical practice in future.

References

1. Lövblad K-O, Baird AE. Computed tomography in acute ischemic stroke. Neuroradiology. 2010;52:175-87.
2. Jensen-Kondering U, Riedel C, Jansen O. Hyperdense artery sign on computed tomography in acute ischemic stroke. World J Radiol. 2010;2:354. Doi: 10.4329/wjr.v2.i9.354
3. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors CC, Harbaugh RE, Higashida RD et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. Stroke. 2009;40:3646-78. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192616
4. Fiebach J, Schellinger P, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. Stroke. 2002;33:2206-10. Doi:10.1161/01.STR.0000026864.20339.CB
5. Taşdemir N, Tamam Y, Tabak V, Dedeoğlu A. Akut iskemik strokta beyin tomografisi erken bulgularının değerlendirilmesi. Dicle Tıp Derg. 2008;35:50-7.
6. Moulin T, Cattin F, Crepin-Leblond T, Tatu L, Chavot D, Piotin M et al. Early CT signs in acute middle cerebral artery infarction: predictive value for subsequent infarct locations and outcome. Neurology. 1996;47:366-75. Doi: 10.1212/WNL.47.2.366
7. Olcay HÖ, Çevik Y, Emektar E. Akut İskemik İnme Geçiren Hastalarda Radyolojik Görüntüleme Bulgularıve Bu Bulgulara Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. Ankara Med J. 2018;18:492-9.
8. Greshman G, Alexander D. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasogen activator for acute ischemic stroke. Stroke. 1997;28:1522-6.
9. Tekşam M, Cakir B, Coşkun M. CT perfusion imaging in the early diagnosis of acute stroke. Diagn Interv Radiol. 2005;11:202-5.
10. Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiessmann M et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. Am J Neuroradiol. 2000;21:1441-9.
11. Wardlaw J. Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. Neurology. 2001;57:S69-S76.
12. Prokop M. Multislice CT angiography. Eur J Radiol. 2000;36:86-96. Doi:10.1016/S0720-048X(00)00271-0
13. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, Sartor K et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. Am J Neuroradiol. 1994;15:9-15.
14. Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM. Perfusion CT with iodinated contrast material. Am J Roentgenolog. 2003;180:3-12.
15. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim CT. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. Radiographics. 2011;31:5-30.
16. Osborn AG. Diagnostic neuroradiology. Mosby 1994.
17. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. Lancet Global Health. 2020;8:e721-e9.
18. de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. Stroke. 2009;40:1105-13. Doi:10.1161/STROKEAHA.108.532218
19. Cina C, Safar H, Maggisano R, Bailey R, Clase C. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. J Vasc Surg. 2002;36:75-82.

Presentation ID / Sunum No= 64

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9558-4832

Clinical and Demographical Characteristics of Patients With Maxillofacial Trauma in the Emergency Department

Asst. Prof. Dr. Seval Komut[1], Assoc. Prof. Dr. Bedriye Müge Sönmez[2], Assoc. Prof. Dr. Ali Kemal Erenler[3], Asst. Prof. Dr. Erdal Komut[4]

[1]Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Hitit University, Corum, Turkey
[2] Department of Emergency Medicine, Dışkapı Educational and Research Hospital, Ankara, Turkey
[3] Department of Emergency Medicine, Faculty of Medicine, Hitit University, Corum, Turkey
[4] Department of Radiology, Faculty of Medicine, Hitit University, Corum, Turkey

Abstract

Objective: We aimed to investigate the clinical and demographical characteristics of patients admitted to the Emergency Department (ED) due to maxillofacial trauma (MFT). Methods: This sectional and retrospective study was conducted in Ankara Numune Education and Research Hospital ED between 1st March 2010 and 31st March 2017. Into the study, patients with MFT older than 15 years of age were included. Characteristics of patients were recorded. Patients' characteristics were compared according to presence of fractures. Results: Mean age of the patients was 41.1 ± 18.0 years and no statistically significant relationship was determined between age and presence of fracture ($p > 0.05$). Of the patients, 74.5% was male and fracture presence was significantly more in males than females ($p < 0.05$). The most common reason for MFT was assaults (36.5%) followed by motor vehicle accidents (29.1%) and fall from height (26.9%). Of the patients, 48.7% had soft tissue injury, 31.4% had maxilla fracture, 23.8% had nasal fracture. Also, blow-out fracture in 6.6%, Le Fort in 4.2% and blow-in in 0.3% were determined. 36% of the patients were hospitalized and the most common wards were plastic surgery (32,6%) and neurosurgery (23.5%). The mortality rate in our study was found to be 1.6% and there was not a relationship between the presence of MFT and mortality ($p > 0.05$). Conclusion: The MFT is a pathology that either leads to its own, or can lead to life-threatening consequences as a result of additional organ injuries. The physician evaluating the patient should determine the MFT and additional pathologies and ensure that the interventions start as soon as possible.

Keywords: Maxillofacial, Trauma, Emergency Department

Introduction

Trauma is the leading cause of death in individuals under 40 years (1,2). Maxillofacial trauma (MFT) is one of the most common traumas applying to the Emergency Department (ED). The trauma may either be isolated or accompany other system injuries (2,3). Face is an essential body part of appearance and functioning. Facial traumas may affect some vital functions (eating, drinking, communication with other people, etc). Studies revealed that injuries with disfiguration may cause severe social and psychological problems (4). MFTs

account for a large proportion of emergency department visits and often result in surgical consultation. The management of MFTs mainly focuses not only on eliminating life-threatening conditions but also maintaining functionality and cosmetic appearance. Management of such traumas improves as diagnostic technology and treatment methods develop. The objective of trauma imaging is to determine number, location and severity of the injuries. So that functionality may be maintained, probable complications may be reduced and cosmetic problems may be avoided. Although many of the principles of detection and repair are basic, the evolution of technology and therapeutic strategies has led to improved outcomes of patients (5,6). X-ray imaging is inadequate to expose trauma severity and amount of displacement. Multi- slice computerized tomography (CT) is the most preferred imaging method.

In this study, we aimed to investigate the demographical characteristics of patients with MFT. We also aimed to analyse accompanying injuries to MFTs.

Materials and Method

This study was conducted in Ankara Numune Education and Research Hospital between 1st March 2010 and 31st March 2017, retrospectively. Ethical approval was obtained from Local Ethics Committee.

Ankara Numune Education and Research Hospital serves to 200,000 patients annually and is located in the capital city of Turkey, Ankara.

It admits patients older than 18 years and annual number of trauma patients is about 50,000. Our study group consisted of patients older than 15 years with MFT requiring CT imaging. Exclusion criteria were patients younger than 15 years, patients died before arrival to the ED and patients of whom the medical records could not be obtained.

Age, gender, reason for trauma, accompanying system injuries, and hospitalization status and mortality rates of the patients were recorded. A fracture presence was considered as an indicator of trauma severity. CT imagings of the patients were evaluated by radiology specialists of the Hospital. Patients' characteristics were compared according to fracture presence.

Statistical Analyses

For statistical analyses, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 19.0 program was used. Descriptive statistics were performed using Kolmogorov-Smirnov test. While quantitative data were given as mean and standard deviation (SD), qualitative data were given as numbers (n) and percentages (%). Quantitative parametric data analysis was performed using Student T-test. In comparison of two qualitative variables, Chi-Square test was used. Results were given in a confidential interval of 95% and $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Of 910 patients involved into the study, the mean age was 41.1 ± 18.0 (min: 15, max: 113 years). 678 of the patients (74.5%) were male and 232 (25.5%) were female.

While the mean age of the patients with a fracture due to MFT was 41.1 ± 17.2 years, the mean age of the patients without a fracture was 41.1 ± 18.9 years. Any statistical significance could not be obtained between age and fracture presence ($p > 0.05$). In 376 of male patients (80.5%) and in 91 of female patients (19.5%), a fracture has been determined. In 302 of male patients (68.2%) and in 141 of female patients (31.8%) any fractures could not be determined. Fracture presence was more common in male patients ($p < 0.05$). When reasons for MFT was investigated, assault was the most common reason (314, 34.5%), followed by motor vehicle accident (265, 29.1%), fall from height (245, 26.9%), crash (45, 4.9%), fire-arm related injury (30, 3.3%), stab injuries (6, 0.7%), and other causes (5, 0.5%). Fracture presence in motor vehicle accidents was statistically higher ($p < 0.05$).

In 443 of the patients (48.7%) any fracture could not be determined. A fracture was determined in 286 (31.4%) in maxilla, in 230 (25.3%) in nasal bone, in 217 (23.8%) in orbita, in 144 (15.8%) in zygoma, in 125 (13.7%) in mandibula and in 83 (9.1%) in frontal bone (Table 1). In addition, a blow-out fracture was determined in 60 (6.6%) and a blow-in fracture was determined in 3 (0.3%). In 47 of the patients (5.2%), a complex fracture involving zygomaticomaxillar bones was determined. While 9 patients (1%) had Le fort Type I fracture, 10 (1.1%) had Le Fort Type II and 19 (2.1%) had Le Fort Type III fracture. In 34 of the patients (3.7%), nasoorbitoethmoid-type fracture was observed (Table 2).

An additional head trauma was determined in 112 patients (12.3%). Accompanying intracerebral injuries were as follows: subarachnoid bleeding in 48 (5.3%), contusio cerebri in 27 (3%), subdural hematoma in 22 (2.4%), epidural hemorrhage in 20 (2.2%), pneumocephaly in 18 (2%), calvarial hematoma in 15 (1.6%) and diffuse axonal injury in 7 (0.8%) (Table 3). In patients with fracture presence following MFT, prevalence of

subarachnoid bleeding was significantly higher ($p< 0.05$). Any relationship between other intracerebral injuries and fracture presence following MFT could not be obtained ($p > 0.05$).

In our study, a spinal injury was observed in 30 patients (3.3%). Accompanying spinal injuries were as follows: cervical vertebra fracture in 18 (2%), thoracal vertebra fracture in 12 (1.3%), and lumber vertebra fracture in 3 (0.3%). Any relationship between presence of fracture following MFT and spinal injuries could not be determined ($p > 0.05$) (Table 3).

In 59 patients (6.5%), an accompanying intrathoracal injury was determined. They were as follows: costa fracture in 32 (3.5%), contusion in 30 (3.3%), pneumohemothorax in 12 (1.3%). There was not a relationship between fracture presence following MFT and intrathoracic injuries ($p > 0.05$) (Table 4). In 39 patients (4.3%), there was an accompanying abdominopelvic injury. They were as follows: pelvic fracture in 26 (2.9%), splenic injury in 8 (0.9%), hepatic injury in 4 (0.4%), bowel perforation in 3 (0.3%), pelvic hematoma in 2 (0.2%) and retroperitoneal hematoma in 2 (0.2%). There was not a statistical relationship between fracture presence following MFT and abdominopelvic injuries ($p >0.05$) (Table 4).

In addition, while an upper extremity injury was determined in 64 patients (7%), a lower extremity injury was determined in 47 patients (5.2%). There was not a relationship between fracture presence following MFT and extremity injuries ($p > 0.05$) (Table 5).

Table 1. Localization of fracture

		Subgroup n(%)	Total n(%)
Soft Tissue Injury			443 (48,7)
Maxilla Fracture			286 (31,4)
Nasal Fracture	Nasal Bone	217 (23,8)	230 (25,3)
	Nasal Septum	4 (0,4)	
	Both	9 (1,0)	
Orbita Fracture			217 (23,8)
Zygoma Fracture	Zygomatic Arch	121 (13,3)	144 (15,8)
	Others	23 (2,5)	
Mandible Fracture	Corpus	48 (5,3)	125 (13,7)
	Ramus	28 (3,1)	
	Condyle	15 (1,6)	
	Parasymphisis	7 (0,8)	
	Symphisis	2 (0,2)	
	Combined	25 (2,7)	
Frontal Fracture			83 (9,1)
Others	Sphenoid	94 (10,3)	148 (16,2)
	Parietal	55 (6)	
	Temporal	47 (5,2)	
	Occipital	8 (0,9)	
	Ethmoid	2 (0,2)	
	Lacrimal	2 (0,2)	
	Lamina papricea	1 (0,1)	

Table 2. Distribution of blow out/in and Le fort fractures.

		n (%)
Blow out/in	Blow out	60 (6,6)
	Blow in	3 (0,3)
Zygomaticomaxillar compleks		47 (5,2)
Le fort	Type 1	9 (1)
	Type 2	10 (1,1)
	Type 3	19 (2,1)
Nasoorbitoethmoid Fractures		34 (3,7)

Alcohol intake was determined in 185 patients (20.3%). Alcohol intake was not related to fracture presence following MFT ($p > 0.05$).

Of the patients involved into our study, 328 (36%) were hospitalized. Of the patients with a fracture, 223 (47.8%) were hospitalized and 224 (52.2%) were discharged from ED. Of the patients without a fracture, 105 (21.9%) were hospitalized and 338 (76.3%) were discharged from ED. Presence of a fracture was significantly related with hospitalization ($p < 0.05$).

Table 3. Relationship between head region and spinal trauma and fracture in MFT

	Total n(%)	Fracture		*p*
		+ (n:467) n(%)	- (n:443) n(%)	
Head Trauma *	112 (12,3)	76 (16,3)	36 (8,1)	<0,001
Subarachnoid Hemorrhage	48 (5,3)	32 (6,9)	16 (3,6)	0,029
Contusio Cerebri	27 (3)	18 (3,9)	9 (2)	0,105
Subdural Hemorrhage	22 (2,4)	14 (3)	8 (1,8)	0,242
Epidural Hemorrhage	20 (2,2)	13 (2,8)	7 (1,6)	0,216
Pneumocephaly	18 (2)	12 (2,6)	6 (1,4)	0,188
Calvarial Hematoma	15 (1,6)	4 (0,9)	11 (2,5)	0,054
Diffuse Axonal Injury	7 (0,8)	5 (1,1)	2 (0,5)	0,452
Spinal Trauma **	30(3,3)	16 (3,4)	14 (3,2)	0,822
Cervical	18 (2)	11 (2,4)	7 (1,6)	0,401
Thoracal	12(1,3)	5 (1,1)	7 (1,6)	0,501
Lomber	3 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,5)	0,615

* Patients with one or more intracranial pathological findings

** Patients with traumatic findings in one or more vertebrae

Table 4. Relationship between intra-thoracic and abdominopelvic trauma and fracture in MFT

	Total n(%)	Fraktür		*p*
		+ (n:467) n (%)	- (n:443) n (%)	
Thorax Trauma***	59 (6,5)	35 (7,5)	24 (5,4)	0,203
Costa Fracture	32 (3,5)	22 (4,7)	10 (2,3)	0,055
Lung Contusion	30 (3,3)	16 (3,4)	14 (3,2)	0,822
Pneumothorax/Hemothorax	12 (1,3)	5 (1,1)	7 (1,6)	0,501
Abdominal Trauma	39 (4,3)	24 (5,1)	15 (3,4)	0,192
Pelvis Fracture	26 (2,9)	14 (3)	12 (2,7)	0,794
Splenic Injury	8 (0,9)	5 (1,1)	3 (0,7)	0,726
Liver Injury	4 (0,4)	3 (0,6)	1 (0,2)	0,625
Bowel Perforation	3 (0,3)	2 (0,4)	1 (0,2)	>0,999
Pelvic hematoma	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	>0,999
Retroperitoneal Hematoma	2 (0,2)	0 (0)	2 (0,5)	0,237

*** Patients with one or more types of intra-thoracic injuries

Table 5. Relationship between extremity injuries and fracture in MFT

	Total n(%)	Fracture		*p*
		+ (n:467) n (%)	- (n:443) n (%)	
Upper Extremity	64 (7)	41 (8,8)	23 (5,2)	0,054
Lower Extremity	47 (5,2)	29 (6,2)	18 (4,1)	0,144

In our study, of the patients, 107 (32.6%) were hospitalized in plastic surgery, 77 (23.5%) were hospitalized in neurosurgery, 49 (14.9%) were hospitalized in orthopedics, 37 (11.3%) was hospitalized in intensive care unit, 31 (9.5%) were hospitalized in otology, 13 (4%) were hospitalized in thorax surgery, 7 (2.1%) were hospitalized in general surgery, 4 (1.2%) was hospitalized in ear-nose-throat, 2 (0.6%) were hospitalized in neurology and 1 (0.3%) was hospitalized in burn unit wards. While patients with a fracture were significantly hospitalized in plastic surgery and neurosurgery wards, patients without a fracture were significantly hospitalized in neurosurgery, orthopedics, otology and intensive care unit ($p < 0.05$).

In-hospital mortality was determined to be 1.6% (15 patients). Among patients with a fracture, mortality rate was 2.4% (11 patients). At the other hand, 4 of the patients without a fracture have died (0.9%). Any relationship could not be obtained between fracture presence and mortality ($p > 0.05$).

Discussion

Face is the most important region in human body from esthetic aspect. So, diagnosis and treatment of facial fracture are important for social and psychological reasons (7). Commonly, MFT is a field of plastic surgeons and consists of a significant portion of traumas. Etiology is commonly motor vehicle accidents, falls from height, assaults, occupational and sports injuries and varies according to age, gender, region and social status (8).

In the literature, there are numerous studies investigating patients with facial fractures. In majority of these studies, fracture types have been compared. In our study, an additional analysis of patients with and without a fracture has been performed. In the literature, majority of the patients with MFT is in the young age group (9-16). However in our study, mean age was 41.1 ± 18.0 years and age was not related to fracture presence. Fracture presence may be related to severity of the trauma rather than age. Geriatric patients tend to fall frequently and have fractures due to co-morbidities such as osteoporosis leading to bone fragility. On the other hand, young individuals take part in social life more often may expose to assaults and motor vehicle accidents frequently.

In a study, it was reported that male patients expose to MFT ninefold more than females (10). In our study, accordingly, 74.5% of the patients with fracture were males. This result was in concordance with the literature (8, 11-16). Male patients frequently participate in hard works and drive vehicles. Thus, they expose to traffic accidents, occupational injuries, assaults and fire-arm/stab injuries. Also, male individuals tend to use fists and hard objects in fights and expose to MFT and facial fractures more often.

Etiology of MFT vary from region to region. Motor vehicle accidents are the major reason for MFT in under-developed and developing countries, assaults are the main reason in developed countries (1). Insufficient traffic understructure and disobey to traffic rules in under-developed countries may be the reason for this result (17,18). Nevertheless, the traffic accident is the most common reason for MFTs followed by assaults (19,20). There are also reports in the literature revealing that assault is the major cause of fracture due to MFTs (21,22).

In our study, the most common reason for MFTs was assaults followed by motor vehicle accidents and falls. Motor vehicle accidents and assaults are well-described in the literature as the leading causes of MFTs (8,11-15,22,23). Numerous factors such as car security systems, socio-cultural status of the community, traffic road conditions and violence frequency in the community affect the reasons for MFTs. Seat belt use among drivers and helmet use among motorcyclists may also prevent MFTs.

It is known that mandible fractures most commonly occur in condyle followed by corpus and angulus (10,12,24). When maxilla fracture is classified, the most common type is Le Fort III (75%), followed by Le Fort II (17.4) and Le Fort I (8.3%) (12). In a study from Turkey, 37 patients with MFT were divided into two groups as isolated and combined MFTs. In the isolated group, the most common fracture sites were mandible (81.09%), maxilla (8.11%), zygoma (2.7%). In the combined group, the most common fracture sites were maxilla and mandible (5.4%) and zygoma and maxilla (2.7%) (13). In another study with 232 patients, it was

reported that isolated fracture was determined in 78.5% of the patients. In 21.5%, combined fractures were determined. Mandible was the most common fractured region followed by maxilla, zygoma, orbita and naso-orbito-ethmoid regions (8). Yıldırım et al . retrospectively analysed the CT results of patients with MFT. Of 420 patients, 42.8% had a fracture on orbita or maxillofacial structures (25). In another study, 43% of the 121 patients with MFT had mandible fracture and 30% had zygoma fracture. Of those with maxilla fracture, 43% had Le Fort I, 28% had Le Fort II and 16% had Lefort III fractures (15). In our study, fractures were generally observed in maxilla (corpus) (31.4%), followed by nasal (23.8%), orbital (23.8%), zygoma (arcus) (15.8%), and mandible (14.5%). In 6.6% of the patients, blow-out fracture was observed. In 4.2%, Le Fort (type III most commonly) and in 0.3%, blow-in fracture was determined. Since the most common reason for MFT in our study was assaults, frontal punches and strikes may cause maxilla fractures. Relatively rigid structure of mandible may prevent it from fractures when compared to maxillar structures. The reason for the higher prevalence of Le Fort type III fractures may be admittance of complicated trauma patients to our hospital which serves as a trauma center of the region.

It was previously reported in the US and Puerto Rico that MFTs commonly accompany with cervical vertebrae fractures (4.9%-8%), and head traumas (28.7%-79.9%) (26). In females, orthopedic traumas were commonly found to accompany MFTs (23.2%), followed by head and spinal traumas (27). Isik et al. determined that in 15.4% of the patients with MFTs, head trauma was also determined. Of these patients, 6% had a skull fracture, 5% had a contusion and 3.6% had an intracerebral hemorrhage (16).

In a study investigating demographical characteristics of 636 patients, accompanying injuries were determined as abdominal trauma in 6.2%, thorax trauma in 10.3% and extremity trauma in 6.5% (28). In another study, of 246 patients with MFTs, 15.3% had head trauma, 12.1% had extremity trauma, 6.8% had thorax trauma, 2% had abdominal trauma (1). In our study, the most common concomitant injury with MFTs was found to be head trauma, followed by extremity trauma. The most common intracranial injury was SAH, the most common intrathoracic injury was pneumo/hemothorax and the most common intraabdominal injury was pelvic fractures. However, any statistically significant correlation could not be obtained between MFT and other system injuries. Since assaults are the most common reason for MFTs in our study, it is not surprising that the most common concomitant injury is head trauma due to proximity of these structures to each other.

In a study from Turkey, it was reported that alcohol intake was determined in 3.1% of the patients admitted to ER due to trauma. It was also reported that alcohol intake was related to severe injuries following trauma (29). However, in our study, we could not determine any relationship between alcohol intake and maxillofacial fracture presence. Since alcohol intake is known to be a risk factor for interpersonal violence and motor vehicle accidents, further investigations with definite diagnosis of alcohol or drug intake may be necessary in this field.

In a study, it was reported that while 40.2% of the patients with MFT were managed in ED, 28.5% was hospitalized in plastic surgery ward, 10.2% was hospitalized in neurosurgery ward and 8.5% was hospitalized in ear-nose-throat ward. In the study, 5.7% of the patients were reported to be transferred to an advanced center, 97.8% was discharged with recovery and 2.2% have lost their lives (1).

In a multi-center study in the US, mortality rate due to severe MFT was reported to be 7% (30). In another study by Gerbino et al ., 222 patients with MFT over 60 years were investigated and mortality rate was found to be 0.5% (31).

In our study, compatible with the literature, the most common ward the patients with MFT were transferred was plastic surgery, followed by neurosurgery. Management of MFTs is mainly provided by plastic surgery. As the most common concomitant injury is head trauma, patients are also managed by neyrosurgery. Since intracranial injuries have a higher mortality rate than MFTs, our suggestion is a close neurosurgeon follow-up.

The mortality rate of patients with MFT was found to be 1.6% in our study. Other system injuries do not only make management of these patients more difficult, but also contributes to high mortality rates. In management of patients with MFT, accompanying injuries must be kept in mind. Major oral cavity bleedings and delayed intubation decision may also result in death. Early interventions and consultations may reduce mortality rate in patients with MFT. Even though we could not determine any relationship between mortality and fracture presence, fracture presence should be considered as an indicator of trauma severity.

Conclusion

In conclusion, MFT is a life-threatening condition both by its own nature and possible accompanying injuries. Timely diagnosis of MFTs and other system injuries and appropriate interventions may be useful in reducing morbidity and mortality following MFTs.

References:

1. Gönüllü H, Karadaş S, Işık D, Koçak ÖF, Tekin H. Bir acil servise başvuran maksillofasiyal travma olgulari: retrospektif bir çalişma. Türk plastik, rekonstrüktif ve estetik cerrahi dergisi (turk j plast surg). 2012;19(3):121-4.

2. Gassner R, Tuli T, Hächl O, Rudisch A, Ulmer H. Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9543 cases with 21067 injuries. Journal of cranio-maxillofacial surgery. 2003;31(1):51-61.

3. Yüksel A, Uslu S. Maxillofacial Traumas. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2006; 2(28): 59-67.

4. Borah GL, Rankin MK. Appearance is a function of the face. Plast Reconstr Surg 2010; 125:873.

5. Toprak U, Gökaslan ÇÖ. Maksillofasiyal, Paranazal ve Orbital Travma (Fasiyal Travmalar). 2016;4:229-48.

6. Mehta N, Butala P, Bernstein MP. The imaging of maxillofacial trauma and its pertinence to surgical intervention. Radiologic Clinics of North America. 2012;50(1):43-57.

7. Keleş B, Öztürk K, Arbağ H, Ülkü ÇH, Gezgin B. Maksillofasiyal travmalı hastalarda tedavi seçenekleri ve karşılaşılan sorunlar. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2006;12(3):218-22.

8. Şakrak T, Köse A, Karabağlı Y, Elmas İ, Tekgöz A, Çetin C. 232 Maksiİllofasyal travmali hastanin gerİye dönük analİzİ ve klİnİğİmİzde uygulanan tedavi protokolleri. Turk Plast Surg 2010;18(2);65-9.

9. Van den Bergh B, Karagozoglu KH, Heymans MW, Forouzanfar T. Aetiology and incidence of maxillofacial trauma in Amsterdam: a retrospective analysis of 579 patients. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2012;40(6):e165-e9.

10. Mijiti A, Ling W, Tuerdi M, Maimaiti A, Tuerxun J, Tao YZ, et al. Epidemiological analysis of maxillofacial fractures treated at a university hospital, Xinjiang, China: a 5-year retrospective study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2014;42(3):227-33.

11. Cabalag MS, Wasiak J, Andrew NE, Tang J, Kirby JC, Morgan DJ. Epidemiology and management of maxillofacial fractures in an Australian trauma centre. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2014;67(2):183-9.

12. İrkören S, Sivrioğlu NŞ, Bulut B, Sonel AM, Ceylan E. Üç yıl içinde opere denilen 63 mandibula fraktürü olgusunun retrospektif analizi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;12(3):1-4.

13. Ortakoğlu K, Saraçgil S, Üner E, Şener C. 37 Hastada oluşan 63 maksillofasiyal fraktürde retrospektİf bİr çalişma. Cumhuriyet Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 2001;4(2):106-9.

14. Güven O, Behçet E, Akif Ö. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Görülen Çene Kırıkları Üzerine Klinik Bir Araştırma. Acta Odontologica Turcica. 1985;2(2):65.

15. Demir Z, Öktem F, Velidedeoğlu H, Çelebioğlu S. Maksillofasiyal kiriği olan 121 olgunun değerlendirilmesi ve literatürle karşilaştirilmasi. KBB-Forum 2008;7(3):85-90.

16. Işik D, Gönüllü H, Karadaş S, Koçak ÖF, Keskin S, Garca MF, et al. Presence of accompanying head injury in patients with maxillofacial trauma. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2012;18(3):200-6.

17. Bataineh AB. Etiology and incidence of maxillofacial fractures in the north of Jordan. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 1998;86(1):31-5.

18. Adi M, Ogden G, Chisholm D. An analysis of mandibular fractures in Dundee, Scotland (1977 to 1985). British journal of oral and maxillofacial surgery. 1990;28(3):194-9.

19. Haug RH, Prather J, Indresano AT. An epidemiologic survey of facial fractures and concomitant injuries. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1990;48(9):926-32.

20. Sofferman RA, Danielson PA, Quatela V, Reed RR. Retrospective Analysis of Surgically Treated Le Fort Fractures: Is Suspension Necessary? Archives of Otolaryngology. 1983;109(7):446-8.

21. Rix L, Stevenson A, Punnia-Moorthy A. An analysis of 80 cases of mandibular fractures treated with miniplate osteosynthesis. International journal of oral and maxillofacial surgery. 1991;20(6):337-41.

22. Sojat AJ, Meisami T, Sàndor GK, Clokie CM. Epidemiology of Mandibular Fractures Treated at the Toronto General Hospital: A Review of 246 Cases. Journal-Canadian Dental Association. 2001;67(11):640-5.

23. Zargar M, Khaji A, Karbakhsh M, Zarei M. Epidemiology study of facial injuries during a 13 month of trauma registry in Tehran. Indian journal of medical sciences. 2004;58(3):109.

24. Arslan ED, Solakoglu AG, Komut E, Kavalci C, Yilmaz F, Karakilic E, et al. Assessment of maxillofacial trauma in emergency department. World Journal of Emergency Surgery. 2014;9(1):13.

25. Yıldırım N, Sayın B, Durakoğlugil T, Soydinç P, Dede D. Maksillofasiyal Travmalarda İntraorbital Yabancı Cisimler. Turkish Journal of Emergency Medicine. 2010;10(2):071-6.

26. Mulligan RP, Mahabir RC. The prevalence of cervical spine injury, head injury, or both with isolated and multiple craniomaxillofacial fractures. Plastic and reconstructive surgery. 2010;126(5):1647-51.

27. Roccia F, Bianchi F, Zavattero E, Tanteri G, Ramieri G. Characteristics of maxillofacial trauma in females: a retrospective analysis of 367 patients. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2010;38(4):314-9.

28. Akoğlu H, Denizbaşı A, Ünlüer E, Güneysel Ö, Onur Ö. Marmara üniversİtesİ hastanesi acil servisine başvuran travma hastalarinin demografik özellikleri. Marmara Medical Journal. 2005;18(3):113-22.

29. Ceylan S, Açikel CH, Dündaröz R, Yaşar M, Güleç M, Özişik T. Bir Eğitim Hastanesi Acil ServisineTravma Nedeniyle Başvuran Hastaların Sıklığının Ve Travma Özelliklerinin Saptanması. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2002;22(2):156-61.

30. Cogbill TH, Cothren CC, Ahearn MK, Cullinane DC, Kaups KL, Scalea TM, et al. Management of maxillofacial injuries with severe oronasal hemorrhage: a multicenter perspective. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2008;65(5):994-9.

31. Gerbino G, Roccia F, De Gioanni PP, Berrone S. Maxillofacial trauma in the elderly. Journal of oral and maxillofacial surgery. 1999;57(7):777-82.

Presentation ID / Sunum No= 74

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0332-2895

Çocukluk Çağı, Ası Şeklinde İntihar Olgularının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi

Dr. Erkut Ragıp Bulut[1]

[1]*Sakarya Adli Tıp Şube Müdürlüğü*

Özet

Hemen hemen tamama yakın bir biçimde ası yönteminin kullanıldığı çocuk intiharlarında, intiharın sosyo-demografik analizi ve adli tıp açısından incelenmesi ile sosyo-kültürel özgünlüğü olan intihar konusuna katkı sağlamanın amaçlandığı çalışmamızda; Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'ne otopsi yapılmak üzere gönderilen ve intihar orijinli olduğu bildirilen ası olgularından elde edilen veriler sosyo-demografik özellikleri, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, alkol-madde kullanımı, psikososyal stres etmenleri, fiziksel ve psikiyatrik rahatsızlık öyküsü, intihar girişimi hikayesi, intihar yeri, intihar zamanı, asıda kullanılan materyal, intihar notu ve otopsi bulguları açısından incelenmiş ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda yer alan çocukluk çağı asılarında en fazla olgu 16-18 yaş grubunda saptanmış olup, çocuğun evi ve evin eklentileri gibi yaşam mekanları en fazla saptanan olay yerleri olarak belirlenmiştir. İntihar dönemi değerlendirildiğinde okul dönemi başlangıcı ve kış aylarında olgu sayısının diğer dönemlere göre daha fazladır. Çocuğun anne ve babasının ayrı olması, psikiyatrik antesedan varlığı, önceden intihar girişiminin olması ve intihar notu bırakmanın intihar orjini açısından dikkat edilmesi gereken bulgular olduğu belirlenmiştir. Çocukların da daha çok tam ve tipik ası şeklini tercih ettikleri, %75 oranında hyoid kemik kırığı görülmediği, yaş küçüldükçe anlamlı biçimde hyoid kemik kırığı görülme sıklığının da azaldığı, %94,2 oranında tiroid kıkırdak kırığı görülmediği, bu bulgunun yaş küçülmesiyle bir korelasyonunun olmadığı, %97,1 oranında boyun omur kırığı görülmediği, %72,1 oranında telemin tiroid kıkırdağı üzerinde olduğu, erkeklerde anlamlı şekilde hiperemik hattın bulunduğu saptanmıştır. Veriler literatür bilgileriyle karşılaştırılıp psikolojik otopsi ve otopsi süreçleri için önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ası, İntihar, Çocukluk Dönemi, Otopsi.

The Analysis of Suicidal Attempts by Hanging in Children

Abstract

Our main purpose in this study related with childhood suicidal cases in which mostly hanging is almost the single way is to make an improvement on the basis of suicidal attemps in which sociodemographic analysis and sociocultural specificities are important as far as forensic medicine is concerned.We made a statistical analysis by using knowladge gained from the cases brought to the department of morgue in the Council of Forensic Medicine. These cases were grouped as suicidal in origin due to hanging used as a way of committing

a suicide and we collected the date related with demographic, age and sex properties, educationel level, alcohol or drug abuse, psychosocial stress elements, history of physical and psychiatric disorders history of suicidal attempts, the place and the time of suicidal attempts, the materials used in hanging, the notes left before suicidal attempts and the autopsy findings.We find out that the highest rate of childhood hanging cases is between ages 16-18 and the house and related surroundings are most common places in which suicidal attempts took place. Suicidal attempts are found to be more common during winter time and at the begining of school time. The separation of parents, presence of anteceeding psychiatric problems, school failure, problems in friendship, presence of a known somatic disease, history of suicidal attempts drug and alchohol abuse, leaving a rote of suicidal attempt have to be considered for the origin of suicidal attempts. The complete and typical hanging is preferred by children in %75 cases there is no fracture of hyoid bone and the frequency of hyoid bone fracture is mainly decreased as the age gets smaller. On the other hand in %94.2 cases the thyroid cartilage remains stable and this is not related with small ages. The servical vertebrae are intact in %97.1 cases. The hanging marks are seen above thyroid cartilage in %72.1 cases and it is mostly hyperemic in males. The datas are compared with the literature findings and suggestions are made for psychologic and medical autopsies

Keywords: Hanging, Suicide, Childhood, Autopsy

Giriş

İntihar, toplumdan topluma ve kültürden kültüre, gerek görülme sıklığı ve şekli, gerekse bu olgunun toplumda oluşturduğu tepki ve yargı açısından büyük değişkenlikler gösteren çok bileşenli, çok değişkenli bir niteliğe sahiptir (1,2,3).

İntihara girişimin, sonuçlanmış intiharlardan 8-10 misli fazla olduğu tahmin edilmektedir (4). İntihar girişiminde bulunanlar çevreye daha açık, kendilerine ulaşılabilen kurtuluş olanaklarına izin veren, değişik seçenekler arasında dalgalanan, çevreye tümden kapalı olmayan kişiler olup tamamlanmış intihar tanısı konmuş olanlar ise çevreye kapalı, ulaşılması çok güç ölüm ve kalım seçenekleri arasında sıkışıp kalmış, içinde bulundukları zor durumu değiştiremeyeceklerini düşünen, sorunlarına tek çözümün ölüm olduğuna inanmış kişilerdir (5, 6). Bu kişilerin bir çok toplumda olduğu gibi toplumumuzda da kullandığı intihar yöntemlerinden biri asıdır (7).

Asıların %95'den fazlasının intihar orijinli olduğu bildirilmektedir (8). Bu duruma özellikle intihar etmeyi düşünen kişinin bu şekilde amacını kolayca gerçekleştirebilmesi ve sonucunun kesin olarak bilinmesi de neden olmaktadır. Kişinin vücudunda ip izi dışında travmatik lezyon bulunmaması intihar olasılığını güçlendirse de bunun istisnaları vardır (8). İntihara karşı ağır dinsel ve töresel değer yargıları taşıyan toplumlarda yeterli veri toplamak çok güç, belki de olanaksızdır (7, 9, 10). Ülkemizde intiharla ilgili araştırmalar oldukça sınırlıdır. İntihar istatistiklerini Devlet İstatistik Enstitüsü yayınlamakta ise de bu yayınlardaki veriler hastane ve polis kayıtlarından elde edilmektedir. Toplumda intiharı gizleme, resmi kayıtlara geçirmeme eğilimi çok yaygın olduğundan hastane ve polis kayıtlarının güvenilirliği çok düşüktür (4,10). Çocukluk çağı intiharları günümüzün büyüyen problemlerindendir. Çocukluk çağında intiharların görülmesi her geçen gün artmakta ve bununla ilgili çalışmalar yaygınlaşmaktadır. 15 yaş altı çocuklarda diğer çocuklara oranla intiharlar daha az görülmektedir. Bu sebeple çocukluk çağı intiharları araştırılmamış bir konudur. Son yıllarda 10-14 yaş grubu çocuk intiharları artmıştır. İntihar adolesan çağında görülen ölüm sebepleri içinde üçüncü sırayı almaktadır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'nün tanımına göre çocukluk çağı intiharları; "15 yaşından küçük çocukların kendi kendilerini yaralayarak ya da zarar vererek öldürmeleridir" Çoğu çocukluk çağı intiharı ailelerin duyduğu utanç yüzünden bilinmemektedir. Çocuklarda kognitif matürasyonlarının tam olmamasının ölümcül intihar girişimini planlamayı ve gerçekleştirmeyi önlediği düşünülmektedir. Bu çalışmada, çocuklarda hemen hemen tamamına yakın bir biçimde kullanılan ası yöntemi, intiharın sosyo-demografik analizi ve adli tıp açısından incelenmesi ile sosyo-kültürel özgünlüğü olan intihar konusuna katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'ne 1998-2002 yılları arasında gönderilen ve intihar ettiği bildirilen 18 yaş altı ası olgularından elde edilen bilgiler incelenerek; Ölenin sosyo-demografik özellikleri, yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, alkol-madde kullanımının olup olmadığı, psikososyal stres etmenleri ve özgeçmişinde fiziksel ve psikiyatrik rahatsızlığı olup olmadığı, daha önce intihar girişimi olup olmadığı, intihar yeri, intihar zamanı, asıda kullanılan materyal, cesedin harici lezyonları ve otopsi bulguları, intihar notu ile ilgili veriler kaydedilmiş ve bunlar istatistiksel olarak SPSS 11.0 versiyonunda değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda incelenen 1998-2002 yılları arasındaki toplam 14647 otopsi olgusundan ası yoluyla intihar eden 104 çocuğun yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde 8,9,12 yaşlarında %3.8'er, 11 yaşında %4.8, 13 yaşında %1, 14 yaşında %6.7, 15 yaşında %7.7, 16 yaşında %12.5, 17 yaşında %22.1 ve 18 yaşında %33.7 intihar olgusuna rastlanmıştır (Tablo 1). Olguların aylara göre dağılımı incelendiğinde 104 olgunun dağılımı şöyledir. 1. ve 9.aylarda %14.4'er, 2.ayda %12.5, 3.ve 6. aylarda %10.6, 4. ve 5.aylarda %11.5, 7. ve 11.aylarda %1.9, 8.ayda %2.9,10 ve 12.aylarda %3.8. Olgularımızda tam ası tipi %68.3, yarım ası tipi %14.4 oranında görülmektedir. Olguların ası tiplerinin düğümüne göre incelemesi yapıldığında %65.4 oranında tipik, %34.6 oranında atipik olguya rastlanmıştır. Olgular hyoid kemik (HK) kırığının olup olmamasına göre incelendiğinde 104 vakanın 26'sında kırık saptanmış, 78'inde ise kırık görülmemiştir. Olguların tiroid kartilaj (TK) kırığı olup olmamasına göre incelenmesinde 104 vakanın 98'inde kırık saptanmamış, 6 olguda kırık görülmüştür. Olgularda telem altındaki cilt altı ekimozları incelendiğinde tüm vakalarda ekimoz saptandığı görülmektedir. Olguların hiperemik hattın varlığı açısından değerlendirilmesinde; %71.2 oranında hiperemik hat görülmüş olup %20.2 oranında bu bulguya rastlanmamıştır. Olguların %15.4'ünün intihar etmeden önce intihar notu bıraktıkları görülmektedir. Olguların %6.7'sinde evvelden bilinen somatik bir hastalıklarının olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda olguların psikiyatrik geçmişleri araştırılmış olup %8.7'sinde psikiyatrik bazı problemlerinin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki olguların önceden intihar girişimlerinin olup olmadığı araştırıldığında %7.7'sinin önceden en az bir kez intihar girişiminde bulunduğu görülmüştür. Yaş gruplarıyla hyoid kemik kırığının korelasyonuna bakıldığında 8-15 yaş grubundaki 33 vakanın %9.1'inin hyoid kemiğinin kırık, %90.9'unun ise kırık olmadığı, 16-17 yaş grubundaki toplam 36 vakanın %30.6'sının hyoid kemiğinin kırık, %69.4'ünün ise kırık olmadığı ve 18 yaşındaki 35 vakanın %34.3'ünde hyoid kemiğinin kırık, %65.7 sinde ise kırık olmadığı anlaşılmaktadır ($p=0.036$; $p<0.05$ olduğundan anlamlı). Yaş gruplarıyla tiroid kartilaj kırığının korelasyonu araştırıldığında 8-15 yaş grubundaki 33 vakanın %12.1'inin tiroid kartilajı kırık, %87.9'unun ise kırık olmadığı, 16-17 yaş grubundaki hiçbir vakada kırığa rastlanmadığı, 18 yaşındaki 35 vakanın %5.7'sinde kırık görüldüğü ve %94.3'ünde kırık olmadığı anlaşılmaktadır. Anlamlı bir sonucun bulunduğu çalışmanın bu son bölümünde olguların psikiyatrik geçmişleri ile intihar etmeden önce bir intihar notu bırakıp bırakmadıkları arasındaki korelasyon araştırılmış olup, psikiyatrik geçmişi olan 8 kişinin %62.5'inin intihar notu bıraktığı, %37.5'inin ise not bırakmadığı, psikiyatrik geçmişi olmayan 44 kişinin ise %95.5'inin intihar notu bırakmadığı, %4.5'inin ise intihar notu bıraktığı görülmüştür ($p=0.00$; yüksek derecede anlamlı).

Tablo 1. Olguların yaşlara göre dağılımı

Yaş	**Görülme sıklığı**	
	N	%
8	4	3,8
9	4	3,8
11	5	4,8
12	4	3,8
13	1	1,0
14	7	6,7
15	8	7,7
16	13	12,5
17	23	22,1
18	35	33,7
Toplam	104	100,0

Tartışma

Hemen hemen tamama yakın bir biçimde ası yönteminin kullanıldığı çocuk intiharlarında, intiharın sosyo-demografik analizi ve adli tıp açısından incelenmesi ile sosyo-kültürel özgünlüğü olan intihar konusuna katkı

sağlamanın amaçlandığı çalışmamızda 1998-2002 yılları arasında toplam 14647 otopsi olgusu araştırılmış ve ası yoluyla intihar eden 104 çocuğa rastlanmıştır.Bunların yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde; 8, 9, 12 yaşlarında %3.8'er, 11 yaşında %4.8, 13 yaşında %1, 14 yaşında %6.7, 15 yaşında %7.7, 16 yaşında %12.5, 17 yaşında %22.1 ve 18 yaşında %33.7 oranında intihar olgusu saptanmıştır .

İntihar, 10 yaşın altında çok nadir görülür (11). İntihar 12 yaşından sonra daha yaygındır (12). Amerika'da 1986 yılında 10 yaşın altında 5 tane intihar vakası görülmüştür (13) Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da 12 yaş altı çocukların intihar oranlarının diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu yaşlardaki çocukların ası yöntemini bilmemeleri veya yaşları yüzünden beceremmemelerinin söz konusu olduğu varsayılabilir. Amerikanın Kentucky eyaletinde 1993-2002 yılları arasında bir çalışma yapılmış ve 11-17 yaş arası intihar edenlerin %22,2'sinin asıyı tercih ettiği, 18-24 aralığında ise %18.7 oranında ası görüldüğü saptanmıştır (14). Güney Afrikada yapılan çalışmada 1993-2000 arası intihar olguları yaş açısından değerlendirilmiş, olguların %51'inin 16-30 yaş aralığında, %13'ünün 15 yaşın altında, %26'sınınsa erişkin olduğu saptanmıştır (15). İntihar sıklığı normal populasyonda yaşla artmasına rağmen psikiyatrik olgularda bu korelasyon yoktur (16).

Olguların aylara göre dağılımı incelendiğinde; 1. ve 9. aylarda %14.4'er, 2. ayda %12.5, 3. ve 6. aylarda %10.6, 4. ve 5. aylarda %11.5'er, 7. ve 11.aylarda %1.9'ar, 8.ayda %2.9, 10 ve 12.aylarda %3.8'er oranlarıyla karşılaşmaktayız. Çocuklarda Nisan, Mayıs, Ekim ve Kasım aylarında intiharlar daha sık görülmektedir (17). Türkiye'de intihar olaylarının ergenlerde Mayıs ayında pik yaptığı bildirilmiştir (18). Ankara'da intiharlar yaz aylarında %32, ilk baharda %28, kışın %12, sonbaharda %12 oranında görülmektedir (19). Amerika'da yapılan bir araştırmada genel intiharlar incelenmiş ve Eylül ayında 11-17 yaş aralığı %13 ile pik yapmıştır. Bu bilgiler çalışmamızın bulgularıyla uyumludur. Eylül ayındaki pikin okul döneminin açılmasıyla ilgili olduğu, Ocak ve Şubat aylarındaki pikin ise kış mevsiminin depresifliği ve yeni yıl beklentilerinin umutsuzluğu ile açıklanabileceği düşünülebilir.

Sonuç

Olguların psikiyatrik öz ve soygeçmişleri, intihar notu bulunup bulunmaması, hastane ve hekim kayıtları, çocuğun anne ve babasının ayrı olup olmaması, psikiyatrik antesedan varlığı, intihar yerinin ev ve eklentileri gibi çocuğun çoğunlukla yaşadığı yer olup olmaması, önceden bilinen somatik bir hastalığının mevcudiyeti, önceden bir intihar girişiminin varlığı, alkol veya uyuşturucu kullanma anamnezi olması, intihar notu bırakması gibi bulguların incelenmesi ile olaya daha sağlıklı ve doğru bir yaklaşım sağlanabilir. Bu özelliklere bakarak koruyucu hekimlik açısından sosyal ve tıbbi önlemlerin alınması çalışmaları yapılmalıdır.

Ası ile intihar öyküsü olan çocukların otopsilerinde uygulanan klasik otopsi prosedürlerinin yanında çalışmadan elde edilen bulgulara göre; çocukların da daha çok tam ve tipik ası yöntemini kullandıkları, % 75 oranında hyoid kemik kırığı görülmediği, yaş küçüldükçe anlamlı biçimde hyoid kemik kırığı görülme sıklığının da azaldığı, % 94,2 oranında tiroid kartilaj kırığı görülmediği, bu bulgunun yaş küçülmesiyle bir korelasyonunun olmadığı, % 97,1 oranında boyun omur kırığı görülmediği, % 72,1 oranında telemin tiroid kıkırdak üzerinde olduğu ve erkeklerde anlamlı şekilde hiperemik hattın bulunduğu bilgileriyle otopsi uygulamasına yaklaşım göstermek daha uygun olacaktır.

Kaynaklar:

1. Ekici G, Psikiyatrik hastalığı olan ölümle sonuçlanmış olgularda sosyodemografik özellikler, Uzmanlık tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, 1999, S: 5.
2. Kaya N., Yatan psikiyatrik hastalarda intihar girişiminin sosyo-demografik faktörler ve psikiyatrik tanılarla ilişkisi. Uzmanlık tezi, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, 1993, syf.:5.
3. Oral G.Adli Psikiyatri, İntihar,syf.:1525-1538., Cilt III Soysal, Çakalır
4. B.Tüzün, O.Polat, S.Vatansever, I.Elmas.,Questioning the psycho-socio-cultural factors that contribute to the cases of suicide attempts:an investigation, Forensic Science International 113 (2000) 297-301.
5. Polat O, Adli Tıp, Der Yayınları, İntihar.247-254.
6. Aykaç M. İntiharlar, Tıp Takültesi Mecm 40 :856-867 (1977).
7. Dülger E.H., Yemişçigil A., İntihar sonucu ölüm olgularının retrospektif incelenmesi, Adli Tıp Derg., 7, 115-118 (1991).
8. Koç S.,Özaslan A.,Genel olarak asfiksiler, Ası, Boğma, Tıkama-Tıkanma, Kimyasal Asfiksiler, İst.Üni.Cer. Tıp Fak.,Adli Tıp, Cilt I, s:413.

9. Öztürk O.M., İntihar sorunu, Ruh sağlığı ve bozuklukları Yenilenmiş 8. basım, Ankara, 2001.
10. Sır A., İntihar epidemioloji, 9.Anadolu Psikiyatri Günleri, S:311-314, 13-17 Haziran 2000 Edirne.
11. Geo Stone. Suicide and attempted suicide. Carrol&Craff Publishers, 2003.
12. Polat O, Dokgöz H, Saka E. Çocukluk Çağı İntihar ve İntihar Girişimleri. Çocuk Forumu 2003; 6(1): 47-59.
13. Runyan CW, Gerken EA. Epidemiology and prevention of adolescent injury. A review and research agenda. JAMA. 1989 Oct 27;262(16):2273-9
14. Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC 3rd. Adolescent and young adult suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky Medical Examiner cases. J Forensic Sci. 2006 Jul;51(4):874-9
15. Meel BL. A study on the incidence of suicide by hanging in the sub-region of Transkei, South Africa. J Clin Forensic Med. 2003 Sep;10(3):153-7
16. Cabarkapa M, Panic M. Suicide in the military environment. Vojnosanit Pregl. 2004 Mar-Apr;61(2):199-203
17. Dervic K, Friedrich E, Oquendo MA, Voracek M, Friedrich MH, Sonneck G. Suicide in Austrian children and young adolescents aged 14 and younger. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006 Oct;15(7):427-34.
18. Toros F, Gamsiz Bilgin N, Şaşmaz T, Buğdaycı R, Camdeviren H. "Suicide attempts and risk factors among children and adolescent", Yonsei Medical Journal. 2004 Jun 30;45(3):367-74.
19. İnanıcı MA, Polat O, Aksoy E, Sözen Ş, Yurtman T, Asıya bağlı ölümler (50 olguluk retrospektif bir çalışma), Adli Tıp Dergisi 1995;11:31 -37.

Presentation ID / Sunum No= 86

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8894-015X

Paranazal Sinüs Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlarının Tanısında Bilgisayarlı Tomografinin Yeri

Asst. Prof. Dr. Hüseyin Çetin[1]

[1]*Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji*

Özet

Paranazal sinüs (PNS) patolojileri etiyolojileri değişik olsa da benzer klinik bulgular verirler. Erken dönemde kronik sinüzitte görülen nazal tıkanıklık ve akıntı semptomları izlenmekte olup, bu semptomlar, PNS neoplazmlarında veya enfeksiyonlarında da gözlenebilmektedir. PNS patolojilerini görüntülemek amacıyla direkt grafi, konvansiyonel tomografi, bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi, anjiografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Rutin taramada direkt grafi halen kullanılmaktadır. Konvansiyonel tomografi yerini BT'ye bırakmıştır. Anjiografinin jüvenil anjiofibrom olguları haricinde PNS patolojilerinde tanıya katkısı çok azdır. MRG'nin daha pahalı bir yöntem olması, kullanımının yaygın olmaması, kemik ile ilgili patolojilerin değerlendirilmesinde henüz yetersiz kalması, yöntemin kullanılabilirliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Günümüzde BT maliyetinin çok yüksek olmaması, PNS'leri ve komşu yapıları özellikle koronal kesitlerde mükemmel demonstre etmesi sebebiyle birçok araştırmacı tarafından PNS patolojilerinin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada klinik muayene ve direkt grafi bulgularıyla PNS'lerin tümöral lezyonları düşünülen olgularda BT incelemenin tanıya katkısı tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Paranazal sinüs tümörleri, tümör benzeri lezyonlar, Bilgisayarlı Tomografi

The Role of Computed Tomography in the Diagnosis of Paranasal Sinus Tumors and Tumor-like Lesions

Abstract

In general all tumor and tumor-like lesions of paranasal sinuses produce similar clinical symptoms without specificity for a particular tumor type. Frequently initial presenting symptoms are nasal obstruction, nasal drainage and /or epistaxis which are also typical for chronic sinusitis. After detailed history and physical examination, the initial evaluation of patients who have tumor and tumor-like lesions of the paranasal sinuses, consists of obtaining imaging studies. These studies are necessary to delineate the full extent of the lesion which frequently is underestimated by clinical evaluation. Plain radiographs and conventional tomography have been commonly replaced by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). This study evaluates CT in the work-up of tumor and tumor-like lesions of paranasal sinuses in 49 patients. Nineteen

out of 49 were diagnosed as benign and the remaining were malign radiologically. Thirteen of 30 patients whose CT appearances were malign such as juvenile angiofibroma, invasive pituitary adenoma and craniopharyngioma were diagnosed to carry benign histologically. CT is the modality of choice for the evaluation of the regional anatomy of the paranasal sinuses. Because it simultaneously demonstrates soft tissue, bone and air. CT incorporating with detailed history and clinical examination, plays an important role in the preoperative evaluation of the tumor and tumor-like lesions of paranasal sinuses

Keywords: Paranasal tumors, Tumor-like lesions, Computed Tomography

Giriş

Paranazal sinüs patolojileri etiyolojileri değişik olsa da benzer klinik bulgular verirler. Erken dönemde kronik sinüzitte görülen nazal tıkanıklık ve akıntı semptomları izlenmekte olup, bu semptomlar, PNS neoplazmlarında veya enfeksiyonlarında da gözlenebilmektedir.

Paranazal sinüs patolojilerini görüntülemek amacıyla direkt grafi, konvansiyonel tomografi, bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi, anjiografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Rutin taramada direkt grafi halen kullanılmaktadır. Konvansiyonel tomografi yerini BT'ye bırakmıştır. Anjiografinin jüvenil anjiofibrom olguları haricinde PNS patolojilerinde tanıya katkısı çok azdır. MRG'nin daha pahalı bir yöntem olması, kullanımının yaygın olmaması, kemik ile ilgili patolojilerin değerlendirilmesinde henüz yetersiz kalması, yöntemin kullanılabilirliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

Günümüzde BT maliyetinin çok yüksek olmaması, PNS'leri ve komşu yapılan özellikle koronal kesitlerde mükemmel demonstre etmesi sebebiyle birçok araştırmacı tarafından PNS patolojilerinin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada klinik muayene ve direkt grafi bulgularıyla PNS'lerin tümöral lezyonları düşünülen olgularda BT incelemenin tanıya katkısı tartışıldı.

PNS'lerin direkt grafilerle uygun bir şekilde değerlendirilmesi incelenen bölgenin en uygun pozisyonda ve optimum dozda alınan grafiler ile sağlanabilir. Konvansiyonel Tomografi yüksek rezolüsyonlu BT'lerin kullanımından sonra günümüzde terkedilmiştir. Bilgisayarlı Tomografi PNS neoplazmlarının değerlendirilmesinde çok etkili bir yöntemdir. Tümörlerde yumuşak doku uzanımını ve kemik destrüksiyonlanı çok iyi demonstre eder. Radyoterapi ve cerrahi öncesi tümör evrelemesinde ve post-op rekürrens araştırılmasında kullanım kolaylığı vardır. Aksiyal kesitler alınıp, koronal ve sagital rekonstrüksiyon yapılabilir. Özellikle koronal kesitler sayesinde tek kesitte PNS'lerin birkaçı birlikte değerlendirilebilmekte ve lezyonun sınırları kolayca belirlenebilmektedir. Kemiği ilgilendiren destrüktif veya ekspansil patolojilerde yüksek rezolüsyon ve kemik pencerede inceleme yapılmalıdır. Dinamik çalışmalarda kontrast sonrası dokunun kontrast tutması kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir.

İntravenöz kontrast madde anjiofibrom gibi vasküler tümörlerin tanısında, anterior ve orta kranyal fossaya olan tümör yayılımının belirlenmesinde yada sinüs enfeksiyonunun sonucunda anterior fossada veya orbitada bir komplikasyon olarak gelişebilen apsenin saptanmasında oldukça etkilidir(l,2,3,4,5,6).

Manyetik Rezonans iyonizan radyasyon riskinin olmaması, aynı anda multiple kesit alabilmesi, aksiyal, koronal ve sagital düzlemlerde inceleme yapabilmesi, yeni geliştirilen baş koilleri ile görüntü kalitesinin artırılması, yumuşak doku rezolüsyonundaki üstünlük yöntemin avantajlarıdır. Yumuşak doku kontrastı çok iyidir. Tümör boyutu ve yayılımı, çevresel ödem belirlenebilmektedir. Yeni geliştirilen 3D (üç boyutlu) inceleme yöntemleriyle cerrahi ve radyoterapi öncesi klinisyene çok faydalı bilgiler vermektedir. Lezyonun özelliğine göre çekim sekanslarının değiştirilmesiyle tanıda spesifite artmaktadır. Spesifik lezyonların doku karakteristiğinin farklı olması sebebiyle malign tümörler, birikmiş sekresyonlar, mukoseller ve içerisinde belirgin vasküler yapılar bulunan anjiofibromlar kolayca tanınabilmektedir. MR Anjiografi ile içerisinde akım olan vasküler yapılar kontrast kullanılmadan görüntülenebilir. İntravenöz paramanyetik kontrast madde hem tümör dokusunda hem de normal ve inflamasyonlu olan PNS dokusunda birikebilir. Bunların ayrımında değişik çekim sekanslarında yapılan inceleme faydalı olabilir(7). Anjiyografi özellikle anjiofibrom gibi vasküler tümörleri görüntülemekte kullanılır. Preoperatif devrede embolizasyonları sağlanarak operasyonda kanama azaltılmış olur. Ayrıca tümöral kitlenin vaskülarizasyonu ve komşu damarlara bası etkisi değerlendirilebilir (8). Radyonüklid görüntüleme tanıda çok seyrek olarak kullanılmaktadır. Sensitifitesi yüksek ancak spesifitesi düşük bir görüntüleme

yöntemidir. Özellikle vasküler tümörlerin cerrahi sonrası takibi, rekürrensin tespiti ve kemoterapinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Sinonazal kavite tümör ve tümör benzeri lezyonlar değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Benign, malign, karsinom, sarkom, lenfoma olarak, ya da doku orijinine göre epitelyal, kemik, lenfoid, mezenkimal yada bunların kombinasyonu olarak sınıflandıranlar vardır(9,10).

Anton ve arkadaşları ise PNS neoplazmlarını primer benign neoplazmlar, komşu benign neoplazmların direkt yayılımı, primer malign neoplazmlar, metastatik malign neoplazmlar ve rekurrent neoplazmlar şeklinde sınıflamışlardır(11,12).

Gereç Ve Yöntem

Bu çalışmada üç yıllık süre içerisinde Kulak Burun Boğaz, Beyin Cerrahisi ve Plastik Cerrahi kliniklerinden, laboratuvar ve klinik bulgularına göre nazal kavite (NK), paranazal sinüs (PNS) veya komşu yapılara ait tümör olduğu düşünülen 49 olgu incelendi. Olguların 24'ü erkek 25'i kadındı. Olguların yaşlan 11 ile 66 arasında olup, yaş ortalamaları 35 idi. BT sonrası histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre hastalık dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu olguların tümüne BT inceleme yapıldı. BT'nin PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonlarının tanısındaki etkinliği araştırıldı.

BT incelemede, üçüncü jenerasyon tüm vücut BT cihazı (Toshiba TCT 600S, Tokyo, Japonya) kullanıldı. BT imajları 250KV, 120mA, 3 sn tarama süresinde elde edildi. İlk olarak aksiyal inceleme yapıldı. Aksiyal incelemede ilk kesit infraorbitomeatal çizgiden alındı. PNS'ler 5mm kolimasyonda 2-3mm aralıklı kontrastsız olarak kraniale doğru alınan kesitlerle değerlendirildi. Tümör yumuşak doku komponentinin kontrastlanmasını ve yayılımını görebilmek için bazı vakalarda intravenöz noniyonik kontrast madde verilerek postkontrast inceleme yapıldı.

BT'de alınan aksiyal ve koronal kesiteler sonrasında her iki frontal sinüs (FS), maksiller sinüs (MS), ethmoid sinüs (ES), sfenoid sinüs (SS), anterior kranyal fossa, infratemporal fossalar, zigomatik kemikler, mastoid hava hücreleri, hipoglossal kanal, orbital duvarlar, nazolakrimal kanallar, nazal septum, meatus ve türbinatlar, NK, temporal kemik, glenoid fossa, juguler foramen, karotis kanalları, foramen ovale, foramen spinozum, foramen rotundum, sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatlan, kavernöz sinüsler, sella bölgesi ve komşu oluşumlar, klivus, sert damak ve dişler, MS'ün alveoler proçesleri, , optik kanallar, süperior ve inferior orbital fissürler, pterigopalatin fossalar, pterigoid plate ve proçesler, nazal konkalar incelendi. Çalışma kapsamına alınan 49 olgudan 44 tanesinde cerrahi kesin sonuçlar elde edildi. Diğer 5 vakada ise klinik ve kontrol radyolojik incelemelerle tanıya varıldı.

Tablo 1'de histopatolojik, klinik ve kontrol inceleme sonrası olgu dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 1. Histopatolojik İnceleme Sonrası Olgu Dağılımı

Patoloji	**Olgu Sayısı**
Osteoma	9
Sinonazal Polipozis	3
Mukosel	3
Ossifying Fibroma	1
Dentijeröz Kist	1
Fibröz Displazi	1
Osteoid Osteoma	1
Jüvenil Anjiofibrom	4
Hipofiz Adenomu	8
Kraniofarinjioma	1
Kordoma	3
Skuamoz Hücreli Karsinom	3
Adenokarsinom	3
Adenoid Kistik Karsinom	2
Malign Melanoma	1
Fibrosarkoma	1
Kondrosarkoma	1
Malign Schawannoma	1
Nazofarinks Karsinoma	1
SS'e Metastaz (Akciğer Karsinomu)	1
TOPLAM	49

Bulgular

Bu çalışmada, klinik ve laboratuvar bulgularıyla PNS ve NK'nin tümör ve tümör benzeri lezyonu düşünülen toplam 49 olguya BT inceleme yapıldı. Olgular BT görünüm ve klinik davranışlarına göre benign ve malign olarak ayrıldı. Bu ayrıma göre 30 olgu malign, 19 olgu benign olarak değerlendirildi. Malign görünüm oluşturan 30 olgudan 13'ü histopatolojik olarak JAF, hipofiz adenomu ve kraniyofarinjiom gibi benign lezyonlardı.

Direkt grafilerde FS'te osteom tanısı alan 9 olguya (olgu 1-9) BT inceleme yapıldı. Direkt grafilerde FS üzerine süperpoze, düzgün kenarlı, oldukça dens görünümde olan lezyonlar, BT'de diffüz, dens ve kontrast tutmayan kemik yoğunluğunda lezyonlar şeklinde değerlendirildi.

Klinik muayene bulgularına göre Sinonazal polipozis (SNP) olduğu düşünülen 3 olgunun (olgu 10-12) BT incelemesinde her iki ES, SS ve NK'yi tamamen, MS'leri tama yakın dolduran, kemik yapılarda incelmeye sebep olan, tüm sinüslerde belirgin ekspansiyon yapan, lobule konturlu, yumuşak doku kitleleri izlendi. Tüm olguların operasyon sonrası histopatolojik sonuçları sinonazal polipozis olarak geldi. Direkt grafi ile mukosel saptanan 3 olgunun (olgu 13-15) BT incelemelerinde; 3 olgudan 2'sinde (olgu 13,14) sol, l'inde (olgu 15) sağ FS'de havalanma kaybı ve ekspansiyon mevcuttu. 2 olguda (olgu 14,15) minimal yüz

deformitesi gelişmişti. Kontrastsız alınan kesitlerde lezyonlar beyin parankimi ile izodens görünümde idi. 1 olguda (olgu 13) mukosel FS'te iç tabulada destrüksiyon yaparak anterior kranyal fossaya uzanım gösteriyordu. Bu olguda kontrastlı incelemede lezyon ile beyin parankimi net olarak ayırt edilemedi. Mukosel tanısıyla opere olan 2 olguda (olgu 13,14) radyolojik tam doğrulandı. 1 olgu (olgu 15) radyolojik ve klinik takip ile mukosel tanısı aldı.

Ağız içerisinde sol tarafta şişlik şikayeti ile başvuran bir olguya yapılan BT incelemede; sol MS alveoler proçesinde arka molar dişler düzeyinde ekspansiyon oluşturarak, kranyalde MS antrumuna uzanan 2x2,5x4 cm boyutlarında lobüle konturlu periferi kalsifiye yumuşak doku kitlesi saptandı. Lezyonun özellikle oral kavite içerisindeki kısmında yumuşak doku komponenti daha belirgin olarak izlendi. Radyolojik olarak fibro-osseöz tümör düşünülen lezyonun histopatolojik değerlendirmesi ossifiye fibroma (OF) olarak geldi.

Yüzünün sol tarafında şişlik ve diş ağrısı ile hastaneye başvuran 1 olguda (olgu 19) yapılan BT incelemede; sol MS içerisinde, tüm sinüsü dolduran, kemik yapıda ekspansiyona sebep olan ve sol NK'ye uzanım gösteren, kistik lezyon izlendi. Lezyonun anterosüperiorunda, sol MS alveoler sırta taç şeklinde yerleşmiş bir adet diş izlendi. Dentijeröz kist (DK) düşünülen olguda tanımız histopatolojik olarak doğrulandı.

Sol kaşında şişlik şikayeti ile gelen 11 yaşındaki kız çocuğunda (olgu 17) direkt kranyum grafisinde; sol frontal kemikte belirgin hiperostoz izlendi. Yapılan BT incelemede; sol sfenoid kemiğin pterigoid proçesinde, küçük ve büyük kanatlarında, frontal kemiğin orbital çatıyı yapan kısmında, zigomatik proçesinde, anterior-posterior klinoid proçesleri ve dorsum sellada ekspansiyon ve dansite artışı saptandı. S S ve sol FS tamamen, sol ES ve sağ FS kısmen oblitere görünümde olup optik kanallar ve orbital fissürler daralmıştı. Solda bulbus oküli inferiora itilmişti. Radyolojik görünümleriyle lezyon kraniyofasiyal fibröz displazi (FD) olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme tanımızı doğruladı.

Başağnsı, burun tıkanıklığı ve yüzünün sağ tarafında şişlik şikayeti bulunan olgunun (olgul8) BT incelemesinde; sağ inferior nazal konkada hiperostoz izlendi. Septum nazi sola deviye olup NK, sağda ES, MS, SS ve FS havalanması yumuşak doku yoğunluğundaki lezyon nedeniyle kaybolmuştu. Kemik yapıda destrüksiyon mevcut değildi. Sağ MS medial duvarı kitlenin basısına bağlı olarak laterale doğru yaylanma gösteriyordu. Lezyon kronik inflamatuar bir reaksiyon veya benign özellikte tümöral kitle olarak düşünüldü. Operasyon sonunda yapılan histopatolojik değerlendirmede sonuç Osteoid osteoma (OsO) olarak geldi.

SS tavanını erode ederek SS'e uzanım gösteren 8 hipofiz adenomlu olgunun (olgu 20-27) tamamında başağnsı, görmede azalma, galaktore veya amenore şikayetlerinden en az bir tanesi mevcuttu. Tüm olgularda sellada ekspansiyona sebep olan makroadenom saptandı. İV kontrast verildikten sonra alınan kesitlerde makroadenomlar belirgin kontrast tutmaktaydı. Olgularımızın 4'ünde kavernöz sinüslerde invazyon, 3'ünde lezyon içerisinde düşük yoğunlukta düzensiz sınırlı nekroz alanları, 5'inde suprasellar sisterneda elevasyon izlendi. Hipofiz adenomu sebebiyle daha önce opere edilen 3 olgunun takiplerinde nüks saptandı.

Anamnez ve klinik muayene bulguları ile JAF (Jüvenil Anjiofibrom) düşünülen 4 olguya (olgu 28-31) BT inceleme yapıldı. Olguların tümü adölesan dönemdeki erkeklerdi. Nazal obstrüksiyon, rekürrent spontan epistaksis ve nazal konuşma tüm olgularda saptanan başlıca semptomlardı. Bunlara ek olarak 1 olguda (olgu 30) sağ gözde proptozis ve yüz deformitesi izlendi. 3 olguda (olgu 28,29,31) BT'de tipik görünüm olarak unilateral pterigopalatin fossada, komşu MS ve SS duvarlarında eğilme ve destrüksiyona sebep olan ve NK'ye uzanım gösteren kitle izlendi. İV kontrastlı incelemede tüm olgulardaki lezyonlar belirgin kontrast fikse ediyordu. Tüm olguların operasyon sonrası histopatolojik tanıları JAF olarak doğrulandı.

Baş ağrısı, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, nefes darlığı gibi şikayetlerden en az biri olan ve muayene bulgularında 2'sinde nazofarinksde kitle saptanan 3 olgunun (olgu 32-34) yapılan BT incelemelerinde, tüm olgularda klivusta destrüksiyon ve SS'de invazyon mevcuttu. 1 olguda (olgu 32) lezyon, foramen magnumun ön konturunda, destrüksiyon yaparak, kaudalde nazofarinks hava kolonunu oblitere etmiş ve Cl vertabra arkusu ön konturunda destrüksiyon yapmıştı. 1 olguda ise (olgu 31) lezyon sağda kaudalde infratemporal fossayı tamamen doldurmuş, kranyalde sella ve klivusu destrükte ederek orta kranyal fossaya uzanmıştı. Lezyonlar BT görünümüyle klivusda destrüksiyon yapan kitleler (kordoma) olarak değerlendirildi. Biyopsi sonrası histopatoljik sonuçlar kordoma olarak geldi.

Baş ağrısı ve görmede azalma şikayeti ile gelen 1 olgunun (olgu 35) yapılan BT incelemesinde; suprasellar alanda yerleşmiş lobule konturlu içerisinde hipodens kistik komponenti ve hiperdens globuler kalsifikasyonları bulunan yaklaşık 5x4x5 cm boyutlarında kitle izleniyordu. İV kontrast sonrası kitle heterojen kontrast tuttmaktaydı. Lezyon kaudalde SS içerisine, kranyalde ise 3. ventriküle kadar uzanmıştı. Bası etkisiyle

ventriküllerde orta derecede dilatasyon mevcuttu. BT görünümüyle kraniyofaringioma düşünülen olgunun histopatolojik incelemesi tanımızı doğruladı.

Nazal obstrüksiyon, epistaksis burun akıntısı ve damağında yara şikayeti ile başvuran 3 olgunun (olgu 36-38) yapılan BT incelemelerinde 2'si sağ l'i sol MS'ü tamamen doldurup, MS duvarlarında ekspansiyon ve destrüksiyon yaparak NK ve üstte ES'e uzanım gösteren İV kontrast sonrası heterojen kontrast tutan solid kitle lezyonlan izlendi. Bunlara ek olarak 1 olguda (olgu 36) kitle, altta sert damağı destrükte ederek oral kaviteye doğru uzanım gösteriyordu. BT görünümüyle tüm olgularda lezyonlar MS karsinomu olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme sonrası 3 olgu da skuamoz hücreli karsinom olarak rapor edildi

Burun tıkanıklığı şikayeti bulunan ve yapılan muayenesinde NK'de tümöral kitle saptanan 1 olgunun (olgu 41) BT incelemesinde bilateral ES'ler sağ MS, SS ve FS'ü , NK'yi ve nazofarinksi dolduran komşu kemik yapıları destrükte eden, İV kontrast sonrası heterojen kontrast fikse eden kitle saptandı. BT görünümleriyle ES kökenli primer PNS tümörü düşünüldü. Sol gözünde şişlik ve görmede azalma şikayeti bulunan bir başka olgunun (olgu 40) yapılan BT incelemesinde sol MS ve ES'ü tamamen doldurarak, sinüs duvarlarında ve orbital apeksde destrüksiyon yapan, orbitayı üst dışa iten yumuşak doku kitlesi saptandı. Kitlenin optik sinir ile ayırımı net yapılamıyordu. Ekstraoküler göz kasları bası altında idi. Bu bulgulara dayanarak ES kökenli malign sinüs tümörü olabileceği düşünüldü. Her iki olguda BT bulguları, operasyon bulgularıyla doğrulandı ve histopatolojik değerlendirmeleri adenokarsinom olarak geldi.

Burun tıkanıklığı ve akıntısı şikayeti sonrası yapılan muayenesinde NK'nin hemen tamamım dolduran vejetan kitle saptanan bir olgunun (olgu 39) BT incelemesinde; sağ NK'yi tamamen, solu kısmen, sol MS ve her iki ES'ü tamamen dolduran, kemik yapılarda destrüksiyona sebep olan, yumuşak doku kitlesi saptandı. Kontrastlı kesitlerde lezyonun orta derecede kontrast tuttuğu ve santralinde kontrast tutmayan nekroz alanlarının bulunduğu dikkati çekti. Radyolojik olarak ES kökenli malign sinüs tümörü düşünüldü. Yapılan biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirme adenokarsinom olarak geldi.

Burun tıkanıklığı ve ağız içerisinde yara şikayeti ile başvuran olgunun (olgu 42) yapılan BT incelemesinde, sol MS'te kemik yapılan destrükte eden sol ES ve SS'e uzanım gösteren oradan orta kranyal fossaya uzanıp kavernöz sinüsle ayırımı net yapılamayan, medialde NK'ye uzanan, inferiorda sert damağı destrükte eden İV kontrast sonrası heterojen kontrast fikse eden kitle izlendi. Radyolojik incelemede lezyonun MS kökenli malign tümör olabileceği kabul edildi. Burun akıntısı ve epistaksis şikayeti ile gelen diğer olgunun (olgu 44) muayenesinde sağ NK'de ülserovejetan kitle saptandı. Yapılan BT incelemede sağ MS içerisinde MS tabanında sert damağı destrükte eden ve oradan NK'ye uzanım gösteren IV kontrast sonrası heterojen kontrast tutan yumuşak doku kitlesi izlendi.

Radyolojik görünümü ile her iki olgu MS kökenli malign tümör olarak düşünüldü. Olguların operasyon sonrası histopatolojik sonuçları adenoid kistik karsinom olarak geldi.

Yüzünün sağ yansında şişlik şikayeti bulunan 59 yaşında kadın olgunun (olgu 44) muayenesinde sağ gözde proptozis mevcuttu. BT incelemesinde sağ MS, ES SS ve FS'ü dolduran, septumu sola devie edip koanaya kadar uzanım gösteren, sağda orbita medial duvarından orbitaya uzanan ve bulbus oküliyi anterolaterale iten, komşu kemik yapılarda destrüksiyona sebep olan malign özellikte kitle izlendi. Sfenoid kemik küçük kanat seviyesinde, anterior kranyal fossada frontal lob bazali ile kitlenin ayrımı net yapılamadı. Klinik ve radyolojik görünüm olarak malign PNS tümörü düşünülen kitleden alınan biyosi sonucu malign melanoma olarak geldi. Kutanöz melanom saptanamayan olgu primer PNS malign melanomu olarak kabul edildi.

Burun tıkanıklığı ve epistaksis şikayeti ile gelen 1 olguda (olgu 45) sağ infratemporal fossayı tümüyle doldurup, sağ MS tabanını ve sert damağı destrükte ederek oroantral fistüle sebep olan, anteriorda sağ orbital kaviteye, posteriorda servikal vertebralara, medialde NK'ye, lateralde yanağa kadar uzanan içerisinde daha düşük yoğunlukta nekroz alanları bulunan, IV kontrast sonrası heterojen kontrast fikse eden solid kitle mevcuttu. Kitle süperiorda kemik yapıyı destrükte ederek orta kranyal fossaya uzanım gösteriyordu. Radyolojik görünüm olarak malign sinüs tümörü düşünüldü. Alınan biyopsinin histopatolojik değerlendirmesinde sonuç fibrosarkom olarak geldi.

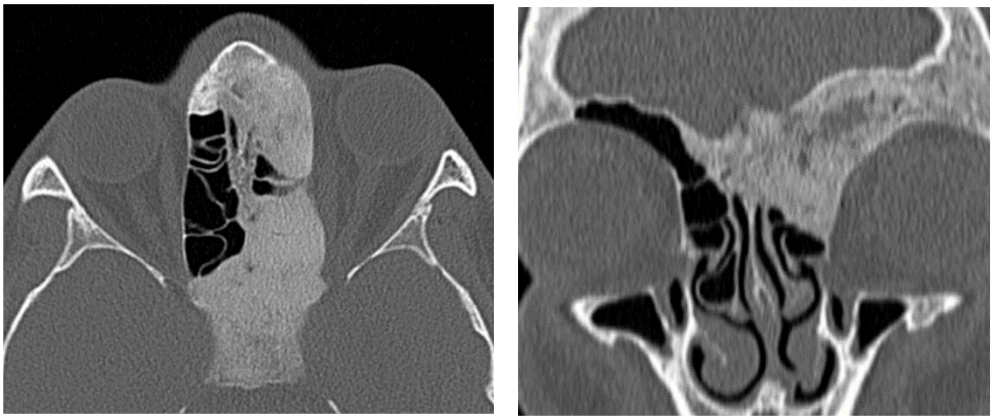
15 yıl önce malign schwannoma tanısı ile opere edilen 1 olguda (olgu 46) yüzün sağ tarafında şişlik oluşması üzerine yapılan BT incelemede tüm infratemporal fossa, sağ MS, ES, FS ve SS'leri, NK'yi, sağ orbitayı ve orta kranyal fossayı dolduran, kemik yapılarda destrüksiyona sebep olan İV kontrast sonrası belirgin kontrast fiksasyonu gösteren yumuşak doku kitlesi izlendi. Radyolojik ve klinik görünümüyle olguya nüks malign schwannoma tanısı konuldu.

Yüzünde şişlik ve görme şikayetleri ile olan 22 yaşındaki kadın olgunun (olgu 47) BT incelemesinde tüm PNS'ler ve NK'yi dolduran, içersinde solid ve kalsifiye komponentleri olan ve komşu kemik yapıda ekspansiyon yapan İV kontrast verilerek yapılan incelemede belirgin olarak kontrast tutan yumuşak doku kitlesi izlendi. Her iki orbita kitlenin etkisiyle laterale itilmişti. BT görünümüyle kondroid dokudan köken alan malign tümör (Kondrosarkom) düşünüldü. Histopatolojik inceleme tanımızı doğruladı.

Ağız içinde şişlik şikayeti ile başvuran 11 yaşındaki olguda (olgu 48) fizik muayenede nazofarinksde sağda vejetan kitle saptandı. Yapılan BT incelemede sağ nazofarinks ve sağ infratemporal fossamn tamamım dolduran, sağ MS tabanında destrüksiyon yaparak MS içerisine uzanım gösteren, İV kontrast sonrası belirgin kontrast fikse eden kitle izlendi(Resim 17). BT görünümüyle nazofarinks karsinomu tanısı alan olgunun biyopsi sonrası histopatolojik incelemesi tammızı doğruladı.

1 yıldır akciğer karsinomu olarak takip edilen bir olguda (olgu 49) ani başlayan başağnsı, pitozis ve görmede azalma şikayeti sebebiyle yapılan BT incelemede, SS kemik yapılarını ve posteriorda klivususu destrükte ederek SS'ün sağ kısmım ve sellayı dolduran, İV kontrast sonrası belirgin kontrast tutan yumuşak doku kitlesi izlendi. Olgu klinik ve radyolojik görünümleriyle primer akciğer karsinomunun SS'e metastazı olarak kabul edildi. Histopatolojik değerlendirme yapılamadan olgu eksitus oldu.

Resim 1:(a-aksiyal, b-koronal) BT inceleme Ethmoidal osteom orbital uzanım



Resim 2:(a-aksiyal, b-koronal) BT inceleme Frontal,ethmoid ve sfenoid fibröz displazi

Resim 3:(koronal) BT inceleme Sağ maksiller sinüs, ethmoid hücreler ve nazal kaviteyi dolduran destrüktif malign kitlesel lezyon (Adenoid kistik karsinom)

Tartışma-Sonuç

Konvansiyonel radyolojik incelemeler, PNS'lerin çeşitli patolojik durumlarının görüntülenmesinde birincil yöntem olarak kullanılmakta olup, patolojinin oriyantasyonu ve daha ileri inceleme için yön vericidir.

PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonları benzer klinik semptomlar verirler. Bu semptomlar kronik sinüzitte de görülebilen semptomlardır. Medikal tedaviye cevap vermeyen, rekürrent ve unilateral semptomları olan hastalarda konvansiyonel radyolojik incelemelerden sonra PNS'lerin BT ile değerlendirilme endikasyonu vardır.

PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonlarının BT bulguları benign ve malign özellikler gösterebilmektedir.

Kronik inflamatuar hastalıklar sıklıkla mukoperiostal kalınlaşma, komşu kemikte skleroz ve beklemiş mukusun hiperdens görünümü ile karakterizedir.

Benign lezyonlar orijin aldığı yerden yavaş büyümeye meyilli lezyonlardır. Zamanla gelişen basınç atrofisi ve kemikteki erozyon, yavaş büyüyen yumuşak doku kitlesinin kronik basısına bağlıdır.

Malign lezyonlar benign lezyonlardan farklı olarak kemiği destrükte ederek, komşu sert ve yumuşak dokulara invazyon gösterirler. Orbitaya, piterigopalatin fossaya, infratemporal fossaya ve kranyal kaviteye olan uzanım kontrastlı BT ile çok iyi demonstre edilir. PNS'lerin osteojenik ve kondrojenik sarkomları irregüler kemik adaları formasyonu gösterirler.

Kontrast kullanımı, jüvenil anjiofibromlar gibi vasküler tümörler haricinde tümör tipini saptamakta çok faydalı olmamakla beraber, tümörün komşu dokulara olan yayılımı, solid tümör dokusu ile nekroz alanlarının ayrımı ve tümörün intrakranyal uzanımında meninkslerin ve beyin parankiminin invazyonunun saptanmasında çok faydalı bilgiler vermektedir.

Bu çalışmada PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonlan düşünülen 49 olgunun BT bulguları değerlendirildi. BT bulgularına göre 19 olgu benign, 30 olgu ise malign özellik göstermekte idi.

BT bulgularına göre malign özellik gösteren jüvenil anjiofibrom, invaziv hipofiz adenomu ve kraniyofarinjiom olarak toplam 13 lezyon histopatolojik olarak benign lezyonlardı. Bu olgularda anamnez ve klinik muayene göz önünde bulundurularak yapılan BT incelemelerle doğru tanı konulabildiğine karar verildi.

Sonuç olarak BT; aynı anda yumuşak doku, kemik dokusu ve hava boşluklarım bir arada gösterebilen bir inceleme yöntemi olup, detaylı bir anamnez ve klinik muayene ile birlikte değerlendirildiğinde tanı değeri yüksek bir görüntüleme yöntemidir.

Kaynaklar

Anton N. Hasso and Jacqueline Vignaud. Normal anatomy of the paranasal sinuses, nasal cavity and facial bones. In: T.H. Nevvton, AN. Hasso V.P. Dillon. Modem Neuroradiolgy Volume 3 Computed Tomography of the Head and Neck. New York A Clavadel Book Raven Press, 1988 Ch.6

Hasso AN, Vignaud J. Computed and conventional tomography of the paranasal sinuses. In Sectional Imaging Methods. Littleton JT and Durizch ML. eds., pp 307-313. Baltimore: University Park Press, 1983.

Mancuso AA and Hanafee WN. Paranasal sinuses - normal anatomy, methodology, and pathology. in Computed Tomography of the Head and Neck, pp. 203-214. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982

Renato Roithmann, Latiha Shankar, Michael Hawke, et al. CT imaging in the diagnosis and treatment of sinüs disease: A partnership between the radiologist and the otolaryngologist. The Journal Of Otolaryngology 1993;22(4):253-260

James Zinreich, Paranasal sinüs imaging. Otolaryngology Head And Neck Surg 1990; 103:863-869

Schatz CJ nad Becker TS. Normal CT anatomy of the paranasal sinuses. Radiol Clin North Am 1984;22:107-118

Lloyd GAS, Lund VJ, Phelps PD, Howard DJ. Magnetic resonance imaging in the evahıation of nose and paranasal sinüs disease. Br JRadiol 1987;60:957-968

14.Glyn A. S. Lloyd. The Sinuses.in David Sutton.. Textbook of Radiology and Medical Lnaging Volume 2 Ch 47 5th Edition Churchill Livingstone London 1992

James M. Chow, John P. Leonetti, Mahmood F. Mafee. Epithelial tumors of the paranasal sinuses

Mahmood F. Mafee. Nonepithelial tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity: Role of CT and MR imaging. Radiologic Clinics of North America 1993;3 l(l):75-90

Anton N. Hasso. CT of the tumors and tumor-like conditions of the paranasal sinuses. Radiologic Clinics of North America 1984;22(1): 119-130

Anton N. Hasso and Jacqueline Vignaud. Pathology of the paranasal sinuses , nasal cavity and fecial bones. in: T.H. Newton, A.N. Hasso V.P. Dillon . Modern Neuroradiolgy Volume 3 Computed Tomography of the Head and Neck. . New York : A Clavadel Book Raven Press, 1988 Ch. 7

Presentation ID / Sunum No= 102

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2686-4734

Antipsikotik Tedaviye Uyumun Değerlendirilmesi

Uzm. Dr. Ayşegül Koç[1], Prof.Dr. Erdal Işık[2]

[1] Sağlık Bakanlığı Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, BOLU/ Türkiye agulkoc@hotmail.com
[2]Serbest Psikiyatrist, Tunalı Hilmi Caddesi No:121/10 Kavaklıdere/ANKARA, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı olan hastalarda antipsikotik tedaviye uyumu belirlemek için bir değerIendirme şeması geliştirmek ve geliştirilen bu şema ile tedaviye uyum düzeyini belirlemek amaçlanmıştır. Yöntem: Araştırmaya DSM-IV-TR kriterlerine göre Şizofreni veya şizoaffektif bozukluk öyküsü olan ve en az bir aydır aynı antispikotik tedaviyi kullanan 18-65 yaş aralığında bulunan 146 hasta alındı. Hastalara klinisyen tarafından hazırlanan tanıtıcı bilgi formu. Nöroleptik tedaviye katılım ölçeği, Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı ölçüsü, McEvoy Tedavi İzlem Formu uygulandı. Bulgular: Hastaların tedaviye uyumunu belirlemek için her birinde bir değerlendirme ölçeği bulunan beş alt kategoriden oluşan (uzman görüşüne göre hesaplanan tedavi uyum oranı, McEvoy Tedavi İzlem Formu, Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçüsü, hasta tarafından doldurulan Nöroleptik Tedaviye Katılım Ölçeği, doktor tarafından doldurulan Nöroleptik Tedaviye Katılım Ölçeği) bir değerIendirme şeması oluşturuldu. Beş alt kategorinin tamamında ya da 4'ünde uyumlu olarak belirlenen hastalar tedaviye uyumlu olarak değerlendirildi. Oluşturulan bu şema ile hastaların %74'ü tedaviye uyumsuz bulundu. Tartışma: Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi şizofreni hastaları da tedavi uyumsuzluğu riski taşımaktadır. Hastalık belirtilerinin kontrol altına alınması, kişinin yaşam kalitesinin artması ve nüksün önlenmesi tedavi uyumuna bağlıdır. Bu nedenle sık aralıklarla hastaların tedaviye uyumları değerlendirilerek kişiye özel uyumsuzluk sebeplerinin belirlenmesi ve önlem alınması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tedavi Uyumu, Şizofreni, Antipsikotik

Giriş

Şizofreni uzun süre yakından takip ve tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Şizofreni hastalarının pozitif ve negatif belirtilerinin düzelmesi ve bilişsel açıdan daha yeterli duruma gelmeleri genel işlevsellik düzeylerinin artmasına ve sosyal yaşama daha çok katılmalarına katkıda bulunmakta ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır (1). Bu ancak düzenli antipsikotik tedavi ile mümkün olmaktadır.

Tedaviye uymama; ilaçları önerilen dozda almamayı, eksik dozda almayı, yanlış zamanda almayı ve ilaçları istenenden daha erken bırakmayı içerir (2). 18 aylık bir takip çalışmasında hastaların %74'nün süreyi tamamlamadan kendilerine verilen ilacı kullanmayı bıraktıkları görülmüştür(3). Hastalar her 30 günün 4'ünde ve her 180 günün 22'sinde ilaçlarını almamaktadırlar (4). Tedaviye uyumsuzluk hastalık alevlenme riskini,

yeniden hastaneye yatışları, intihar riskini (5), daha fazla şiddet gösterme ihtimalini (6) ve maliyeti arttırmakta hem de gereksiz sayıda konsültasyona (7) neden olmaktadır.

Tedaviye uyum, şizofreni hastalarına normal bir hayatı garanti etmemekle birlikte (8), uyum sağlanan ilaçlar belirtileri kontrol ederek, yaşam kalitesini ve temel yaşam fonksiyonlarını iyileştirerek ve nüksü önleyerek iyileşmeyi artırır (9). Bu nedenle antipsikotik tedavi uyumunun doğru değerlendirilmesi ve uyumun altında yatan faktörlerin anlaşılması, başarılı tedavi planlanmasında önemli olabilir. Hasta takibinde tedavi uyumunu değerlendiren yöntemlerin kullanılması risk etmenlerine yönelik müdahaleleri kolaylaştırarak hastaların tedaviye katılımlarını artırabilir. Türkiye'de tedavi uyumuna yönelik değerlendirme yöntemleri konusunda bir tutarlılık yoktur. Bu çalışmada kronik psikotik hastalarının tedaviye uyumunu belirlemek için 5 alt kategoriden oluşan bir uyum değerIendirme şeması geliştirip, bu şemayı kullanarak hastaların antipsikotik tedaviye uyum düzeylerini belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem

Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde 17 Kasım 2005 — 20 Şubat 2006 tarihleri arasında tedavi alan, en az ilkokul mezunu, 18-65 yaş arasındaki hastalardan DSM-IV-TR (APA 2000) kriterlerine göre Şizofreni veya Şizoaffektif Bozukluk öyküsü olan ve en az bir aydır aynı ilacı kullanan hastalar alınmıştır. Organik beyin sendromu, mental retardasyonu ve ciddi fiziksel hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamış; toplam 146 hasta çalışmaya uygun bulunmuştur. Veriler, hastalarla yüz yüze görüşülerek araştırmanın amacı hakkında bilgi verildikten sonra, hasta rıza formu' nu yazılı olarak onaylayan hastalardan klinisyen tarafından hazırlanan tanıtıcı bilgi formu, Nöroleptik Tedaviye Katılım Ölçeği (NTKÖ), Tıbbi Tedaviye Uyum Oranı Ölçüsü (TTUO) ve McEvoy Tedavi İzlem Formu ile toplanmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma 192439 no'lu Tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Tanıtıcı Bilgi Formu: Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, meslek, bakım veren, yaşadığı yer, hastalığın başlangıç şekli, hastalık süresi, yatarak tedavi alıp almadığı, aile öyküsünün olup olmadığı, tedavi yeri, kullanılan ilaç tipi ve uygulanma yolu, önerilen ilaç miktarı, kullanılan ilaç miktarına ait bilgileri içeren araştırmacı tarafından hazırlanan formdur.

NTKÖ: NTKÖ her biri 0-100 puan arasında değerIendirilen 10 alt birimden oluşan 12 soru içerir. Kampman tarafından geliştirilmiştir. Tedaviye uyum oranını belirlemek yanında, doktor (NTKÖDr) ve hastaların (NTKÖH) uyum oranlarını değerIendirmeleri arasındaki farklılıkları açıklayan değişkenleri de belirleyebilir(10).

TTUO: TTUO, psikiyatrik hastalarda tedaviye uyumu değerlendirmek amacıyla, Thompson ve arkadaşları tarafından geliştirmiştir. Evet-Hayır şeklinde cevap verilecek olan 10 soru içerir. Düşük değerler zayıf, yüksek değerler yüksek tedavi uyumunu gösterir (11).

McEvoy Tedavi izlem Formu: İlaca uyum davranışlarını değerIendiren dört maddeden oluşan bir ölçektir. İlaç tedavisine aktif uyum, pasif uyum, direnç ve açıkça reddetme maddelerini içerir. Aktif uyum 1 puan, açıkça reddetme 4 puan olarak değerIendirilmektedir (12).

İstatistiksel Yöntem

Araştırma verileri SPSS 12.00 paket programı aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Sosyodemografik veriler tanımlayıcı istatistikler açısından gösterilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov/Smirnov testi ile değerlendirilmiş; gruplar karşılaştırılırken normal dağılıyorsa Student t testi / One way-ANOVA; normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi / Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Hastaların tedaviye uyumunu belirlemek için beş alt kategoriden oluşturulan bir değerIendirme şeması oluşturulmuştur. Oluşturulan şemanın istatiksel olarak anlamlı bir model olup olmadığını değerlendirmek için regresyon analizi yapılmıştır. Güvenirlik düzeyi %95 olarak alınmış ve tüm analizler için istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınanların çoğunluğu erkek (%54,8), lise mezunu (%41,1), bekâr (%52,7), ailesi ile birlikte (%91,3) ve kente (%85,3') yaşamaktaydı ve 1/2'si işsizdi. Yaş ortalaması kadınlarda 37,44 ±10,49, erkeklerde 38,51±11,55 yıldı (Tablo-I).

Hastaların klinik özellikleri

Katılımcıların çoğunluğunda hastalık yavaş başlangıçlıydı (%43,8) ve doktorunu düzenli görüyordu (%77,4). %30'nun psikiyatrik hastalık aile öyküsü vardı. Hastalık süresi çoğunluğunda 6-15 yıldı (Tablo-II).

Değerlendirme Şemasının oluşturulması ve Uyumun Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye uyumunu belirlemek için her birinde bir değerlendirme ölçeği bulunan ve beş alt kategoriden oluşan bir değerIendirme şeması oluşturulmuş ve kullanılmıştır.

a)- Tedaviye uyum: hastanın kullandığı ilaç miktarı / kullanması gereken ilaç miktarı X 100=%… belirlenmiştir. İstatistiksel analiz için uyum oranları uyumlu (>%80) veya uyumsuz (</= %80) olmak üzere sınıflandırılmıştır. Bu tanım kullanması gereken ilacın % 80 veya daha azını alan şizofreni hastalarının ilaç rejimlerine uyumlu olmadıkları konusunda uzman görüşüne dayanmaktadır (13).

b)- McEvoy Tedavi izlem Formu: İstatistiksel analiz için aktif uyum maddesi uyumlu, diğer maddeler uyumsuz olarak değerIendirilmiştir.

c)- TTUO: İstatistiksel analiz için 1-7 puan alanlar uyumsuz, 8-10 puan alanlar uyumlu olmak üzere sınıflandırılmıştır. TTUO'ın test-re-test güvenilirliği cronbach α= 0.9280 dır. TTUO uyumu değerIendiren Mc Evoy, NTKÖH, NTKÖDr ile pozitif korelasyon (sırasıyla r=400, p=0.001, r=280 p=0.001; r= 237, p=0.004) göstermiştir. Bu da TTUO'in yapısal olarak iyi anlamda geçerliliğini desteklemektedir.

d)- NTKÖ: İstatistiksel analiz için uyum oranları uyumlu (> % 75) veya uyumsuz (</= %75) olmak üzere sınıflandırılmıştır. NTKÖH'nin test-re-test güvenilirliği cronbach α=0.7362'dır. NTKÖH, uyumu değerlendiren Mc Evoy (r=228, p=0,006), NTKÖDr (r-=204, p=0,014), ve TTUO (r=280, p= 0,001) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu da TTUO gibi NTKÖ' nin de yapısal olarak iyi anlamda geçerli olduğunu göstermektedir.

e)-Hastalar dışında NTKÖ' ni hasta ile görüşmeyi yapan doktor da doldurmuştur. İstatistiksel analiz için uyum oranları uyumlu(> % 75) veya uyumsuz (</= %75) olarak sınıflandırılmıştır. NTKÖDr'nin test-re-test güvenilirliği cronbach α=0,8631 dir. NTKÖDr Mc Evoy (r=290, p= 0,001), NTKÖH (r=204, p=0,0149), ve TTUO (r=237, p=0,004) ile pozitif korelasyon göstermiştir.

Tedaviye uyumlu ve uyumsuz olan hastaları belirlemek için İstatistik programında 5 alt kategoriden her birinde tedaviye uyumlu olarak belirlenen hastalar '1' (kullanması gereken ilacın %80 den fazlasını alan, McEvoy Tedavi izlem Formuna göre uyumlu olan, TTUO'a göre 8-10 puan alanlar ile NTKÖH ve NTKÖDr' a göre uyum oranları % 75 üzerinde olanlar); tedaviye uyumsuz hastalar '0' (kullanması gereken ilacın %80 ve daha azını alan, McEvoy Tedavi izlem Formuna göre uyumsuz olan, TTUO 'a göre 1-7 puan alanlar ile NTKÖH ve NTKÖDr' e göre uyum oranları % 75 ve altında olanlar) olarak girilmiştir. Beş alt kategorinin tamamında ya da 4'ünde uyumlu olarak belirlenen hastalar tedaviye uyumlu; 3 ve daha azında uyumlu olanlar ise tedaviye uyumsuz olarak değerIendirilmiştir. Hastaların tedaviye uyumunu belirlemek için beş alt kategoriden oluşturulan bu değerIendirme şemasının yapılan regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı model oluştuğu gözlenmiş (p=0,035); %74'ünün tedaviye uyumsuz olduğu bulunmuştur.

Tartışma

Şizofrenide tedaviye uyumu değerIendirmek oldukça güçtür. Çalışmaların çoğu dolaylı ve öznel ölçümlere dayanmaktadır (14). Önceki çalışmalar, hastanın doktorunun, aile bireyinin ya da diğer bakıcılarının hastanın tedaviye uyumunu olduğundan daha yüksel tahmin ettiklerini ortaya koymuştur (15). İlaç sayımları teknik olarak güçtür. İdrar testleri sadece yakın tarihteki değerleri gösterir ve düşük doz tedavi alanlarda güvenilir değildir (16). Tedaviye uyumu değerlendirmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir ve araştırmalarda kullanılmaktadır (11-13). Bu çalışma tedaviye uyumu değerlendirirken sonuçların güvenirliğini artırmak ve metodolojik sınırlamaları telafi etmek için tek bir ölçekle sınırlandırılmamış, beş alt kategoriden oluşan tedaviye uyumu değerIendirme şeması oluşturulmuştur. Beş alt kategorinin tamamında ya da 4'ünde de uyumlu olarak belirlenen hastalar tedaviye uyumlu olarak; beş kategorinin 3 veya daha azında uyumlu olarak belirlenen hastalar ise tedaviye uyumsuz olarak değerIendirilmiştir. DeğerIendirme şemasının yapılan regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı model oluştuğu gözlenmiştir. Oluşturulan şema ile çalışmaya alınan hastaların % 74'ü tedaviye uyumsuz bulunmuştur.

Umut ve arkadaşları çalışmalarında hastanın düzenli ilaç kullanıp kullanmadığına ilişkin yatış dosyası kayıtları ve aile görüşmelerini de dikkate alarak, tedaviye gereksinimi olduğunu nadiren sorgulayan hastalar tedaviye uyumlu, hiçbir zaman tedaviyi kabul etmeyen hastalar tedaviye uyumsuz olarak kabul edilmiş ve tedaviye uyumsuzluk oranı % 86.6 bulunmuştur (17). Demirkol ve arkadaşları Morisky uyum ölçeğini temel alarak hazırladıkları ölçekle hastaların taburculuk sonrasında, 1. Ayda ve 3. ayda poliklinik kontrollerine gelip gelmediğini ve hekim tarafından önerilen ilacı düzenli kullanıp kullanmadığını sorgulamış ve bu 3 ölçütten tamamını karşılayan hastalar uyumlu; hiçbirini karşılamayanlar uyumsuz; 3 ölçütten bir ya da ikisini karşılayan hastaları ise kısmen uyumlu kabul ederek yaptıkları değerlendirmede, psikotik hastaların %34'ünü uyumsuz bulmuşlardır (18). Özdemir ve arkadaşları ise TTUO ile tedaviye uyumsuzluğu % 84 bulmuştur (19). Farklı değerlendirme yöntemleri kullanılarak elde edilen bu farklı sonuçlar birden fazla değerlendirme yöntemini içeren oluşturduğumuz şema ile telafi edilmeye çalışılmıştır.

Bir takip çalışması olan CATIE çalışmasında hastaların %74'ü 18 aylık süreyi tamamlamadan, kendilerine verilen ilacı kullanmayı bırakmıştır (3). Başka bir çalışmada da şizofreni hastalarının yaklaşık % 71'inin antipsikotik ilaçlara uyumlu olmadığı bildirilmiştir (20). Bu sonuçlar, uyumu değerlendirmek için oluşturduğumuz şemanın kullanılabilir olduğunu ve bir takip çalışması kadar gerçeği yansıttığını göstermektedir.

Sonuç

Bu çalışmada birden fazla uyum ölçeği kullanılması ile metodolojik sınırlamalar telafi edilmeye çalışılmış ve yapılan regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı model oluştuğu görülmüş; psikoz hastalarının %74'nün antipsikotik tedaviye uyumsuz olduğu belirlenmiştir.

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Özcan Y, Özişik I, Ünal S, et.al. Efficacy of risperidone on positive and negative symptoms of schizophrenia and memory functions. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2000; 10 : 182–188.
2. Chia LR, Schlenk EA, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. Drugs Aging. 2006; 23: 191-202.
3. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. Harv Rev Psychiatry. 2007;15:245-58.
4. Dolder CR, Lacro JP, Warren KA, et.al. Brief Evaluation of Medication Influences and Beliefs Development and Testing of a Brief Scale for Medication Adherence. Journal of Clinical Psycofarmacology 2004; 24: 404-409.
5. Novick D, Haro JM, Suarez D, et.al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. Psychiatry Res 2010;176:109-113
6. Pennington M, McCrone P. Does Non-Adherence Increase Treatment Costs in Schizophrenia? PharmacoEconomics 2018; 36: 941-955. https://doi.org/10.1007/s40273-018-0652-3
7. Joe S, Lee JS. Association between non-compliance with psychiatric treatment and non-psychiatric service utilization and costs in patients with schizophrenia and related disorders. BMC Psychiatry. 2016;16(1):444.
8. Aquila R, Weiden PJ, Emanuel M. Compliance and the rehabilitation alliance. Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60 (Suppl. 19): 23-27.
9. Kassew T, Demilew D, Birhanu A, et.al.. Attitude towards Antipsychotic Medications in Patients Diagnosed with Schizophrenia: A Cross-Sectional Study at Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Schizophrenia Research and Treatment 2019: 1-9 Article ID 5094017, https://doi.org/10.1155/2019/5094017
10. Kampman O, Lehtinen K, Lassila V, et.al. Attitudes towards neuroleptic treatment: Reliability and validity of the Attitudes towards Neuroleptic Treatment (ANT) questionnaire. Schizophrenia Research 2000; 45; 223-234.
11. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophrenia Research 2000; 42:241-247.
12. McEvoy JP, Apperson LJ, Appelbaum PS. Insigt in schizophreniz. lts relation ship to acute psychopathology. J Nerv Ment Dis 1989; 177: 43-47.
13. Bellack AS, Bowden CL, Bowie CR, et al. The expert consensus guideline series: Adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J. Clin Psychiatry 2009; 70: 1- 48

14. Byerly M, Nakonezny P, Lescouflair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. Psychiatr Clin North Am 2007; 30: 437–452.
15. Remington G, Kwon J, Collins A, et.al. The use of electronic monitoring (MEMS®) to evaluate antipsychoticcompliance in outpatients with schizophrenia. Schizophr Res.2007; 90: 229–237
16. Roisin A Kemp and Anthony S. Patient Compliance David Comprehensive Care of Schizophrenia 2001; 269-280
17. Umut G, Altun ZÖ, Danışmant BS, et.al. Bir eğitim hastanesinde yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında tedavi uyumu, içgörü ve agresyon ilişkisi. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2012; 25:212-220.
18. Demirkol ME, Tamam L, Evlice YE,et.al. Psikiyatri hastalarının tedaviye uyumu. Çukurova Medical Journal 2015; 40:555-568.
19. Özdemir AD, İnanç L, Altıntaş M, et.al. Are treatment adherence and insight related to quality of life in patients with schizophrenia and bipolar disorder in remission? Anadolu Psikiyatri Derg 2018; 19: 443-450.
20. Desai R, Nayak R, Effects of Medication Nonadherence and Comorbidity on Health Resource Utilization in Schizophrenia, J Manag Care Spec Pharm. 2019; 25: 37-44. doi: 10.18553 / jmcp.2019.25.1.037.

Tablo I. Çalışma Grubunun Sosyo-Demografik Özellikleri			
		N	%
Cinsiyet			
	Erkek	80	54,8
	Kadın	66	45,2
Eğitim			
	İlköğretim	40	27,4
	Lise	60	41,1
	Üniversite	46	31,5
Medeni durum			
	Evli	49	33,6
	Bekar	77	52,7
	Boşanmış/dul/ayrı yaşıyor	20	13,7
Meslek			
	Çalışmıyor	73	50,0
	Öğrenci	9	6,2
	Memur	28	19,2
	İşçi	27	4,7
	Emekli	26	17,8
	serbest	3	2,1
İkamet			
	Aile ile	133	91,0
	Öğrenci yurdu	1	0,7
	Bakıcı ile	1	0,7
	Bakım evinde	2	1,4

	Yanlız	9	6,2
Bakım veren			
	Anne	49	33,6
	Baba	18	12,3
	Kardeş	21	14,4
	Akraba	2	1,2
	Bakıcı	2	1,4
	Eş	36	24,7
	Kendisi	13	8,9
Yaşam yeri			
	Kırsal	21	14,4
	Kentsel	125	85,6
Yaş ortalaması			
	Erkek	38,55 ±11,55	
	Kadın	37,44 ±10,49	

N: sayı

Tablo II. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri			
		N	%
Tanı			
	Şizofreni	133	91,1
	Şizoaffektif Bozukluk	13	8,9
Hastalığın Başlangıç Şekli			
	Hızlı	53	36,3
	Yavaş	64	43,8
	Ayırt edilemedi	29	19,9
Hastalık Süresi			
	2-5 yıl	30	20,5
	6-10 yıl	35	23.9
	11-15 yıl	34	23,3
	16-20 yıl	20	13,71
	20 yıl üstü	27	18,49
Yatarak tedavi			
	Yok	23	15,7
	1-2 kez	71	48,6

	3-4 kez	31	21,2
	5 ve üstü	21	14,5
Aile öyküsü			
	Yok	98	67,1
	Var	48	32,9
Tedavi Yeri			
	Ayaktan	116	79,5
	Yatarak	30	20,5
Düzenli Doktor kontrolü			
	Var	113	77,4
	Yok	33	22,6

N: sayı

Presentation ID / Sunum No= 103

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-8449-4778

İdrar Yolu Enfeksiyonu Tanısı ile Yatan Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Özlem Terzi[1], Exp. Dr. Emine Türkkan[1], Prof.Dr. Gülşen Köse Midillioğlu[1]

[1]SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

Özet

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada hastanemize idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile yatırılan hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile birlikte idrar yolu enfeksiyonuna yol açan etkenlerin profilini ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Eylül 2009-Eylül 2012 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile yatırılan 0-15 yaş arası 216 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Bulgular: Kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların yaş ortalaması 3,75±3,73; kız/erkek oranı 2/1 idi. En sık semptom olarak ateş görüldü. Kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrarda nitrit ve idrarda lökosit kümesi pozitifliği anlamlı derecede yüksek saptandı. Hastaların %43' ünde idrar kültüründe üreme saptandı. İdrar kültüründe en fazla Escherichia coli üredi. Antibiyotiklerden ampisilin, sefuroksim, seftriakson, trimetoprim-sulfometaksazol için direnç oranları yüksek; aminoglikozidler, nitrofurantoin ve karbapenemler için direnç oranları düşük saptanarak literatür ile uyumlu bulundu. Sonuç: Bu çalışmada idrar kültüründe üreme olan hastalarda, idrarda nitrit ve lökosit kümesi pozitifliği anlamlı derecede yüksek saptandı. İdrar kültürü sonucu olmayan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonu tanısı koyup tedaviye erken başlayabilmek için bu veriler kullanılabilir. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklere karşı ise yüksek direnç oranları bulundu. Bu nedenle başlangıç tedavisi olarak bu antibiyotikler tercih edildiğinde, antibiyotik duyarlılık testine göre tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Idrar Yolu Enfeksiyonu, Çocuk

The Evaluation of Child Patients Hospitalized With the Diagnosis of Urinary Tract Infection

Abstract

Aim of the study: İn this study, we aimed to investigate the factors that cause urinary tract infections and antibiotic susceptibility profile with the epidemiological and clinical features among children hospitalized with the diagnosis of urinary tract infection. Material and Methods: To evaluated retrospectively and the clinical and laboratory features 216 patients with 0-15 years old, who were hospitalized with a diagnosis of urinary tract infection in September 2009-September 2012 in our Pediatric Clinic. Results: The average age of patients with precise urinary tract infection was 3,75±3,73; the male/female ratio was2/1. Fever was seen as the most common symptom. In patients with exact urinary tract infection, urine nitrite and higher positivity leukocytes were significantly detected. %43 of patients had positive urine culture. Mostly the Escherichia coli was

propagated in urine culture. The resistance was determined in high rates for the antibiotics ampicillin, cefuroxime, ceftriaxone, trimethoprim-sulfamethoxazole; low rates against the aminoglycosides, nitrofurantoin, and carbapenems, and found in accordance with the literature. Conclusion: In this study, urine nitrite and higher positivity leukocytes were detected significantly high among patients with a positive urine culture. In patients without the result of urine culture, these data can be used in order to start early diagnosis and treatment of urinary tract infection. The high resistance rates were found to antibiotics commonly used to treat urinary tract infections. Therefore, when these antibiotics are chosen as initial treatment, therapy should be reconsidered based on antibiotic susceptibility testing.

Keywords: Urinary Tract Infection, Children

GİRİŞ VE AMAÇ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocukluk döneminde üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlardır. Yenidoğan dönemi dışında yaşamın tüm dönemlerinde kızlarda erkeklerden 5-10 kat daha sık görülür. İYE başlıca kolonik bakterilerden kaynaklanır. Kızlarda bütün enfeksiyonların %75-90'ından Escherichia coli (E.coli) sorumludur. Bunu Klebsiella ve Proteus takip eder.

İYE, üriner sistemde bakteri üremesi olduğu anlamına gelen çok genel bir kavramdır. Klinik bulgulara neden olabileceği gibi (semptomatik enfeksiyon), belirtisiz (asemptomatik) de seyredebilir. Belirtisiz enfeksiyon ancak tarama testleri ile saptanabilir. İYE böbrek parankimini tutarak akut piyelonefrit tablosuna yol açabileceği gibi alt üriner sistemi tutarak akut sistit gibi de seyredebilir. Küçük çocuklarda bu ayrımı yapmak güçtür. Enfeksiyon piyelonefrit gibi kabul edilerek gerekli inceleme, tedavi ve izlem uygulanmalıdır. Bu şekilde parankim hasarı riski azaltılabilir.

İYE, böbrek yetersizliği ve son dönem böbrek hastalığı gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Bazı yazarlar İYE'nin bir risk faktörü olduğu konusunda şüphelidir, çünkü böbrek yetersizliği olan hastaların sadece %2'sinde İYE öyküsü bulunmaktadır. Bu çelişki muhtemelen İYE risklerinin daha iyi tanınması ile tanı ve tedavinin başlatılmasına bağlıdır. İYE şüphesi varlığında, idrar kültürü alındıktan sonra en sık karşılaşılan mikroorganizmalara etkin olan ampirik antibiyotiklerle tedaviye başlanır. Ancak uygun olmayan antibiyotik kullanımı nedeniyle birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişmiştir.

Bu çalışmada, çocukluk döneminde İYE tanısı ile yatan hastalara ait epidemiyolojik verileri, saptanan bulguları, semptomları, laboratuvar tetkiklerini ve görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgileri birlikte değerlendirerek, aynı zamanda İYE'ye yol açan etkenlerin profili ve antibiyotik duyarlılıklarını da araştırarak yararlı olabilecek sonuçlara ulaşmayı amaçladık.

EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda İYE prevalansı yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Ateşi olan 2-12 ay arası bebeklerde İYE %5,6; 2 ayın altındaki yenidoğanlarda %4,6 oranında saptanmıştır. İYE yenidoğan dönemi dışında kızlarda daha fazla görülür, yenidoğan döneminde ise erkeklerde daha fazladır[1,2]. İlk ayda tüm yenidoğanlarda İYE insidansı %0,1-1 arasındadır ve düşük doğum ağırlığında %10'a kadar çıkabilir[2].

İlk bir yaşta erkek/kız oranı 2,8-5,4 civarındadir. Bir yaşından sonra belirgin olarak kızlarda daha fazla görülür, erkek/kız ortalaması 1/10 olur [3]. Okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda ise bakteriüri insidansı kızlarda %0,7-1,9; erkeklerde %0,02-0,04 arasındadır. Semptomatik İYE insidansı 11 yaşından küçük kızlarda %3, erkeklerde %1,1 olarak bildirilmiştir[4]. Geniş epidemiyolojik çalışmalar yapılsa bile, semptomların değişken olması, asemptomatik bakteriürilerin gözden kaçması, kolonizasyon–enfeksiyon ayırımının zor olması gibi nedenlerle İYE'nin gerçek sıklığı yansıtılamamaktadır.

ETYOLOJİ

Üriner traktus, distal üretra dışında normalde sterildir. İYE'de en sık rastlanan etkenler gram negatif enterik bakterilerdir. Bunların arasında da %80 sıklıkla E.Coli ilk sırayı almaktadır. Anatomik olarak normal yapıda olan üriner sistemde ancak üropatojen virülans faktörlerine sahip olan E.coli tipleri kolonize olarak enfeksiyona neden olabilir. İYE'ye neden olan diğer bakterilerden Klebsiella ve B grubu streptekoklar yenidoğan döneminde sepsis şeklinde seyreden enfeksiyonlarda; Proteuslar genellikle komplike olmayan sistit vakalarında, üriner sistem taşı olanlarda ve sünnet olmamış erkek çocuklarda; Staphylococcus albus ergenlik dönemindeki kızlarda sık görülen enfeksiyonlar olmak üzere dikkat çekmektedir. Staphylococcus

saprophyticus da adölesanlarda ve her iki cinste görülür. Üriner traktusta malformasyon ya da disfonksiyon bulunan hastalarda, üriner traktus açısından daha az virülan olan diğer bakteriyel türler de görülebilir (Enterokoklar, Pseudomonas, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, *Haemophilus* influenza ve grup B streptokoklar gibi)[5-9].

Mantarlar da İYE etkeni olabilirler. Daha çok sistit nedeni olan mantarlar; kateter takılan, diabetes mellituslu, hastanede yatan geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanıldığı prematür ve immun sistemi bozuk olan hastalarla, uzun süreli sonda takılı olan hastalarda daha çabuk gelişmektedir. Mantarlar, özellikle candida albicans böbrekte kolonize olabilir ve mantar topları üreterlerde tıkanmalara yol açabilir[10].

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

İYE'nin büyük çoğunluğu asendan enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkar. Fekal floradaki bakteri, perineumda kolonize olur ve üretradan mesaneye girer. Eğer bakteri mesaneden böbreğe doğru çıkarsa akut piyelonefrite neden olur. Enfekte idrar, immünolojik ve enflamatuar bir yanıtı uyarır. Sonuçta renal hasar ve skarlaşmaya neden olabilir.

Enfeksiyon ajanlarının üriner sisteme ulaşması 3 yoldan olur: Assendan yol, İYE'nin ortaya çıkmasına neden olan en yaygın yoldur (%90). Hematojen yol: Özellikle yenidoğan ve küçük bebeklerde görülür. Komşuluk yolu: Barsak fistülü ya da vaginal fistüllerin varlığında, mikroorganizma böbreğe ulaşabilir.

Assendan yol ile İYE oluşması için, en önemli ve birinci aşama üropatojenik mikroorganizmaların periüretral koloni oluşturmasıdır. Üroepitele invaze olan bir bakterinin normal bir üriner sistemde enfeksiyon yapabilmesi için üropatojenik virülansının olması gereklidir. Üriner sistemde anatomik ve nörolojik bozukluk varsa bakteriyel virülans faktörlerine ihtiyaç duyulmayabilir.

İlk birkaç ayda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlardan sonra, kullanılan antibiyotiklere karşı ilaç direnci oluşmaya başlar. Üriner traktusu invaze eden bakteriler genellikle kolon kaynaklıdır ve antibiyotik kullanımı ile normal kolon florası değişmektedir[9].

İYE oluşmasında etkili olan faktörleri gruplandıracak olursak, üç ana başlıkta toplayabiliriz:

1-Konak ile ilgili faktörler

Üriner sistem normalde, distal üretra haricinde sterildir. Mekanik, hidrodinamik, antiadherans ve immünolojik konak faktörleri ile bakteri arasındaki kompleks yapı bireyin İYE'ye hassasiyetini belirler[4]. Periüretral kolonizasyon (patojen mikroorganizmalara karşı bariyer), işemenin yıkayıcı özelliği, idrarın asit pH'sı, idrar immünglobulinleri (Ig), idrar Tamm Horsfall Proteini (THP), mukozal polisakkaritler (glikozaminoglikan) bakterilerin üroepitelyal hücrelere yapışmasını engelleyen önemli konak defans mekanizmalarıdır. Herhangi bir nedenle konağın savunma mekanizmalarında bozukluk oluşursa İYE'ye neden olabilir.

Üropatojenin üriner sisteme girişini kolaylaştıran faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

a)Perineal ve Periüretral faktörler: Alt üriner yol koruyucu mekanizmalarında meydana gelen bozukluklardır. Erkeklerde idrar akımını engelleyen fimozis ve meatus darlığı, kızlarda üretranın kısa oluşu gibi durumlar örnek olarak verilebilir. İYE'nin sünnet derisi ile ilişkisini destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Bu risk prepisyal derinin gram negatif bakterilerle yoğun biçimde kolonize olduğu ilk yaş için daha yüksektir. İn vitro çalışmalarda prepisyumun mukozal derisine fimbrialı E.coli'lerin daha sıkı yapıştıkları, buna karşılık nonpatojen E.coli'lerin ise yapışmadıkları gösterilmiştir.

b)Mesane ile ilgili faktörler: İdrarı steril olarak koruyabilmek için mesanenin de bazı savunma faktörleri vardır. Bunların başında mesanenin periyodik ve tam olarak boşaltılması gelir. Mesanenin hızlı ve etkin bir şekilde boşaltılması ile sağlıklı bir mesane kendisine ulaşmış olan bakterilerin %99'unu dışarı atabilir. Bu nedenle disfonksiyonel işeme ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları arasında ilişki vardır [11].

Benzer şekilde, tekrarlayan İYE ile kabızlık arasında da belirgin bir korelasyon vardır. Bu ilişki teorik olarak mesanenin ve mesane boynunun dışkı kütlesi tarafından mekanik olarak baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görülse de asıl nedenin konstipasyonlu çocuklarda aynı zamanda disfonksiyonel işemenin ve mesanenin tam olarak boşaltılamamasının olduğu daha doğrudur. Hastaların bir kısmında konstipasyon tedavi edildikçe İYE riski de azalmaktadır[12].

Yapılan çalışmalar, mesanede yüzeysel, aside duyarlı, doğal bir antiadherans mekanizmasının varlığını ortaya koymuştur. Histolojik çalışmalar bu antiadheran yapının ince bir mukopolisakkarit tabaka olduğunu göstermiştir. Bu madde glikozaminoglikan yapıdadır ve hidrofilik olduğundan su ve idrar gibi aköz sıvıları çekerek yüzeyde ince bir film tabaka oluşturur. Bakterilerin hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilmeleri için bu tabakaya penetre olmaları gerektiğinden bu tabaka antiadheran etki gösteren bir savunma mekanizması oluşturmaktadır.

c)Koruyucu nitelikte olan fizik ya da kimyasal faktörlerin değişmesi: İdrarın normalde asit olan pH'sı ve içerdiği lizozomal enzimler bakteriler için iyi bir üreme ortamı sağlamazlar. Bunların varlığını bozan patolojiler hazırlayıcı faktör fonksiyonu görürler. İdrarda bulunan organik asitlerden en yaygın olanı hippurik asittir ve bakteriyostatik etki gösterir. İdrarda bulunan düşük molekül ağırlıklı poliaminler ise E.coli'nin yapışmasını engellerler. Ancak bunların aksine idrarda glukoz ve prolinin bulunması enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır.

d)Hücresel koruyucu nitelikteki faktörlerin değişmesi: Organizmanın en güçlü koruyucusu olan immun yanıt çeşitli patolojilerle bozulduğunda üroepiteli koruyan lokal immun antikor yanıtı ve Ig salgı miktarı özellikle IgA'nın düşük salgısı ortamı enfeksiyon gelişmesine uygun hale getirir. İdrar immünglobulinleri olarak az miktarda IgG, IgA, IgE ve bunlardan daha az miktarda IgM ve IgD bulunduğu bilinmektedir. Lokal sekretuvar IgA E.coli'nin perirenal hücrelere yapışmasını ve kolonizasyonunu azaltmaktadır[13].

e)Üriner sistem mukozasına ait faktörler: Üriner sistem epiteli tarafından oluşturulan bariyer ve lokal bakterisidal etkili proteinlerin üretimi de konakçı savunmasını sağlayan faktörler arasındadır. Son dönemde yapılan araştırmalarda belirlenen toll-like reseptörler (TLRs), patojene bağlı moleküler paternleri hatırlayarak gerekli immun cevabın aktivasyonunda rol alan reseptörlerdir. Özellikle TLRs 2, 4 ve 11 İYE ile ilişkilidir[14,15].Üriner sistemden salgılanan proteinler de üriner sistemin doğal immunitesi açısından büyük önem taşır. THP ya da üromodulin idrarda en fazla bulunan proteindir. Bu madde üroepitelin üzerini ince bir tabaka halinde örtmektedir. Sadece henlenin kalın kolundan salgılanır ve üriner sitemin antibakteryel defansında önemli bir fizyolojik rol üstlenir. İmmun sistemin aktivasyonunda endojen uyaran olarak yer alır. THP üropatojenik E.coli türlerinin kolonizasyonunu önler ve tip 1 fimbrialar ile oluşan bakteriyel yapışmaya engel olur. Doğal ve adaptif immünitede regülatör rol oynar ve konakçı immünitesinde etkisi büyüktür[16].

g)İmmün sistemin koruyucu etkisi: Bakteriler hem klasik hem de alternatif yoldan komplemanı uyarırlar ve bu yolla opsonizasyon sağlanır. Ancak buna karşıt olarak kompleman aktivasyonu ile bakterilerin temizlenmesi işlevi konakçı dokularında hasar ile sonlanabilir. İn vitro çalışmalarda bakterinin C3 ile opsonizasyonunda renal epitelyal hücrelere invazyonunun kolaylaştığı gösterilmiştir. Üriner patojenlerin kompleman aracılığı ile hücre içine geçişlerinin araştırılması gelecekteki tedaviler açısından önem taşımaktadır[17].

Bakterilere ait lipopolisakkarit yapılar monosit ve makrofajları proinflamatuar sitokinler salgılamak üzere uyarır. Bu sitokinler Tümör nekrozis faktör–alfa ve interlökinlerden (İL) IL-1, IL-6, IL-8 başta olmak üzere pek çok proinflamatuar mediatörlerdir. Nötrofillerden ve lokal olarak renal epitelden salınan, doğal bağışıklık cevabında rol alan defensinler antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler[18]. ABO kan grubu sisteminin suda eriyen bazı antijenlerinin İYE'de bakteriyel invazyona rezistans oluşturduğu gösterilmiştir. Bu özellik otozomal dominant olarak kalıtılır. Üroepitel üzerindeki reseptörlerin varlığı konakçı duyarlılığının göstergesidir ve üroepitel üzerindeki reseptör glikolipidlerinin "B" kan grubu ile ilişkisi dolayısıyla bu kan grubunu taşıyan kişilerde akut pyelonefrit daha sık olarak görülür[19].

h)Periüretral Bakteriel Flora: Periüretral bölgeye kolonize olan bakteriler, patojenik bakterilere karşı defans mekanizması oluşturlar. İYE oluşmasında ilk basamak, periüretral floranın başta E.coli olmak üzere Gram negatif basillerle değişmesidir. Antibiyotik kullanımı bu değişimi indükleyebilir. Hayatın ilk yılında enterokoklar ve enterobakterler, başta kolon kökenli bakteriler sağlıklı çocukların normal periüretral florasını oluştururlar. Bu kolonizasyon bir yaşından sonra giderek azalır, enterobakter ve enterokoklara beş yaşından sonra nadiren rastlanır. Küçük kız çocuklarında E.coli daha sık gözlenir. Erkek çocuklarda hayatın ilk 6 ayında E.coli sık iken, sonraki yaşlarda Proteus öne geçer[9].

1.Konakçı ile ilgili predispozan faktörler

a)Vezikoüretral reflü

- Primer: İntramural üreterin kısalığı, üreteral duplikasyon, ektopik üreter, üreterosel.

- Sekonder: İnfravezikal obstruksiyon (Posteroüretral valv,üretra darlığı), nörojen mesane, non-nörojen mesane, infeksiyon.

b)Obstruksiyonlar

- Doğumsal: Ürereopelvik açı darlığı, üreterovezikal darlık, posteroüretral valv, üretra darlığı.
- Edinsel: Üriner sistem taşları, yabancı cisim (kateter, bakteri artıkları), dıştan bası.

c)Çeşitli malformasyonlar: Multikistik displastik böbrek, hipoplastik böbrek, at nalı böbrek.

d)Kateterizasyon ve enstrümentasyon

e)Üretranın kısa oluşu: Kız çocuklar, uygunsuz anogenital hijyen, kıl kurdu enfestasyonları.

f)Genetik.

3. Bakteriyel Özellikler

Hastalardan elde edilen E.coli tiplerinde, sağlıklı çocukların fekal florasından elde edilen E.coli tiplerinden farklı virülans faktörleri vardır:

a) Belirleyici serogruplar yapan Lactobacillus plantarum synthetic medium.

b) O antijeni ya da endotoksin: O antijeni toksiktir, ateş ve inflamasyonu tetikler.

c) Kapsüler/K antijeni: Fagositozdan ve serumdaki antibakteriel moleküllerin etkisinden korur.

Adheziv kapasite: Üriner traktusa tutunmayı ve penetrasyonu sağlar. Adherans faktörler arasında toksinler ve fimbria yer alır. Anatomik ve fonksiyonel anomalilerin olmadığı durumlarda, adheziv kapasite en önemli üropatojenik E.coli (UPEC) özelliğidir. İYE'nin ciddiyeti, enfekte eden bakterilerin adheziv kapasitesi ile koreledir. Pyelonefrit gelişen kızların idrarlarından elde edilen E.colilerin %70'inde, üroepitel hücrelere spesifik adheziv reseptörler bulunmuştur[20].

E.coli, üç tip fimbria (pili) içerir. S ve P tipi üst üriner epitele ve böbrek epiteline, tip 1 ise mesane epiteline tutunmasını sağlar. P fimbrialar, P kan grubu sistemi antijenlerini tanır ve akut piyelonefrit ile ilişkilidir. P fimbria pozitif E.coli türleri intestinal kanalda daha uzun süre kalırlar ve negatif türlere göre belirgin şekilde daha fazla IL-6 salınımına neden olur. Tip 1 fimbria mannoz içeren reseptörlere bağlanır. Bu reseptörler üroepitelde ve sekretuar glikoproteinlerde bulunur. Bu üroepitelyal hücreleri bakteriyel kolonizasyondan korur. Tip 1 fimbria içeren E.coli suşları belirgin şekilde daha patojendir[5,7,9,21].

İYE'nin uzun dönemde renal skarlaşma ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açtığı kesin olarak bilinmekle beraber, bu olayın nasıl gerçekleştiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda çalışmalar matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) ve doku inhibitörü metalloproteinases-1 (TIMP-1) rolleri üzerine yoğunlaştırılmış, fare modelleri ve hücre kültürlerinde rolleri araştırılmıştır[22].

Çalışmalarda akut piyelonefrit esnasında TIMP-1 ve MMP-9 düzeylerinde artışın, artmış inflamasyonla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar TIMP-1 düzeyinin MMP-9 düzeyinden daha etkin bir inflamasyon belirteci olduğu ve renal skarlaşma ile daha korele olduğunu göstermiştir[22]. Sitotoksik nekrotizan faktör 1'in, CXCR-1 ekspresyonunu baskılayarak IL-8 yapımının yükselmesine ve böylece nötrofil migrasyonu ve renal hasarda artışa sebep olarak ile akut piyelonefritte rol oynadığı düşünülmektedir[22].

KLİNİK

İYE'nin çocuklarda asemptomatik bakteriüriden semptomatik komplike piyelonefrite kadar oldukça geniş bir spektrum göstermesi ve ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından hastanın klinik değerlendirilmesinin doğru şekilde yapılması büyük önem taşımaktadır. Hastaların klinik özellikleri yaş, cins ve altta yatan anatomik ya da nörolojik bozukluklara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir[4].

İYE kliniği oldukça değişkendir. Hayatı tehdit eden septik şok ve dehidratasyona neden olabileceği gibi tesadüfen bulunan asemptomatik enfeksiyon olarak da karşımıza çıkabilir. İYE daha nadir olarak kronik piyelonefrit, renal kortikal abse ya da karbonkül, perinefrik abse, epidimoorşit, malakoplaki ve ksantogranülomatöz piyelonefrit gibi tablolara yol açabilir.

İYE'nin klinik formları:

1-Sistit: Mesanenin bakteriyel tutulumunu gösterir ve dizüri, sıkışma, sık idrara gitme, suprapubik ağrı, inkontinens ve kötü kokulu idrar gibi semptomları içerir. Sistit, ateşe neden olmaz ve renal hasarla sonuçlanmaz.

2-Piyelonefrit: Çocuklardaki İYE'nin en ağır şeklidir ve irreversibl renal parankimal zedelenme için büyük bir potansiyel oluşturur. Karın ağrısı, yan ağrısı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, bazen de ishal ile karakterize olabilir. Bazı yenidoğanlarda ve süt çocuklarında sarılık, irritabilite, tartı kaybı ve beslenmede azalma gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Renal parankimin tutulumu akut piyelonefrit olarak adlandırılırken, parankim tutulumu yoksa piyelit olarak tanımlanmaktadır.

3-Asemptomatik bakteriüri (ABÜ): Çoğunlukla kızlarda ortaya çıkan ve hiçbir enfeksiyon bulgusu olmadan pozitif idrar kültürüne sahip olgulardır. Bu bakteriler, üriner sistemdeki immün yanıttan korunmak için antijenik yönden zayıf, kapsülsüz ve adherans kabiliyeti düşük suşlara dönüşürler. Virülansın düşük olması nedeniyle de enflamatuar yanıt yetersiz olur. Bu çocukların bazılarında dizüri, sık idrar yapma, enürezis nokturna gibi yakınmalar olabilir. Bazen de İYE öyküsü alınabilir. Bu nedenlerle bir hastaya ABÜ tanısı koyarken dikkatli olunmalı ve çocuklar anomaliler açısından değerlendirilmelidir. Kısa süreli antibiyotik tedavisi ile bakteriüri kaybolur, ancak kız çocuklarında tekrarlama riski vardır. ABÜ'lü çocuklar az da olsa pyelonefrit riski taşır[23].

4-Anlamlı bakteriüri: Kontaminasyon ile enfeksiyonu ayırt edebilmek için kullanılan bir terimdir. İdrarda bulunan bakteri sayısının, anterior üretradaki mikroorganizmaların kontaminasyonundan fazla olması olarak tanımlanır. Uygun koşullarda örnek alınarak yapılan idrar örneğinde 100.000 ve üzeri koloni/ml üreme anlamlı bakteriüri olarak kabul edilir.

5-Perinefritik abse: Renal parankimdeki veya hematojen yolla gelen mikroorganizmaların böbreği çevreleyen yumuşak dokuyu sararak enfeksiyon ve apse meydana getirmesidir. Genellikle tek taraflıdır. Etken Stafilokok, E.coli, Klebsiella, Psedomonas ve Proteus olabilir. Lökositoz, piyüri, bakteriüri birlikte bulunduğunda sıklıkla kan kültürleri de pozitiftir[20].

6-Üretrit: Üretranın enflamasyonu olmakla birlikte ciddi üriner belirtiler verebilir. Travma, kötü hijyen koşulları, erkek çocuklarda retrakte olamayan prepisyum, balanit, kız çocuklarda yetersiz banyo, banyo sabunlarına ve köpüklerine duyarlılık, oksiyur enfekiyonu varsa perineal ağrı ve duyarlılık ile birlikte olabilir ve bazen kandida enfeksiyonları eşlik edebilir[20].

İYE kliniğini değerlendirirken bilinmesi gereken bazı terimler mevcuttur:

1-Relaps: İYE nedeniyle tedavi almış olan hastada, tedavinin tamamlanmasını izleyen iki hafta içinde bakteriürinin daha önce üreyen mikroorganizma ile yinelemesidir.

2-Reenfeksiyon: Daha önce üriner İYE nedeniyle tedavi almış olan hastada tedavi edilen mikroorganizmadan farklı bir etkenle enfeksiyonun yinelemesidir.

3-Steril piyüri: İdrarda piyüri gözlenirken, kültürde üreme olmamasına denir[23]. Kısmen tedavi edilmiş İYE, interstisyel nefrit, renal tubüler asidoz, renal taş, apandisit, dehidratasyon, renal tüberküloz gibi durumlarda görülür.

İYE olan çocuklarda, yaş ve semptomlar arasındaki ilişki görülmektedir:

1.Yenidoğan ve süt çocuğu: Hipotermi ve hipertermi, kusma, ishal, irritabilite, sepsis, büyüme geriliği, kilo alamama.

2.Oyun çocuğu: Karın ağrısı, kusma, ishal, kabızlık, ateş, büyüme geriliği.

3. Okul çocuğu: Dizüri, sık idrar yapma, acil idrar yapma hissi, karın ağrısı, inkontinans, konstipasyon, enürezis, ateş, böğür ağrısı.

4. Adölesan: Dizüri, sık idrar yapma, acil idrar yapma hissi, karın ağrısı, ateş, böğür ağrısı.

TANI

İYE olan çocuğun değerlendirilmesi dikkatli bir öykü alınması ile başlar. Çünkü mesane boşalması İYE oluşmasında ve önlenmesinde önemli bir rol oynadığından dikkatli bir işeme öyküsü almak, altta yatan işeme disfonksiyonunu saptayabilmek için önemlidir. Aile öyküsü de sorgulanmalıdır. Enfeksiyona eğilimi olan bir bireyde hereditenin önemli bir rolü olabilir[24].

Ağırlık, boy ve kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. Dikkatli bir karın palpasyonu ile kitle, mesane distansiyonu veya fekalomla oluşan abdominal kitleler saptanabilir. Genital muayenede, erkekler meatus darlıkları ve fimozis, kızlar labial adezyonlar yada vulvovaginitis açısından değerlendirilmelidir. Enkoprezis ve enürezisle birlikte olan işeme bozukluklarında ayrıntılı bir nörolojik muayene ile perineal ve alt ekstremite reflekslerine bakılmalıdır. Lumbosakral muayene ile sakral dimpling, spinal anormallikler araştırılmalıdır. Öyküde şiddetli konstipasyon ya da enkoprezis olan çocuklarda rektal muayene yapılmalıdır.

Özellikle yenidoğan ve küçük yaştaki çocuklarda üriner sistemle doğrudan ilişkili belirti ve bulgular nadirdir. Bu yaş grubundaki İYE'nin belirtileri huzursuzluk, iştahsızlık, emmeme, kusma, kilo alamama, uzamış sarılık, ishal veya santral sinir sistemiyle ilgili belirtiler olabilir ve genellikle sepsis ile birliktedirler. Yüksek ateş özellikle ilk yaş içinde olmak üzere her yaşta İYE'ye eşlik eden önemli bir bulgudur. Ateş yenidoğanlar hariç 1-12 ay arası bebeklerde İYE'nin tek belirtisi olabilir.

Semptomların varlığına ve idrar tahlili bulgularına göre İYE'den şüphelenilir, ancak kesin tanı ve uygun tedavi için idrar kültürü gerekir. Tuvalet eğitimi almış çocuklarda orta akım idrarı genellikle yeterlidir. İYE'nin tanısı uygun koşullarda idrar örneklerinden alınan kültürde anlamlı sayıda bakteriürinin gösterilmesi esasına dayanır. İdrar örneğinin bekletilmeden ekimi önemlidir, çünkü idrar oda sıcaklığında 60 dakikadan daha fazla durursa, idrar enfekte olmadığı halde, minör kontaminantların çoğalması hatalı olarak İYE'yi düşündürebilir.

İdrar analizi kültür yapılan örnek ile aynı olmalıdır. Piyüri (idrarda lökosit) enfeksiyonu düşündürür, fakat enfeksiyon piyüri olmaksızın da ortaya çıkabilir, bu nedenle bu bulgu tanısal olmaktan çok tanıyı destekleyicidir. Aksine, İYE olmadan piyüri olabilir. Nitrit ve lökosit esteraz genellikle enfekte idrarda pozitiftir. Üriner sedimentte beyaz kan hücrelerinin dökülmesi böbrek tutulumunu düşündürür. Eğer çocuk asemptomatikse ve idrar analizi normalse, idrarın enfekte olması olası değildir. Bununla beraber, eğer çocuk semptomatikse, idrar analizi negatif bile olsa İYE olması mümkündür.

Akut renal enfeksiyonla birlikte, lökositoz, nötrofili, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeyinde yükselme sık görülür. Son ikisi bakteriyel enfeksiyonun spesifik olmayan belirteçleridir ve bunların yükselmesi çocuğun piyelonefrit olduğu anlamına gelmez. Renal absede, beyaz kan hücrelerinin sayısı belirgin olarak yükselir. Piyelonefritte sepsis sık görüldüğünden, özellikle süt çocuklarında ve obstrüktif üropatisi olan bütün çocuklarda kan kültürü alınması önerilmelidir.

LABARATUAR VE RADYOLOJİK İNCELEMELER:

1.Biyokimyasal incelemeler

İdrar Analizi: İYE varlığında genellikle idrar bulanık görünümlüdür, nadiren kanlı ve bazen de duru görülebilir. Piyüri ve bakteriüri İYE'nin iki önemli bulgusudur. Piyüri santrifüj edilmiş idrar örneğinde mikroskop ile ×40 büyütmede, her alanda 5'in üzerinde lökosit görülmesi veya santrifüj edilmemiş idrarda 10'un üzerinde lökosit/mm^3 saptanması anlamına gelir ve üriner inflamasyonun bir göstergesidir. Bakteriüri olmasına rağmen hastaların %34-50'sinde piyüri olmayabilir. Ancak ateş, dehidratasyon, renal tüberküloz, nefrolitiyazis ve mekanik irritasyon gibi bazı durumlarda da idrar kültüründe üreme olmadan piyüri saptanabilir. Santrifüje edilmeden, taze idrardan hazırlanarak gram boyası ile boyanan preparatların 100× büyütmeyle incelenmesi ile, her alanda ortalama en az bir bakterinin görülmesi idrarın 1 mililitresinde 10^5 ve daha çok bakteri varlığına eşdeğer sayılmaktadır. Mikroskopik olarak idrarın incelenmesi İYE düşünülen hastada yararlı olmakla beraber kesin tanı koydurucu değildir. Hastanın tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde klinisyene yardımcı olabilir. Rutin bir idrar tetkiki sıklıkla tanıyı İYE'ye yönlendirse de idrar mikroskopisinde lökositlerin görülmesinin tek başına İYE lehine güvenilirliği en fazla % 70 civarındadır[(25)].

Nitrit testi: Normalde idrarda bulunan nitratı, bakteriler nitrite indirgeyebilirler. Bu test için idrarın mesanede en az dört saat beklemiş olması gereklidir. Bu nedenle en uygun numune sabah ilk idrarıdır.

Lökosit Esteraz testi: Lökosit içeren idrarda, nötrofiller içindeki esterazı saptayan histokimyasal bir yöntemdir. Nitrit testi ile birlikte kullanıldığında spesifitesi artar.

İdrar kültürü: Alınan idrar, kalibre edilmiş platin çubukla (0.01-0.001 ml) agar plaklara ekilerek 37 derecede 24 saat inkübe edilip oluşan koloni sayılır. Kültür örneğinin alınış biçimi önemlidir. Orta akım idrar örneğinde 10^5 koloni, idrar sondası ile alınan idrar örneğinde 10^3-10^4 koloni anlamlı iken, suprapubik yöntemle alınan 1 koloni dahi pozitif kabul edilir. Bazı kaynaklarda ise 1000 CFU/ml olarak kabul edilmektedir.

Çocuklardan idrar elde etme yöntemleri:

- Orta akım yöntemi: Genital bölge su ve sabunla temizlenir, sonrasında kızlarda labiumlar erkeklerde prepisyum geriye çekilerek üretra florası ile kirlenen ilk idrar atılır ve orta akımdan idrar alınır. Tuvalet eğitimini tamamlamış uyumlu her yaştaki çocukda uygulanabilir.
- Torba bağlama: Genital bölge su ve sabunla temizlenir, idrar torbası üretra ağzını içine alacak şekilde perineal bölgeye yerleştirilerek idrar örneği alınır. Yenidoğanlarda ve tuvalet eğitimini tamamlamamış çocuklarda bu yöntemle idrar örneği alınabilir. Kontaminasyon riski nedeni ile kültür negatif olduğunda anlamlı bir yöntemdir[4].
- Suprapubik aspirasyon veya sonda yöntemi: İdrar torbası ile alınmış kültürde anlamlı bakteriüri (>105 CFU/ml) varlığında, yenidoğan ve tuvalet eğitimini tamamlamamış küçük çocuklarda ve derhal tedavi başlanması gereken klinik durumlarda uygulanabilir. Ancak kateterizasyon, enfeksiyon riski taşıması ve bir yaşından büyük çocuklarda psikolojik sorunlara yol açabileceği için nadir kullanılan yöntemdir.

Alınan idrar örnekleri, en kısa zamanda idrar incelenmesi ve kültür için laboratuvara gönderilmelidir. Eğer bu mümkün değilse, kontaminasyonu önlemek için +4 derecede buzdolabında saklanmalıdır.

2. Radyolojik incelemeler

Çocuklarda İYE'yi değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleri hastanın yaşı, cinsiyeti, geçirdiği enfeksiyon sayısı ve enfeksiyonun anatomik lokalizasyonuna göre bazı farklılıklar göstermektedir. Küçük çocuklarda tek bir İYE ile bile renal skar gelişme riski bulunmaktadır. Bu nedenle, ilk İYE'den sonra 5 yaşından küçük tüm çocuklar ile 5 yaşından büyük işeme bozukluğu olan tüm çocuklar ve febril ya da tekrarlayan İYE geçiren kız çocukları görüntüleme yöntemleri ile araştırılmalıdır[26].

Direkt üriner sistem grafisi: Taş, nefrokalsinozis ve vertebra anomalileri saptanabilir.

Ultrasonografi (USG): Ağrısız, noninvaziv, kolay ve renal fonksiyonlardan bağımsız olarak uygulanabilir. Böbrek büyüklükleri, ekojenitesi ve kontürleri değerlendirilerek parankimal hastalıklar hakkında bilgi edinilebilir. Üriner sistem taşları, üreteral dilatasyon, rezidü idrar, mesane duvar kalınlıkları ve trabekülasyonu, diğer batın ve pelvis organları kolaylıkla değerlendirilebilir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) iki yaşın altında febril İYE geçiren tüm hastalara USG incelemesi ve enfeksiyon sonrasında sistografik inceleme önermektedir. USG erken dönemde akut üst üriner sistem enfeksiyonu komplikasyonlarını göstermede oldukça etkindir. Renal ve perirenal apse, piyelonefrit bulgularını gösterebilir. Ancak USG sonuçlarının %1'den daha az hastada tedavinin seyirini değiştirdiği gösterilmiştir[27].

Voiding sistoürogram (VCUG): Mesane fonksiyonu, anatomisi ve VUR varlığını incelemede önemli bir yöntemdir. Özellikle erkek çocuklarda posterior üretral valv (PUV) için üretranın değerlendirilmesinde yardımcıdır. İYE sırasında yapılırsa, enfeksiyonu üst üriner sisteme taşıyabileceğinden ve enflamasyona bağlı ortaya çıkan VUR yanlış yorumlanabileceği için, enfeksiyondan 4-6 hafta sonra uygulanması önerilmektedir. Ancak bazı hastalarda İYE sırasında oluşan geçici VUR'un saptanması da anlamlı olabileceğinden, özellikle sık İYE geçiren çocuklarda erken evrede idrar steril hale geldikten sonra VCUG çekilebileceği bildirilmiştir. Konvansiyonel VCUG'nin en önemli dezavantajı radyasyondur[5,6,10,27].

Radyonüklid sistoürografi: RNC sırasında alınan radyasyon dozu VCUG'dakinin %1-2'si kadardır. Bu teknikle yüksek dereceli reflüler görüntülenebilir. Kız hastaların tetkik ve takibinde, VUR'lu kardeşlerin taranmasında kullanılabilir[4].

İntravenöz pyelografi (IVP): Venöz sisteme verilen kontrast maddenin böbreklerde atılımı sırasında anatomik yapı ve böbrek fonksiyonu hakkında genel bilgiler verir. Günümüzde USG, radyonüklid çalışmalar ve bilgisayarlı tomografi IVP'ye duyulan gereksinimi önemli ölçüde azaltmıştır.

Dimerkaptosüksinikasit (DMSA) Sintigrafisi: 99mTc DMSA Sintigrafisi renal korteksi en iyi görüntüleyen radyofarmasötik maddedir. Tubüler fonksiyonlar hakkında bilgi vermez. Akut pyelonefritte renal parankimde radyoizotop tutulumu fokal yada diffüz olarak azalır. Renal skarda ise kortekste volüm kaybı görülür[28]. Ancak AAP, iki yaşın altında da olsa ilk febril İYE'de rutin DMSA Sintigrafisi görüntülemesi önermemektedir[27].

TEDAVİ

İYE'de antimikrobiyal tedavinin amaçları şunlardır: Akut enfeksiyonun tedavi edilmesi, semptomatik rahatlamayı sağlamak, ürosepsisten ve kalıcı renal hasardan korumak, altta yatan anatomik bozuklukları saptamak ve tedavisini yapmak, tekrarları önlemek.

İYE'li bir çocuğun yönetimi bir sistem dahilinde olmalıdır. Uygun ve kesin tanı bu sürecin başlangıcını oluşturur. Enfeksiyonun uygun antibiyotik ile kesin tedavisi, destek tedavisi, görüntüleme yöntemlerinin istenmesi ve yorumlanması, hastanın belli aralıklarla izlenmesi, varsa cerrahi kararın cerrahla ortak alınması yönetimin önemli basamaklarıdır. Destek tedavisinde akut enfeksiyon döneminde gerekirse analjezik antipiretik verilmesi, yeterli gıda ve sıvı alımının sağlanması gerekir. Uzun süreli izlemde ise; tuvalet temizliğinin önden arkaya yapılması, değişik sabun, deterjan veya uygunsuz temizleme kağıtlarıyla perineal bölgenin tahrişinden kaçınılması, tahriş etmeyen yumuşak pamuklu iç çamaşırı giyilmesi, küvet yerine duş şeklinde banyonun tercih edilmesi, yeterli sıvı alımı, kabızlığın önlenmesi, idrarını tutmama eğitimi (3-4 saatlik aralarla mesanenin boşaltılmaya çalışılması) gibi önlemler yarar sağlayabilir. İYE hakkında aileye bilgi vermek uzun süreli işbirliğinin sağlanabilmesi açısından önemlidir[29].

Tedavide antibiyotik verilir. Tedavi süresi yenidoğan sonrası dönemde optimal klinik yanıt alındığı durumlarda 7-14 gündür. Alt İYE'de bu süre genellikle 7-10 gün, üst İYE'de ise 10-14 gün kadardır[3]. Ağır durumlarda veya beslenemeyen çocuklarda tedaviye hastanede ve parenteral başlanır, düzelme sağlandıktan ve hasta stabil olduktan sonra tedavi ayaktan devam edebilir. Meta analiz çalışmalarında oral antibiyotik tedavisi veya paranteral başlayıp ardışık oral devam eden antibiyotik tedavisi, çocuklarda ağır İYE tedavisinde paranteral tedavi kadar etkili bulunmuştur (30,31). Çocuklarda özellikle iki yaş altında 7 günden az tedavi rejimleri önerilmez. Klinik yanıt alınan durumlarda ek bir endikasyon yoksa 14 günden fazla tedavinin ek yararı genellikle olmaz. Kontrol idrar kültürü ise tedavi bitiminden birkaç gün sonradan bir haftaya kadar olan bir sürede idrarın steril olduğundan emin olmak için yapılır[3,32]. Bazı yazarlar çocuk asemptomatik olsa bile belli aralıklarla 1-2 yıl süresince takip idrar kültürü alınmasını önerir[3].

Yenidoğanda ve iki ayın altındaki bebeklerde idrar kültür sonuçları gelene kadar ampisilin+gentamisin (sepsis tedavisi) başlanır. Menenjitten şüpheleniliyorsa 3. kuşak sefalosporin verilir (ampisilin+3. kuşak sefalosporin şeklinde) veya tedaviye eklenir. Tedavi 2-3 hafta ve parenteral verilir. Tedavinin 24-48. saatlerinde kontrol idrar kültürü yapılır. Yenidoğan ve küçük bebeklerde VCUG için 4 hafta beklenecekse VUR ekarte edilene kadar antibiyotik (amoksisilin) proflaksisi verilir[33].

Ateşli 6 yaş altındaki çocuklarda kültür sonuçları çıkana kadar, sefalosporinler (1., 2., 3. kuşak) uygundur. Risk faktörü varsa veya 2 yaş altı çocuklarda 3. kuşak sefalosporin tercih edilmelidir. Sepsis bulguları varsa aminoglikozid eklenmelidir. Günde tek doz aminoglikozidin bölünen dozlar kadar etkili olduğu gözlenmiştir[34]. Genel durumu kötü, oral alımı olmayan, kusan çocuklarda başlangıç tedavisi parenteral olmalı gerekirse yatırılmalıdır, 48-72 saat sonra durumu düzelmeye başladıktan sonra oral tedaviye geçilebilir. Bu çocuklarda toplam tedavi süresi 14 gündür. Altı yaştan büyük çocuklarda üst İYE varsa, altı yaş altı çocuklara uygulanan yaklaşım uygundur. Alt İYE varsa kültür sonucu çıkana kadar amoksisilin/klavulonik asit, ampisilin sulbaktam, oral sefalosporinler verilebilir; ilk 48 saatte klinik düzelme varsa tedavi süresi 7-10 gün kadar olabilir. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda İYE'de ampisilin ve Trimetoprim-Sulfometaksazol'e (TMP-SMX) %50 üzerinde direnç saptandığından dikkatle verilmesi (veya verilmemesi) gereklidir[33].

Persistan İYE'de; nörojenik mesane veya anatomik defektlere bağlı rezidüel idrar, yabancı cisim (kateter veya taş gibi), VUR, idrar yollarında herhangi bir nedene bağlı staz, immun yetmezlik, rezistan suş ve/veya yetersiz tedavi düşünülmelidir. İYE'li çocukların yaklaşık %30-50'sinde rekürrens olur, bunların yaklaşık %90'ı ilk üç ay içinde görülür. Rekürrenslerin çoğu (%80) farklı fekal-kolonik bakterilere bağlı yeni enfeksiyonlardır ve son verilen antibiyotiklere dirençli olabilir. Rekürrens hızı antibiyotik tedavi süresiyle ilişkili değildir. Altı ayda 2 veya daha fazla, 12 ayda 3 veya daha fazla atak geçiren çocuklara kronik supresif antibiyotik (proflaktik antibiyotik) verilebilir. Rekürren enfeksiyon ve renal yapısal anomali/anatomik defekt, VUR gibi durumlarda sorun devam ettiği sürece proflaktik antibiyotik verilir. 6-10 yaşından sonra rekürrens riski azalır[33].

2007 National İnstitute for Health and Clinical Excellence (NICE) Kılavuzu'na göre;

Ciddi hastalık riski yüksek olan ve 3 aylıktan küçük çocuklar, hastaneye yatırılmalıdır.

3aydan büyük ve akut piyelonefrit veya üst İYE olan çocuklar, hastaneye yatırılmalıdır. Oral antibiyoterapiyi tolere edebiliyorsa 10 gün oral tedavi verilmelidir. Oral antibiyoterapiyi tolere edemiyor ise, intravenöz antibiyotik başlanır. Tedaviye yanıt 24-48 saat içinde alınan idrar kültürü ile değerlendirilir.

Sistit veya alt üriner sistem enfeksiyonu olan 3 aydan büyük çocuklar, İYE'den korunma yöntemleri anlatılarak, üç gün oral antibiyotik verilir. Tedaviye başladıktan 24-48 saat sonra idrar kültürü istenir.

2007 NICE Kılavuzu'na göre;

3ay-3 yaş arası çocuklarda İYE tanısı için acil mikroskopi ve kültür kullanımı:

Spesifik üriner semptomlar varsa; acil mikroskopi ve kültür için idrar örneği gönderilir ve antibiyotik tedavisi başlatılır.

Spesifik olmayan semptomlar varsa; ciddi hastalık riski yüksek olanlar; pediatri uzmanına yönlendirilir, ve acil mikroskopi ve kültür için idrar örneği gönderilir. Ciddi hastalık riski orta olanlar; pediatri uzmanına sevk edilir. Pediatri uzmanına sevk gerekli değilse, acil mikroskopi ve kültür için idrar örneği gönderilir. Mikroskopi pozitif ise antibiyotik tedavisi başlanır. Acil mikroskopi mevcut değilse dipstick testi düşünülür. Mikroskopide nitrit saptanırsa antibiyotik tedavisine başlanır.

Ciddi hastalık riski düşük olanlar; mikroskopi ve kültür için idrar örneği gönderilir. Mikroskopi veya kültür pozitif ise antibiyotik tedavisine başlanılır.

2007 NICE Kılavuzu'na göre,

3 yaş üstü çocuklarda, İYE yönetimi:

Lökosit esteraz ve nitrit testi pozitif ise; Antibiyotik tedavisine başlanır. Çocukta ciddi hastalık için orta ya da yüksek risk varsa, idrar kültürü istenir.

Lökosit esteraz negatif ve nitrit testi pozitif ise; değerlendirilen idrar örneği taze ise, antibiyotik tedavisine başlanır. İdrar kültürü için örnek gönderilir.

Lökosit esteraz pozitif ve nitrit testi negatif ise; mikroskopi ve kültür için idrar örneği gönderilir. Hastanın klinik seyri iyi ise, sadece İYE için antibiyotik verilir. Üriner sistem dışı bir enfeksiyon olabileceği gözönünde bulundurulur. Kültür sonuçlarına göre davranılır.

Lökosit esteraz ve nitrit testi negatif ise; İYE tedavisine başlanmaz. Hastalığın diğer nedenleri araştırılır. Gerek kalmadıkça idrar kültürü için örnek gönderilmez.

PROFLAKSİ:

TMP-SMX (2mg/kg/ tek doz), nitrofurantoin (1-2mg/kg/tek doz), ayrıca sulfizoksazol, nalidiksik asit, methenemin mandelat kullanılabilir. Yenidoğanlarda genellikle amoksisilin verilir (20mg/kg/tek doz). Altı ayın altındaki çocuklarda nitrofurantoin verilmez. TMP-SMX ise iki ayın üzerindeki çocuklarda proflaktik olarak verilebilir. Proflaksi için, geniş spektrumlu diğer antibiyotikler tercih edilmemelidir. Bir çalışmada rekürren İYE'yi önlemede nitrofurantoin TMP-SMX'den daha etkili bulunmuş ancak özellikle gastroentestinal yan etkileri nedeniyle tedavinin kesilmesi nitrofurantoin grubunda daha fazla gözlenmiştir. Çocuklarda İYE profilaksisinde kullanılacak uzun süreli antibiyotikler hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır[35]. Bir diğer metaanaliz çalışmasında rekürren İYE sıklığı araştırılmış, cerrahi uygulamanın antibiyotiğe anlamlı üstünlüğünün olmadığı en iyi ihtimalle düşük oranda olduğu öne sürülmüştür[36].

GEREÇ VE YÖNTEM

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07/05/2013 tarihli ve 91 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Bu araştırmada, Eylül 2009-Eylül 2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları servisine yatan bütün hastaların dosyaları hastane arşivinden taranarak, tanısı İYE olan dosyalar seçilerek incelendi. Bu hastaların hastane arşivindeki dosyalarından ve otomasyon sisteminde kayıtlı olan bilgilerinden faydalanılarak klinik ve laboratuar verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Eylül 2009–Eylül 2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları servisine yatan hastalardan yaş grubu 0-16 arasında olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastalar kesin İYE ve olası İYE olanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. Bu hasta grupları şu kriterlere göre taranarak veriler toplandı: Yaş ve cinsiyet, başvuru semptomları, özgeçmiş ve soygeçmiş, klinik bulgular, laboratuar tetkiklerinden kanda lökosit, CRP, tam idrar tahlilinde idrarda nitrit, idrarda lökosit esteraz, idrarda lökosit, idrarda lökosit kümesi, idrar pH'I, idrar kültürü, görüntüleme yöntemlerinden USG, DMSA sintigrafisi, tedavide kullanılan antibiyotikler, antibiyotik dirençleri.

Kesin İYE olma kriterleri: Yukardaki kriterlerin hepsini hasta dosya bilgilerinin içermesi.

Olası İYE olma kriterleri: İdrar kültüründe üreme olması dışındaki kriterleri sağlayan hastalar.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 15.0 versiyonu ve GraphPad InStat demo versiyonu kullanıldı. Bu çalışma için Ki-kare test, Fisher exact test, Student T test ile Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test ve Dunn's testten faydalanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi (*$p<0,05$ **$p<0,01$ ***$p<0,001$).

BULGULAR

Bu çalışma için, Eylül 2009–Eylül 2012 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları servisine yatan bütün hastaların dosyaları hastane arşivinden taranarak, tanısı İYE olan 330 hasta seçilerek incelendi. Buların arasından gerekli şartları sağlayan toplam 216 hasta çalışmaya dahil edildi.

1-Yaş ve Cinsiyet:

Hastaların yaşı 0 ile 15 yaş arasında değişmekte olup, kesin İYE tanısı olan hastaların yaş ortalaması 4,05; olası İYE tanısı olan hastaların yaş ortalaması 3,33 saptanarak istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı bulundu (p:0,003). Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş ortalaması ise 3,75±3,73 saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonu durumuna göre yaş

	Kesin idrar yolu enfeksiyonu			Olası idrar yolu enfeksiyonu			P
	Ort	Ss	Median	Ort	Ss	Median	
Yaş	4,05	3,20	3,00	3,33	4,28	1,00	0,003**

Çalışmada kesin İYE tanısı olan hastaların 62'si (%66,7) kız, 31'i (%33,3) erkek; kız/erkek oranı ise 2; olası İYE tanısı olan hastaların 52'si (%62,7) kız, 31'i (%37,3) erkek; kız/erkek oranı ise 1,67 olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunun ise 142'si (%65,7) kız, 74'ü (%34,3) erkek; kız/erkek oranı ise 1,92 olarak saptandı (Tablo 4.2). Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonu durumuna göre, kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonu durumuna göre cinsiyet

	Kesin İYE		Olası İYE		ki-kare	P
	n	%	n	%		
Kız/erkek	62/31	66,7/33,3	52/31	62,7/37,3	0,310	0,578

Yaş gruplarına göre hasta sayısına baktığımızda; kesin idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastaların büyük çoğunluğu 0-2 yaş grubunda %41,9 (n:39) bulunmakta olup, 2-5 yaş grubu %24,7 (n:23) ve 5 yaş üstü grup %33,3 (n:31) dağılımındaydı. 0-2 yaş grubundaki üstünlük istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,015). Olası idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğu ise 2-5 yaş grubunda %56 (n:69) olup, 0-2 yaş grubunda %18,6 (n:23) ve 5 yaş üstü grupta %25,2 (n:31) dağılımındaydı. Çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunu değerlendirdiğimizde 0-2 yaş grubunda %50 (n:108) olup, 2-5 yaş grubu %21,3 (n:46) ve 5 yaş üstü grup %28,7 (n:62) dağılımındaydı.

2-Başvuru Semptomları:

Başvuru semptomları sıklık sırasına göre; kesin İYE tanısı olan hastalarda, ateş (%69,9), kusma (%33,3), idrar yaparken yanma (%18,3), karın ağrısı (%14), huzursuzluk (%10,8), kanlı idrar (%4,3), sık idrara çıkma (%3,2), idrar kaçırma (%2,2), yan ağrısı (%1,1), kabızlık (%0), kokulu idrar (%0), bel ağrısı (%0) şeklindeydi. Olası İYE tanısı olan hastalarda, ateş (%72,3), kusma (%33,7), huzursuzluk (%14,5), karın ağrısı (%12), kanlı idrar (%12), idrar yaparken yanma (%7,2), sık idrara çıkma (%2,4), idrar kaçırma (%1,2), kabızlık (%2,4), kokulu idrar (%1,2), bel ağrısı (%12) ve yan ağrısı (%0) şeklindeydi. Çalışmaya dahil edilen bütün hasta

grubunu değerlendirdiğimizde ateş (%67,6), kusma (%33,3), idrar yaparken yanma (%13,9), karın ağrısı (%13,4), huzursuzluk (%13), kanlı idrar (%7,9), sık idrara çıkma (%2,8), idrar kaçırma (%1,9), kabızlık (%1,9), kokulu idrar (%0,5), bel ağrısı (%0,5) ve yan ağrısı (%0,5) şeklindeydi.

Kesin İYE tanısı olan hastaların 7'sinde (%7,5) şikayet yokken, olası İYE tanısı olan hastaların 5'inde (%6) başvuru esnasında bir şikayet yoktu. Toplam hasta sayısına baktığımızda ise, 12 hastanın (%13,5) başvuru esnasında bir şikayeti yoktu. Şikayeti olmayan bu hastalar daha önceden İYE geçirip kontrol için idrar örneği verdiği sırada İYE tespit edilmişti. İdrar yaparken yanma şikayeti, kesin İYE olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p:0,030). Diğer parametreler bakımından ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

3-Özgeçmiş ve Soygeçmiş:

Kesin idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastaların %29'unda tekrarlayan İYE öyküsü mevcut olup, olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalarda ise bu oran %6 olarak saptanarak, kesin idrar yolu enfeksiyonu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0,0001). Kesin idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastaların %2,2'sinde VUR öyküsü mevcut iken, olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalarda ise VUR öyküsü saptanmadı (Tablo 4.4). Kesin idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastaların %1,1'inde ailede nefrolojik hastalık öyküsü öyküsü mevcut iken, olası İYE tanısı olan hastalarda ise ailede nefrolojik hastalık öyküsü saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.3. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonu göre semptomlar

	Kesin idrar yolu enfeksiyonu		Olası idrar yolu enfeksiyonu		ki-kare	P
	n	%	n	%		
Ateş	65	69,9	60	72,3	0,122	0,726
Kanlı idrar	4	4,3	10	12,0	3,595	0,058
İdrar kaçırma	2	2,2	1	1,2	-	0,999
İdrar yaparken yanma	17	18,3	6	7,2	4,714	0,030*
Kokulu idrar	0	0,0	1	1,2	-	0,472
Sık idrara çıkma	3	3,2	2	2,4	-	0,999
Karın ağrısı	13	14,0	10	12,0	0,144	0,704
Bel ağrısı	0	0,0	1	1,2	-	0,999
Yan ağrısı	1	1,1	0	0,0	-	0,999
Kusma	31	33,3	28	33,7	0,003	0,955
Kabızlık	0	0,0	2	2,4	-	0,221
Huzursuzluk	10	10,8	12	14,5	0,550	0,458
Semptom yok	7	7,5	5	6,0	0,156	0,693

Tablo 4.4. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonuna göre özgeçmiş

	Kesin idrar yolu enfeksiyonu		Olası idrar yolu enfeksiyonu		ki-kare	P
	n	%	N	%		

İYE öyküsü	27	29,0	5	6,0	15,607	0,0001***
VUR öyküsü	2	2,2	0	0,0	-	0,499

Tablo 4.5. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonuna göre soygeçmiş

	Kesin idrar yolu enfeksiyonu		Olası idrar yolu enfeksiyonu	
	n	%	n	%
Ailede nefrolojik hastalık öyküsü	1	1,1	0	0
Aile öyküsü yok	215	98,9	0	0

4-Klinik Bulgular:

Kesin İYE olan hastaların fizik muayenesinde hastaların 15'inde (%16,1) eşlik eden solunum yolu enfeksiyonu bulgusu, 12'sinde (%12,9) kostovertebral açı hassasiyeti, 4'ünde (%4,3) batında hassasiyet, 1'inde (%1,1) fimozis, 1'inde (%1,1) hipospadias saptanmıştır. Olası İYE olan hastaların fizik muayenesinde ise hastaların 14'ünde (%16,9) eşlik eden solunum yolu enfeksiyonu bulgusu, 3'ünde (%3,6) kostovertebral açı hassasiyeti, 3'ünde (%3,6) batında hassasiyet, 3'ünde (%3,6) fimozis, 1'inde (%1,2) hipospadias tespit edilmiştir. Tüm hasta grubuna bakıldığında hastaların 29'unda (%33) eşlik eden solunum yolu enfeksiyonu bulgusu, 15'inde (%16,5) kostovertebral açı hassasiyeti, 7'sinde (%7,9) batında hassasiyet, 4'ünde (%4,7) fimozis, 2'sinde (%2,3) hipospadias olduğu görüldü. Kesin İYE olan hastalarda, kostovertebral açı hassasiyeti istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p:0,028) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonuna göre klinik bulgular

	Kesin İYE		Olası İYE		ki-kare	P
	n	%	N	%		
Eşlik eden solunum yolu enf.	15	16,1	14	16,9	0,017	0,895
Batında hassasiyet	4	4,3	3	3,6	-	0,999
Kostovertebral açı hassasiyeti	12	12,9	3	3,6	4,854	0,028*
Fimozis	1	1,1	3	3,6	-	0,344
Hipospadias	1	1,1	1	1,2	-	0,999

5-Laboratuvar Bulguları:

Kesin İYE olan hastalarda kanda lökosit sayısı ortalaması 15 124,73 iken, olası idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda kanda lökosit sayısı ortalaması 14 779,28 saptandı. Kesin İYE olan hastalarda CRP ortalaması 64,7, olası İYE olan hastalarda ise CRP ortalaması 64,43 saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kesin/Olası idrar yolu enfeksiyonuna göre kanda lökosit ve CRP değerleri

	Kesin idrar yolu enfeksiyonu			Olası idrar yolu enfeksiyonu			P
	ort	Ss	median	Ort	ss	Median	
Lökosit	15 124,73	7 893,66	14 000,00	14 779,28	7 154,21	13 000,00	0,916
CRP	64,47	76,83	20,00	64,43	73,88	46,00	0,807

Kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların %86'sında idrarda lökosit esteraz, %83,9'unda idrarda lökosit, %47,3'ünde idrarda lökosit kümesi, %39,8'inde idrarda nitrit ve %5,4'ünde idrarda mantar; olası idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların %75,9'unda idrarda lökosit esteraz, %74,7'sinde idrarda lökosit, %30,1'inde idrarda lökosit kümesi, %14,5'inde idrarda nitrit ve %6'sında idrarda mantar tespit edildi. Çalışmadaki tüm hasta grubuna bakıldığında %82,9'unda idrarda lökosit esteraz, %78,7'sinde idrarda lökosit, %36,1'inde idrarda lökosit kümesi, %25'inde idrarda nitrit ve %5,1'inde idrarda mantar olduğu görüldü (Tablo 4.8).

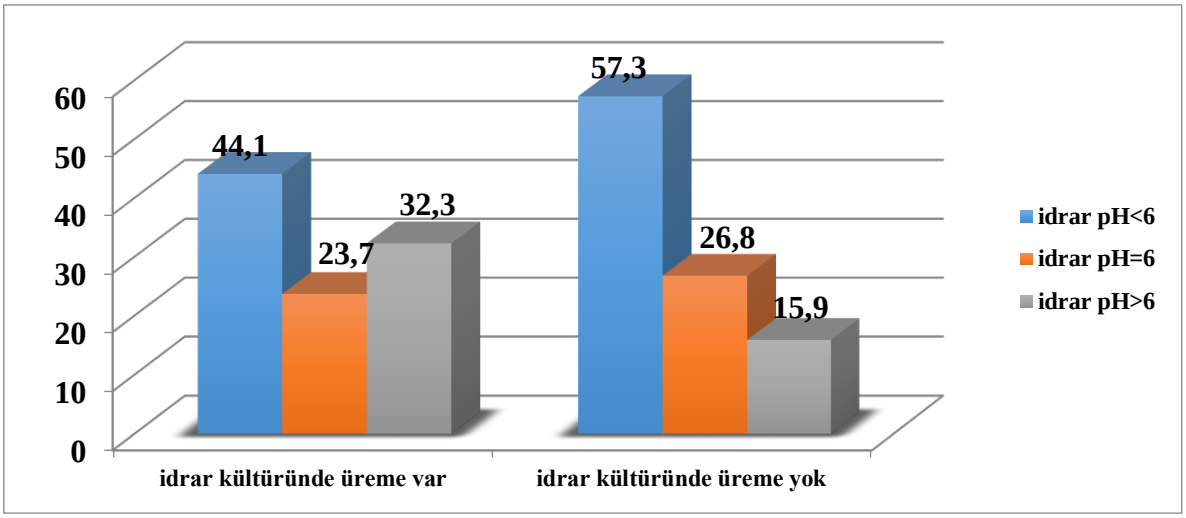
Kesin İYE olan grupta, olası İYE olan gruba göre idrarda nitrit ve idrarda lökosit kümesi pozitifliği anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0,0001; p:0,020) (Tablo 4.8). İdrar pH'ı 5 ile 8 arasında değişmekte olup, hastaların çoğunda idrar pH'sı 6'nın altındaydı. Kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda idrar pH'sı, olası idrar yolu enfeksiyonu olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0,025) (Tablo 4.9). Hastaların %43,1'inde idrar kültüründe üreme varken, %38,4'ünde üreme olmadı. Yapılan idrar kültürlerinin %10,6'sında kontaminasyon saptandı. Hastaların %7,9'unda ise idrar kültürü için örnek çeşitli nedenlerle alınamadı (Tablo 4.10). İdrar kültürü yapılan hastalar arasında en çok üreyen bakterinin E.coli olduğu, E.coliler arasında da en çok ESBL pozitif olanların ürediği görüldü. E.coli'den sonra ise, Klebsiella'nın en fazla ürediği tespit edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.8. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonuna göre idrar tahlili bulguları

	Kesin İYE		Olası İYE		ki-kare	P
	n	%	n	%		
İdrarda nitrit	37	39,8	12	14,5	14,004	0,0001
İdrarda lökosit esteraz	80	86,0	63	75,9	2,947	0,086
İdrarda lökosit	78	83,9	62	74,7	2,268	0,132
İdrarda lökosit kümesi	44	47,3	25	30,1	5,438	0,020
İdrarda mantar	5	5,4	5	6,0	-	0,999

Tablo 4.9. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonuna göre idrar pH

	Kesin idrar yolu enfeksiyonu			Olası idrar yolu enfeksiyonu			P
	ort	Ss	median	ort	ss	median	
İdrar pH	6,03	0,74	6,00	5,8	0,55	5,50	0,025



Şekil 4.1. İdrar kültüründe üreme durumuna göre idrar pH'ı

Tablo 4.10. İdrar kültürü sonuçları

	N	%
İdrar kültüründe üreme var	93	43,1
İdrar kültüründe üreme yok	83	38,4
Kontamine	23	10,6
Çalışılmamış	17	7,9

Tablo4.11.Kültürde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımları

	n	% *
Klebsiella	9	5,1
ESBL Klebsiella	2	1,1
E.coli	61	34,7
ESBL E.coli	20	11,4
Stafilokok	1	0,6

*Kültür yapılan hastalar içindeki oran

2-5 yaş grubunda idrar kültüründe üreme 0-2 yaş grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p:0,015) (Tablo 4.12). İdrar kültüründe üreme olmayan hastaların çoğunun idrar pH'ının 6'nın altında olduğu, pH'ı 6'nın üzerinde en çok üremenin ise E.coli olarak gerçekleştiği saptanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.12. Yaş gruplarına göre idrar kültüründe üreme

	0-2 yaş		2-5 yaş		5 yaş üstü			
	n	%	n	%	n	%	ki-kare	p
İdrar kültüründe üreme	39	36,1/42,9	23	50,0/69,7	31	50,0/59,6	8.360	0.015

Tablo 4.13. İdrar pH'ı ile kültürde üreyen mikroorganizma ilişkisi

	idrar pH<6		idrar pH=6		idrar pH>6	
	n	%	N	%	n	%
Üreme yok	47	53,4	22	50,0	13	30,2
Klebsiella	6	6,8	1	2,3	2	4,7
ESBL Klebsiella	0	0,0	1	2,3	1	2,3
E.coli	26	29,5	15	34,1	20	46,5
ESBL E.coli	9	10,2	5	11,4	6	14,0
Stafilokok	0	0,0	0	0,0	1	2,3

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

USG

216 hastanın 121'ine (%56) USG yapıldı. Tüm hasta grupları incelendiğinde, USG bulguları normal olan hasta sayısı 86 (%39,8) idi. Patolojik bulgu saptanan USG'lerde ise; pelvikaliktazi %6 (n:13), kalkül %3,7 (n:8), ekojenite artışı %1,9 (n:4), hidronefroz %0,9 (n:2) oranında idi. Pelvikaliktazi saptanan 13 hastadan 4 tanesinde, hastaneye yatmadan önce bu durumun saptandığı görüldü. Diğer USG bulguları ise, hastaların hastaneye yatışının ilk 3 günü içerisinde istenen USG'lerde ilk defa saptanan sonuçlardı (Tablo 4.14). Kesin/Olası İdrar Yolu Enfeksiyonu durumuna göre USG'de patolojik bulgu görülmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.15).

Tablo 4.14. Tüm çalışma grubunda USG bulguları

	n	%
Normal	86	39,8
Ekojenite artışı	4	1,9
Pelvikaliktazi	13	6,0
Hidronefroz	2	0,9
Kalkül	8	3,7
Diğer	8	3,7
Yapılmamış	95	44,0

Tablo 4.15. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonu durumuna göre USG bulguları

	Kesin İdrar Yolu Enfeksiyonu		Olası İdrar Yolu Enfeksiyonu		ki-kare	P
	n	%	n	%		
Normal olmayan USG	17	18,3/32,7	14	16,8/30,4	0,058	0,810

DMSA Sintigrafisi:

Tüm hastaların 28'ine (%13) DMSA yapıldı. DMSA sonuçları normal olan hasta sayısı 25 (%11,6) idi. Patolojik bulgu olan DMSA larda ise, hipoaktif alan 1 hastada (%0,5), tek/çift taraflı skar 2 hastada (%0,9) saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonu durumuna göre DMSA Sintigrafisi bulguları

	n	%
Normal	25	11,6
Hipoaktif alan	1	0,5
Tek/çift taraflı skar	2	0,9
Yapılmamamış	188	87

Kesin/olası idrar yolu enfeksiyonu ile DMSA Sintigrafisi'nde patolojik bulgu saptanması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

TEDAVİ

Antibiyotik kullanımındaki eğilim, sıklık sırasına göre Seftriakson (%69), Ampisina (%20,8), Sefotaksim (%18,1), Amikasin (%10,6), Gentamisin (%4,6), Ampisilin-sulbaktam (%4,2), Meronem (%3,2), Sulperazon (%2,3), Netilmisin (%0,9) ve Seftazidim (%0,5) şeklindeydi. 37 hastada Ampisina+Sefotaksim, 7 hastada Seftriakson+Amikasin, 3 hastada Seftriakson+Ampisilin-Sulbaktam, 3 hastada Ampisilin-Sulbaktam+Gentamisin kombine antibiyotik tedavisi verildiği görüldü. Aldığı antibiyotik tedavisi ile ateşi düşmeyen bir hastada ise Amikasin+Meronem+Ampisina+Sefotaksim+Vankomisin+Sulperazon tedavilerinin uygulandığı saptandı (Tablo 4.17).

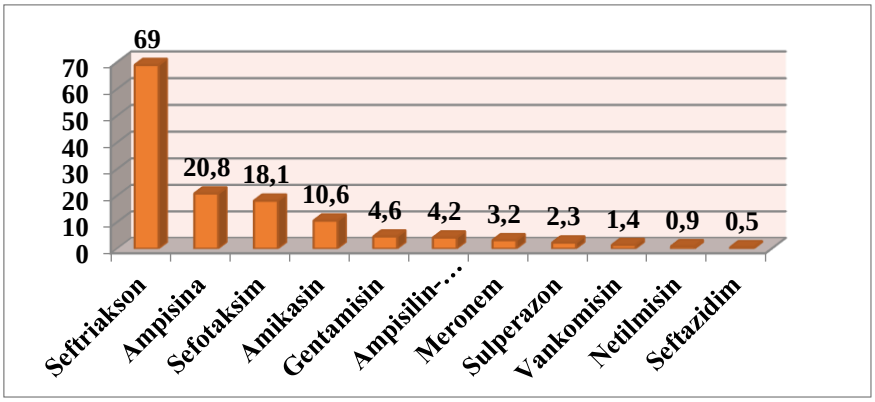
Tablo 4.17. Antibiyotik kullanımı

	n	%
Seftriakson	149	69,0
Amikasin	23	10,6
Meronem	7	3,2
Ampisilin	45	20,8
Sefotaksim	39	18,1
Netilmisin	2	0,9
Ampisilin-sulbaktam	9	4,2
Seftazidim	1	0,5
Gentamisin	10	4,6
Sulperazon	5	2,3

Tablo 4.18. Kombine Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik sayısı	n	%
Tekli	149	69,0
İkili	61	28,2
Üçlü	4	1,8
Dörtlü	1	0,5
Altılı	1	0,5

0-2 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre Seftriakson kullanımının anlamlı derecede daha düşük (p:0,0001); Ampisina-Sefotaksim kullanımının anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p:0,0001) saptanmıştır. 5 yaş üstü grupta, 0-2 yaş grubuna göre Gentamisin kullanımının ise anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (p:0,028) (Tablo 4.19).



Şekil 4.2. Sıklık sırasına göre kullanılan antibiyotikler

Tablo 4.19. Yaş gruplarına göre antibiyotik kullanımı

	0-2 yaş		2-5 yaş		5 yaş üstü		ki-kare	P
	n	%	n	%	n	%		
Seftriakson	50	46,3	41	89,1	58	93,5	52,191	0,0001***
Amikasin	14	13,0	5	10,9	4	6,5	1,758	0,415
Meronem	4	3,7	2	4,3	1	1,6	-	0,691
Ampisina	42	38,9	2	4,3	1	1,6	42,814	0,0001***
Sefotaksim	36	33,3	2	4,3	1	1,6	34,209	0,0001***
Netilmisin	1	0,9	1	2,2	0	0,0	-	0,463
Ampisilin-sulbaktam	6	5,6	1	2,2	2	3,2	-	0,739
Seftazidim	1	0,9	0	0,0	0	0,0	-	0,999
Gentamisin	9	8,3	1	2,2	0	0,0	-	0,028*
Vankomisin	2	1,9	1	2,2	0	0,0	-	0,598
Sulperazon	4	3,7	1	2,2	0	0,0	-	0,419

ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİ

İdrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %41,7'sinde ampisiline direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %70 saptandı. Kebsiella'da ise %88,9 oranında ampisiline direnç varken, ESBL pozitif Klebsiella'da %100 direnç görüldü.

İdrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %8.3'ünde sefazoline direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %85 saptandı. Klebsiella'da ise %11.1 oranında sefazoline direnç varken, ESBL pozitif Klebsiella'da %33,3 direnç görüldü. İdrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %13,3'ünde gentamisine direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %30 saptandı. Klebsiella'da ise %11,1 oranında gentamisine direnç görüldü. İdrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %16,7'sinde ampisilin-sulbaktama direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %35 saptandı. Klebsiella'da ise %33,3 oranında ampisilin-sulbaktama direnç görüldü. İdrar kültüründe üreyen ESBL pozitif E.coli'lerin %90'ında seftriaksona direnç saptanırken, ESBL pozitif

Klebsiella'da %100 direnç görüldü. İdrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %26,7'sinde TMP-SMX'e direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %70 saptandı. Klebsiella'da ise %11,1 oranında TMP-SMX'e direnç varken, ESBL pozitif Klebsiella'da %0 direnç görüldü. İdrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %1,7'sinde Nitrofurantoine direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %5 saptandı. Klebsiella'da ise %55.9 oranında Nitrofurantoine direnç görüldü. İdrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %11,7'sinde sefuroksime direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %85 saptandı. Klebsiella'da ise sefuroksime direnç görülmedi. İmipenem ve meropeneme ise, hiç direnç görülmedi. Sefiksime karşı direnci değerlendirdiğimizde, antibiyogramlarda E.coli'lerin %3,3'ünde direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %10 saptandı.

TARTIŞMA

İYE, çocukluk çağında sık görülen ve komplikasyonlara yol açması nedeni ile önem taşıyan enfeksiyonlardır. Ülkelerin kendi epidemiyolojik verilerinin, idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin ve antibiyotiklere direnç durumunun biliniyor olması, komplikasyonların önlenmesi, tedavi ve profilaksi yaklaşımının yönlendirilmesi için önemlidir. Bu çalışmada idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastaların yaş ortalaması 3,75±3,73 (median:2,5) olarak saptandı. Güneş ve ark.'nın[37] yaptığı bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonu olan çocukların yaş ortalamasını 6,5±3,8; Yolbaş ve ark.[38] ise 6,58±4,24 bulmuştur. Bu çalışmalara oranla bu araştırmada yaş ortalamasının daha düşük olması, diğer iki çalışmada polikliniğe başvuran hastaların, bu çalışmada ise hastaneye yatırılan çocukların değerlendirilmiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Yaş ortalaması küçük olan hastaların hastaneye yatırılma oranının daha yüksek olduğu gözönünde bulundurulursa, bu durum literatürle olan farklılığın sebebi olarak düşünülebilir.

Bu çalışmada hastaların %65,7'si kız, %34,3'ü erkek cinsiyette saptandı. Yapılan pek çok çalışmada da bu çalışmada olduğu gibi idrar yolu enfeksiyonlarının kız cinsiyette daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Karimi ve ark.[39] idrar yolu enfeksiyonu geçiren pediyatrik hastaların %78'ini kız, % 22'sini ise erkek; Nebigil ve Tümer[40,41] ise %60,3'ünü kız ve %39,7'sini erkek cinsiyette bulmuştur.

Bir yaş altında idrar yolu enfeksiyonu erkeklerde daha sık görülmektedir[1,2]. İsveç'te yapılan bir çalışmada, bir yaş altı çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu insidansı kız cinsiyette daha düşük bulunmuştur[42]. Bu durum erkek çocuklarda alt üriner sisteme ait doğumsal anomalilerin daha sık görülmesinden kaynaklanır. Bu çalışmada kız cinsiyet oranı 0-2 yaş grubunda 5 yaş üstü gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p:0,006). Bu verilerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu araştırmada, başvuru semptomları arasında en sık ateş (%67,6) ve kusma (%33,3) mevcut idi. Değişik verilerin elde edildiği çalışmalar olmakla birlikte; yapılan bir çalışmada, idrar yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklarda en sık semptom karın ağrısı (%94,6) ve kusma (%72,1) iken bir başka çalışmada ise bu çalışma ile uyumlu olarak ateş (%62,7) ve kusma (%46) şikayetinin en sık başvuru nedeni olduğu görülmüştür[43,44].

İYE sonrası oluşabilecek komplikasyonlar arasında vezikoüretral reflü ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları da vardır. Bu çalışmada hastaların %1,4 ü daha önce vezikoüreteral reflü tanısı almış idi. Jian – Meng Liu ve ark.'nın[45] Çin'de idrar yolu enfeksiyonu geçiren 7933 çocuk hastada yaptıkları araştırmada idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocukların %0,61'inde vezikoüreteral reflü varlığı saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen veri literatüre göre yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi, diğer araştırmadan farklı olarak bu çalışmadaki hastaların yatan hastalar olması olabilir. Bu araştırmada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu hastaların %17,1'inde mevcuttu. Nicolas M. Oreskoviç ve ark.'nın[46] 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, İYE geçiren 328 çocuk hastanın %0.3'ünde enfeksiyonun tekrarlayan nitelikte olduğu görülmüştür. Bu çalışmada saptanan tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu sıklığı literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni bu çalışmanın diğer çalışmadan farklı olarak, polikliniğe başvuran hastalar yerine hastaneye yatırılanlar ile yapılması olabilir. Ayrıca, bu çalışmadaki hasta popülasyonunun sosyokültürel yapısının ve tuvalet alışkanlığıınn farklı olması da hastalığın tekrarlama olasılığını artırmış olabilir.

Bu çalışmada hastaların %16,2'sinde idrar yolu enfeksiyonuna solunum yolu enfeksiyonunun eşlik ettiği saptandı. Bu konuda yapılan bir başka çalışmada bu oran %8,58 bulunmuştur[44]. Her iki çalışmanın da verilerine göre, İYE ile solunum yolu enfeksiyonları azımsanmayacak oranda aynı hastada birlikte görülebilmektedir. Bu da hasta ailelerinin sosyokültürel yapısı (fakirlik, iyi beslenememe, kalabalık aile, tek tuvalet kullanımı, hijyen) ile ilgili olabilir.

CRP nonspesifik bir test olup pozitif olması ya da yüksek çıkması İYE için tek başına tanı koydurmamakla beraber, enfeksiyonla beraber genellikle yüksek bulunur. Bu çalışmadaki hastaların %63,4'ünde CRP pozitif idi. Lin ve ark.'nın[47] yaptığı çalışmada hastaların %59'unda CRP pozitif bulunmuştur.

Bu çalışmada idrar kültürlerine bakıldığında hastaların %43,1'inde üreme varken; Güneş ve ark.'nın[37] çalışmasında hastaların %12,7'sinde; Şanlı ve ark.'nın çalışmasında[51] %11,25'inde; Hatipoğlu ve ark.'nın[43] çalışmasında %35,7'sinde üreme saptanmıştır. Çalışmalarda üreme oranları %10 ile %43 arasında değişmektedir. Üreme oranı düşük saptanan çalışmalarda, incelenen hastaların poliklinik hastaları olduğu; üreme oranı yüksek olan çalışmalarda ise hastanede yatarak tedavi gören hastaların incelendiği görüldü. İdrar kültüründe kontaminasyon için farklı oranlar bildirilmektedir. Bu çalışmada idrar kültüründe %10,6 oranında kontaminasyon vardı. Güneş ve ark.'nın[37] çalışmasında %22,1; başka bir çalışmada da %71 kontaminasyon saptanmıştır[48].

İYE'ye yol açan etkenler genellikle gram negatif bakteriler olup, bunların arasında en sık izole edilen E.coli'dir. Bu çalışmada idrar kültürü yapılan hastalar arasında en çok üreyen bakterinin E.coli (%46,1), ikinci sırada en çok üreyen bakterinin ise Klebsiella olduğu tespit edildi. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışma sonuçlarına göre çocuklardaki E.coli izolasyon sıklığı %43–66,6 arasında değişmektedir. Alpay ve ark.'nın[49] yaptıkları bir araştırmada %66,4 E.coli, %4,7 Klebsiella, %16,4 Proteus, % 5,5 Pseudomonas üremiştir. Başka bir çalışmada üreyen bakterilerden %52'sinde E.coli saptanmıştır[37]. Gürgöze ve ark.'nın[50] bir araştırmasında ise %57 E.coli, %21 Klebsiella, %5 Pseudomonas, %20,8 Enterobacter, %7,5 Stafilokok izole edilmiştir. Şanlı ve ark.'nın[51] bir çalışmasında idrar kültüründe üreyen bakteriler % 68,7 E.coli, %12,5 Klebsiella, %2,7 Proteus olarak tespit edilmiştir. Dağlar ve ark.[52] yaptıkları çalışmada ise izole ettikleri mikroorganizmaları %45,1 ile E.coli birinci, %17,7 ile Klebsiella ikinci, %10,7 ile Enterokok ise üçüncü sıklıkta olarak bildirmişlerdir. Küçükbasmacı ve ark.[53] idrar kültürlerinin %50.1'inde E.coli, %9,7 oranında Klebsiella, %7,2'sinde Proteus, %2,2'sinde Pseudomonas, %2,2'sinde Enterobakter tespit etmiştir. Temiz ve ark.'nın[54] çalışmasında sırasıyla %71 E.coli, %13 Klebsiella, %5 Pseudomonans, %4 oranında Proteus tanımlanmıştır. Yurt dışında yapılan çalışmalarda da kültürlerde en sık üretilen mikroorganizma E.coli olmakla beraber, ülkemizde yapılan araştırmalarda olduğu gibi dağılım yelpazesi geniştir. Ghiro ve ark.[55] tarafından yapılan bir araştırmada %89,9 E.coli üremesi saptanmış, %3,6 Proteus ve %2,1 Klebsiella üremesi görülmüştür. McLoughlin ve ark.'nın[56] Amerika'da yaptıkları bir araştırmada %89 E.coli, %3,7 Klebsiella, %3,7 Enterokok, %1,2 Proteus, %1,2 Enterobakter, %1,2 Stafilokok idrar kültüründe üreyen bakteri olarak bulunmuştur. Belçika'da yapılan çok merkezli bir çalışmaya göre %73,3 oranıyla en sık izole edilen mikroorganizmanın E.coli olduğu, bunu %10,9 ile Proteus mirabilis, %4,5 ile Enterobakter ve %4,3 oranıyla Klebsiella'nın izlediği bildirilmiştir[57]. İsveç'ten bildirilen çok merkezli uluslararası epidemiyolojik bir çalışmaya göre %80 oranında E.coli en sık izole edilen etken olmuş ve bunu %12,7 ile diğer Enterobakter ailesi üyeleri ve %6.3 ile S.Saphrophyticus izlemiştir[58]. Pape ve ark.'nın[59] Almanya'da yaptıkları bir araştırmada idrar kültüründe üreyen bakteri hastaların %47'sinde E.coli, %4'ünde Klebsiella, %8'inde Proteus, %5 Pseudomonas, %23 ise Enterokok olarak bulunmuştur. Yine Almanya'da yapılan bir araştırmada Haller ve ark.[60] %57,2 E.coli, %4,7 Klebsiella, %5,9 Proteus, %7 Pseudomonas, %13,7 Enterokok, %4,3 Enterobakter izolasyonu gözlemlemiştir.

Bu çalışmada idrar kültüründe üreme olan 93 hastadan %69,9'unun kız cinsiyette, %31,1'inin ise erkek cinsiyette olduğu saptandı. Yolbaş ve ark.'nın[38] çalışmasında ise idrar kültürde üreme olan 150 hastadan %78,7'sinin kız, %21,3'ünün erkek olduğu görüldü. Bunun nedeni kızlarda üretranın anatomik yapısından dolayı bakteri kolonizasyonuna daha yatkın oluşu ve bağırsak florası ile daha kolay kontamine olabilmesidir. Kız çocuklarında perine temizliğinin uygun yapılmaması enfeksiyonların sık tekrarlamasına ve buna bağlı olarak morbiditenin artmasına yol açmaktadır[61]. Annelere perine temizliğinin önden arkaya doğru yapılmasının gerekliliği anlatılarak enfeksiyon oranları düşürülebilir. Bu çalışmada elde edilen, kız cinsiyette idrar kültüründe daha fazla üreme olduğu bilgisi literatür ile uyumludur.

Bu çalışmada, 2-5 yaş grubunda idrar kültüründe üreme %69,7 bulunarak diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür. Güneş ve ark.'nın[37] yaptığı çalışmada yaş arttıkça üreme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görülmektedir; idrar kültüründe üreme olan hastaların sayısı 0-2 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre ve 2-5 yaş grubunda 5 yaş üstü gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu fark; çocuk büyüdükçe hem immün sistemin gelişmesi, hem de tuvalet alışkanlığı kazanıldığından dolayı temizliğin daha iyi yapılıp fekal kontaminasyonun azalmasına bağlanmıştır. Literatür verilerine göre küçük çocuklarda üreme oranlarının daha yüksek olması beklenir. Bu çalışmada elde edilen bulgular literatür ile uyumludur. Verinin literature gore düşük saptanmasının nedeni, küçük yaştaki hastaların geçirdikleri ateşli enfeksiyonlar sırasında ailenin paniğe kapılarak doktora götürmeden önce antibiyotik tedavisine başlıyor olmaları olabilir.

Yapılan araştırmalar sonucunda varılan düşünce, standart bir ultrasonografik değerlendirmenin renal tutulumu her zaman gösteremediğidir. Ancak buna rağmen yine de ultrasonun çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonu araştırılmasında ilk basamak değerlendirme olarak kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada USG'de anormal bulgu saptanan hasta oranı ise, %12,5 olarak bulundu. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaların yapılan USG'lerinde anormallik oranı, Scola ve ark.'nın[62] çalışmasında %13; Hoberman ve ark.'nın[63] çalışmasında %12; Alon ve ark.'nın[64] araştırmalarında %15,3; Gelfand ve ark.'nın[65] yaptıkları araştırmada ise %16,7 olarak belirlenmiştir.

Enfeksiyon lokalize edilemiyor ve idrar kültürü tanı koydurucu değilse DMSA sintigrafisi ile akut renal enflamasyon gösterilebilir. Bu çalışmada hastaların %13'üne DMSA Sintigrafisi yapıldı; bu hastaların DMSA Sintigrafi'lerinin %1,4'ünde patolojik bulgu saptandı. Başka bir çalışmada hastaların %35,7'sine DMSA Sintigrafisi yapılmış ve bunların %12,7'sinde patolojik bulgu görülmüştür[44].

Sık kullanılan antibiyotiklere karşı gittikçe artan direnç, idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde sorun olmaya başlamıştır. Bu yüzden enfeksiyonlardan izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik direnç düzeylerinin belirlenmesi ve tedavinin buna göre planlanması gerekmektedir. Bu sayede gelişebilecek dirençli enfeksiyonların ve bunlara bağlı ortaya çıkabilecek hasarların azalması sağlanacaktır.

İdrar yolu enfeksiyonlarında idrar kültürlerinde en çok üreyen bakteri olan E.coli'ye karşı etkili birçok antibiyotik bulunmasına karşılık, kronikleşme tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Bunun sebebi enfeksiyon etkenlerine ve konağa ait olan çeşitli faktörler ve antibiyotiklere karşı gelişen yaygın direnç durumudur. Yapılan çalışmalarda oldukça farklı direnç oranları saptanmıştır, bu durum değerlendirilen hasta populasyonundaki farklılıklara ve toplumun antibiyotik direnç dağılımına bağlı olabilir.

Ampisilin, yüksek direnç geliştiği düşüncesi ile tedavide giderek daha az kullanılmaktadır. Bu çalışmada idrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %41,7'sinde ampisiline direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %70 saptandı. Kebsiella'da ise %88,9 oranında ampisiline direnç varken, ESBL pozitif Klebsiella'da %100 direnç görüldü. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonlarında ampisiline karşı yüksek oranlarda direnç tespit edilmiştir. Dağlar ve ark.[52] idrar örneklerinde saptadığı mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık sonuçlarında ampisilin direncini %58,5; Küçükbasmacı ve ark.[53] E.coli'de %65,6, Klebsiella'da %100, Proteus'da %67,7; Şanlı ve ark.[51] E.coli'de %71,5, Klebsiella'da %80,8, Proteus'da %54,8 tespit etmiştir. Üstün ve ark.[66], Geçit ve ark.[67], Tekin ve ark.[68] da çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Yurt dışında yapılan araştırmalarda da ampisilin direnci yüksek bulunmuştur. Haller ve ark.'nın[60] yaptıkları çalışmada ampisiline direnç E.coli ve enterobakter suşlarında %50; Pape ve ark.'nın[59] çalışmasında ise bu oran %53 olarak bildirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde ampisilin seçimi, ülkemizdeki yüksek direnç gözönüne alınarak yapılmalıdır.

TMP-SMX karşı direnç bu çalışmada, E.coli'de %26, ESBL pozitif E.coli'de %70, Klebsiella'da %11 olarak saptanmıştır. Bir çalışmada izole edilen E.coli'de %57,1, Klepsiella'da %60,9 direnç bulunmuştur[51]. Çalışmada elde edilen veriler, literatürle uyumlu olarak yüksek saptanmıştır.

İkinci kuşak sefalosporinler etki spektrumlarının uygunluğu ve yan etkilerinin nispeten az olması nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotik gruplarındandır. Bu çalışmada, idrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %11,7'sinde sefuroksime direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %85 saptandı. Klebsiella'da ise direnç saptanmadı. Yapılan bazı çalışmalarda sefuroksim direnci %7 ve %10 gibi düşük değerlerde bulunurken; %38,2 gibi yüksek direnç oranlarını bildirenler de vardır[69-71]. Güneş ve ark.'nın[37] çalışmasında bu oran oldukça yüksek (%39) bulunmuştur.

Literatürlerde seftriaksona karşı artan oranda direnç geliştiği bildirilmektedir. Bu çalışmada, idrar kültüründe üreyen ESBL pozitif E.coli'lerin %90'ında seftriaksona direnç saptanırken, ESBL pozitif Klebsiella'da %100 direnç görüldü. Tekerekoğlu ve ark.'nın[72] yaptıkları çalışmada Enterobakter grubunda (E.coli, Klebsiella) %61, Ayata ve ark.'nın[74] araştırmasında %65, Şanlı ve ark.'nın[51] çalışmasında E.coli'de %55.6, Klebsiella'da %58.8, Proteus'da %45.1, Pseudomonas'da % 16.6 direnç tespit edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilerin (seftriaksona karşı %90 üzerinde direnç) literatür ile uyumlu olduğu görüldü. İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek olarak seftriakson tercih edildiğinde, yüksek oranda direnç olması nedeniyle tedavi başarısızlığının unutulmaması gerektiği, kültür ve antibiyogram sonucuna göre tercih edilmesi önerilmektedir.

Aminoglikozidler, idrar ve böbrekte serum konsantrasyonlarının çok üzerinde bir konsantrasyona ulaşabilirler. Bunlar yan etki potansiyellerinin yüksekliğine rağmen, idrar yolu enfeksiyonlarında tek başlarına

etkindirler. Bu çalışmada idrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %13.3'ünde gentamisine direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %30, Klebsiella'da ise %11,1 olarak görüldü. Amikasin direncinin değişik çalışmalarda %0-8 arasında değiştiği bildirilmektedir. Güneş ve ark.'nın[37] çalışmasındaki değer ise %7,6 olarak bu değerlerle uyumludur. Geçit ve ark.[67] gentamisin direncini %21; Gündüz ve ark.[70] %30; Şahin ve ark.[72] %21 bulmuştur. Şanlı ve ark.'nın[51] çalışmasında da direnç oranları düşüktür. Yurt dışı araştırmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Sakran ve ark.'nın[74] araştırmalarında gentamisine E.coli direnci %4, amikasine E.coli direnci %0; Bouallegue ve ark.'nın[75] araştırmalarında E.coli direnci %1,5 olarak saptanmıştır. Elde edilen bulgular literatürde olduğu gibi aminoglikozidlere direncin yüksek olmadığı yönündedir.

Karbapenem grubu antibiyotiklerden olan imipeneme karşı direnç hala düşüktür. Bu çalışmada imipenem ve meropeneme hiç direnç görülmedi. Geçit ve ark.[67], Güneş ve ark.[37] ile Şanlı ve ark.[51] yaptıkları araştırmalarda imipeneme karşı direnç saptamamıştır. Cebe ve ark.'nın[77] çalışmasında ise bu oran %0,8 bulunmuştur. Karbapenemlerin halen etkinliği çok yüksek düzeydedir, ancak bu ilaçların parenteral kullanılıyor olması kullanımını kısıtlamaktadır. Aynı zamanda ülkenin ilaç politikası (ayaktan parenteral tedavi için karbapenemlerin reçete edilemiyor olması ya da ilaç ücretinin Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından ödenmemesi gibi sebepler) karbapenemlere karşı direnç oluşmasını etkiliyor olabilir.

Nitrofurantoin, idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerdendir. Bu çalışmada idrar kültüründe üreyen E.coli'lerin %1,7'sinde nitrofurantoine direnç varken, ESBL pozitif E.coli'de direnç oranı %5 saptandı. Klebsiella'da ise bu oran %55,9 idi. Köksaldı ve ark.[78] yaptıkları çalışmada nitrofurantoin direncini %3; Tekin ve ark.[68] E.coli'lerde %8,2; Cebe ve ark.[77] E.coli'de %6,8, Klebsiella'da %50, Proteus'da %60; Kibar ve ark.[79] %14; Güneş ve ark.[37] E.coli'de %10,3, Klebsiella'da %45,3, Proteus'da %67,3; Abelson Storby ve ark.'nın[80] araştırmasında ise %2 olarak bulunmuştur. Literatürde nitrofurantoine karşı olan direnç değişik oranlarda bildirilmekte beraber genel olarak yüksek değildir; bu çalışmada elde edilen veriler ile uyumludur.

İdrar yolu enfeksiyonlarında görülen antimikrobiyal direnç, önemli bir sorun oluşturmaya başlamıştır. Tedavisinde ampirik antibiyotik kullanımında eğer elde bölgesel veriler varsa lokal direnç paternleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Antibiyogram sonucu alındıktan sonra bu verilere dayanılarak tedavi şeması gözden geçirilmeli ve eğer dar spekturumlu ilaçlarla hasta tedavi edilebilecekse geniş spekturumlu ilaçlardan vazgeçilerek daha ciddi enfeksiyonlar için saklanmalıdır.

SONUÇLAR

Yaş ortalaması, kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda 4,05±2,25; olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalarda 3,33±3,02; çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunda ise 3,75±3,73 saptandı. Kız/erkek oranı, kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda 2; olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalarda 1,67; çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunda ise 1,92 saptandı. Kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların %41,9'u; çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunun %50'si olmak üzere hastaların büyük çoğunluğu 0-2 yaş grubunda idi. En sık başvuru semptomu, kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların %69,9'unda; olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastaların %72,3'ünde ve çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunun %67,6'sında olmak üzere, ateş olarak bulundu. Tekrarlayan İYE, kesin İYE olan hastaların %29'unda; olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastaların %6'sında, çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunun ise %17,1'inde saptandı. Eşlik eden solunum yolu enfeksiyonu birlikteliği, kesin İYE olan hastaların %16,1'inde; olası İYE tanısı olan hastaların %16,9'unda, çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunun ise %33'ünde saptandı. Kan lökosit sayısı ortalaması, kesin İYE olan hastalarda 15124,73; olası İYE tanısı olan hastalarda 14 779,28, çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubununda 14 150,83±7 467,54 saptandı. CRP ortalaması, kesin İYE olan hastalarda 64,47; olası İYE tanısı olan hastalarda 64,43; çalışmaya dahil edilen bütün hasta grubunda 59,94±72,18 olarak saptandı. İdrarda nitrit, kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda %39,8 oranında saptanarak, olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalardaki %14,5 oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. İdrarda lökosit kümesi varlığı, kesin idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda %47,3 oranında saptanarak, olası idrar yolu enfeksiyonu tanısı olan hastalardaki %30,1 oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu çalışmada idrar kültüründe üreme oranı %43,1 (n:93) idi. İdrar kültüründe en sık üreyen bakteri E.coli (n:81), ikinci en sık üreyen bakteri ise Klebsiella (n:11) idi. Hastaların %56'sına USG yapılmıştı; USG yapılan hastalar içinde %28,9'unda patolojik bulguya rastlandı. Hastaların %56'sına DMSA Sintigrafisi yapılmıştı; DMSA Sintigrafisi yapılan hastalar içinde %11.7'sinde patolojik

bulguya rastlandı. Tedavide en çok tercih edilen antibiyotiğin Seftriakson (%69) olduğu görüldü. Tedavide Ampisilin-Sefotaksim kombinasyonunun 0-2 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda tercih edildiği görüldü (p:0,0001). Seftriaksonun 0-2 yaş grubuna göre diğer yaş gruplarında göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda tercih edildiği görüldü (p:0,0001). Kültürde üreyen 93 bakterileriden 81'i E.coli iken bunlardan 20'si ESBL pozitif saptandı. Kültürde üreyen 93 bakterileriden 11'i Klebsiella iken bunlardan 2'si ESBL pozitif saptandı. Ampisiline karşı direnç oranları, E.coli' de %41,7; ESBL pozitif E.coli'de %70; Klebsiella'da %88,9; ESBL pozitif Klebsiella'da %100 olmak üzere literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı. TMP-SMX'e karşı direnç oranları, E.coli'de %26, ESBL pozitif E.coli'de %70, Klebsiella'da %11 olmak üzere literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı. Sefuroksime karşı direnç oranları, E.coli'de %11,7, ESBL pozitif E.coli'de %85, Klebsiella'da %0 saptanarak, literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı. Seftriaksona karşı direnç oranları, ESBL pozitif E.coli'de %90, ESBL pozitif Klebsiella'da %100 saptanarak, literatürle uyumlu olarak yüksek saptandı. Aminoglikozidlere karşı direnç oranları, E.coli'de %13,3, ESBL pozitif E.coli'de %30, Klebsiella'da %11,1 saptanarak, literatürle uyumlu olarak düşük saptandı. Karbapenemlere karşı direnç hiç görülmeyerek, literatürle uyumlu olarak düşük saptandı. Nitrofurantoine karşı direnç oranları, E.coli' de %1,7; ESBL pozitif E.coli'de %5; Klebsiella'da %55,9 saptanarak literatürle uyumlu olarak yüksek olmadığı görüldü.

Kaynaklar

1- Chon CH, Lai FC. Pediatric urinary tract infections. Pediatric Clinics of North America 2001; 48: 1441-59.

2- Long SS, Klein JO. Bacterial infections of the urinary tract. Philadelphia, Saunders, 2001: 1035-1046.

3- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Urinary Tract Infections. Nelson Textbook of Pediatrics, 2004: 1650-1660.

4- Bacius V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. European Society for Pediatric Nephrology Handbook. 2002: 153-157.

5- Elder JS. Urinary Tract Infections. Philadelphia, WB Saunders Company, 2003: 1785-1790.

6- Alon US. Urinary Tract Infection and Perinephric. Current Pediatric Therapy (18th ed). Saunders Elsevier 2006: 594-596.

7- Gonzales ET, Roth DR. Urinary Tract Infection. In: McMilan JA, et al. (Ed) Oski's Pediatrics 2006: 1836-1840.

8- Emre S, Üriner Sistem Enfeksiyonları. Neyzi O., Ertuğrul T. (Ed) Pediatri 2002;18.8: 1203-1207.

9- Hansson S, Jodal U. Urinary Tract Infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. (Ed) Pediatric Nephrology. (5th ed) Vol: 53 Philadelphia Lippincott Williams& Wilkins 2004: 1007-1048.

10- Lin KY, Chiu NT, Chen MJ et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. Pediatr Nephrol 2003; 18: 362-65.

11- Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Pediatr. 2003 Jan – Feb 42(1):43-9.

12- Kasırga E, Akil I, Yilmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evaluation of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation.Turk J Pediatr. 2006 Oct-Dec;48(4):340-3.

13- http://www.cocukcer.gazi.edu.tr/index.dn.htm

14- Anders HJ, Banas B. Toll like receptors and their potential roles in kidney disease. J A m Soc Neprol 2004;15:854-867.

15- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll like receptors. Annu Rev Immunol 2003;20:197-216.

16- Mak, Robert H. ; Kuo, Huey-Ju. Pathogenesis of urinary tract infection: an update 2006 Apr;18(2):148-152.

17- Springall T, Sheerin NS, Age K, et al. Epithelial secretion of C3 promotes colonization of the upper urinary tract by Escherichia coli. Nat Med 2001;7:801-806.

18- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2003 Sep;3(9):710-20 Review.

19- Buyan N. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonları. Gazi Üniversitesi Yayınları, 2000;1-40.

20- Chon CH, Lai FC, Shortliffe LMD. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 1441-49.

21- Mak RH, Kuo HJ. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. Current Opinion in Pediatrics. 2006 18(2):140-124.

22- http://www.mtc.ki.se/groups/brauner/project.htm

23- Stamm EW. Diseases of the Kidney and Urinary Tract.7th Lippincot Williams & Wilkins Publishers 2001. 33.

24- Chertin B, Puri P. Familial vesicoureteral reflux. J Urol 2003; 169: 1804-8.

25- Graham JC, Galloway A. The laboratory diagnosis of urinary tract infection. J Clin Pathol 2001; 54: 911-19.

26- Erdoğan Ö, Öner A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları. T Klin Pediatri 2002; 11: 221-35.

27- Jantausch B, Kher K. Urinary Tract Infection. Kher K, Schnaper HW, Makker SP (Ed) Clincal Pediatric Nephrology (2nd ed). London Informa Ltd. UK 2007. 553-573

28- Piepsz A. Cortical scintigraphy and urinary tract infection in children. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 560-62.

29- Cohen AL, Rivara FP, Davis R, Christakis DA. Compliance with quidelines for the medical care of first Urinary tract infections in infants: a population based study. Pediatrics 2005; 115: 1474-8

30- Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC.Antibiotics for acute pyelonephritis in children. 2005 Jan 25;(1):CD003772

31- Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17; (4): CD003237

32- Shaikh N, Hobarman A, Edwards MS, Mattoo TK, Torchia MM. Acute management, imaging, and prognosis of urinary tract infections in children. Accessed 02.03.2011.

33- M. Hacımustafaoğlu Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye, (J Pediatr Inf 2011; 5 (Suppl 1): 258-63)

34- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. 2007; 17: CD003772.

35- Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD001534

36- Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database Syst Rev 2007.

37- Hayati Güneş, Mustafa Metin Donma, Burçin Nalbantoğlu ve ark, Agents isolated from urine samples of children attended the Namik Kemal University Cumhuriyet Tıp Derg 2013; 35: 1-8.

38- I. Yolbaş, R. Tekin. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2013; 17: 971-976.

39- Sharifian M, Karimi A, Tabatabaei S.R, and Anvarpur N.S (2006). Microbial Sensivity Pattern in Urinary Tract Infections in Children: A Single Center of 1, 177 Urine Cultures Jpn J. Infect. Dis 59, 380- 382

40- Nebigil I, Tümer N.Asymptomatic urinary tract infection in childhood. Eur J Pediatr. 1992 Apr;151(4):308-9.

41- Tumer N, Nebigil I. Asemptomatic urinary tract infection childhood. 151:322

42- Wettergren B, Jodal U. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. Acta Pediatr Scand 1985; 74: 925-33.

43- Dr. S. Hatipoğlu, Dr. İ. Yıldırım, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Egitim Ve Arastırma Hastanesi, İstanbul, 2007

44- Dr. A. Bozaykut, Dr. D. Arman, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2008

45- Jian-meng Liu, Aiguo Ren, Lei Yang, Jinji Gao, Lijun Pei, Rongwei Ye, Quangang Qu, and Xiaoying Zheng Urinary tract abnormalities in Chinese rural children who consumed melamine-contaminated dairy products: a population-based screening and follow-up study*CMAJ* March 23, 2010 182:439-443; published ahead of print February 22, 2010, doi:10.1503/cmaj.091063

46- Oreskovic NM, Sembrano EU, Repeat urine cultures in children who are admitted with urinary tract infections, Department of Internal Medicine, Mount Sinai HospitalNY 10029, USA, Pediatrics. 2007 Feb;119(2):e325-9

47- Lin DS. UTI in febril infants younger than eight weeks of age J. Pediatr. 2000; 105: 448- 52.

48 -A. NOYAN, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, 2006.

49- Alpay H, Göknel G, Bilgen N et al. Çocukluk çağı üriner system enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Ankem derg.9:118-23.

50- Gürgöze MK, Doğan Y, Kizirgil A, Toraman ZA, Aygün D. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan elde edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Fırat Tıp Derg. 2002;7:828-32.

51- Kamuran ZİYARETLİ ŞANLI; Çocuk İdrar Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları, JOPP Derg 3(1):27-34, 2011.

52- Dağlar D ve ark. İdrar kültürlerinde izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2005;35:189-194.

53- Küçükbasmacı Ö, Çelik N. Polikliniğe başvuran çocuk idrarlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009;39(1-2):40-43.

54- Temiz H, Akkoç H, Gül K. Laboratuvarımızda idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. Dicle Tıp Dergisi 2008;35(4):234-239.

55- Günay T, Dallar Y, Tanyer G, Arıhan İ. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları ve takibi: Sık görülen mikroorganizmalar, antibiyotiklere duyarlılıkları. Klinik Bilimler 1999;5:238-41.

56- McLoughlin TG Jr, Joseph MM. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients.Acad Emerg Med. 2003 Apr;10(4):347-51.

57- Hubrechts JM, Lontie M, Caudron M: The in vitro susceptibility of urinary tract pathogens to mecillinam, compared with other antimicrobial agents: a multicenter study. Clin. Microbiol.Infect.2001;7:70.

58- Kahlmeter G. The multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. J Antimicrob Chemother. 2000 Aug;46 Suppl A:15-22.

59- Pape L, Gunzer F, Ziesing S, Pape A, Offner G, Ehrich JH. Bacterial pathogens, resistance patterns and treatment options in community acquired pediatric urinary tract infection Klin Padiatr. 2004 Mar-Apr;216(2):83-6.

60- Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. Pediatr Nephrol. 2004 Sep;19(9):982-6.

61- Emre S: Üriner sistem enfeksiyonları. Olcay N (ed): Pediatri, 3. baskı Nobel Tıp Kitabevleri; 2002; s: 1203-8.

62- Claudio La Scola, Chiara De Mutiis, Different Guidelines for Imaging After First UTI in Febrile Infants: Pediatrics 2013;131;e665; originally published online February 25, 2013; 2013 by the American Academy of Pediatrics.

63- Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children.N Engl J Med. 2003 Jan 16;348(3):195-202.

64- Alon US, Ganapathy S. Should renal with first urinary tract infection.Clin Pediatr (Phila). 1999 Jan;38(1):21-5.

65- Gelfand MJ, Koch BL, Cordero GG, Salmanzadeh A, Gartside PS. Vesicoureteral reflux: subpopulations of patients defined by clinicalvariables.Pediatr Radiol. 2000 Feb;30(2):121-4.

66- Üstün C, Demir YS, Demir S, Demirören S. Pediatrik yaş grubu toplum kökenli üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen Escherichia coli ve Klebsiella spp. suşlarının in-vitro antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2009; 23: 155-60.

67- Geçit İ, Benli E. Bingöl yöresinde çocuk hastalarda Escherichia coli direnci. J Clin Anal Med 2012; 3: 271-3.

68- Tekin A, Dal T, Deveci Ö, Tekin R, Bozdağ H, Özekinci T. In vitro efficacy of nitrofurantoin and some antibiotics in Escherichia coli strains ısolated from urine cultures. The New Journal of Medicine 2012; 29: 88-91.

69- Salduz ZİY, Yiğit Ö. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. J Pediatr Inf 2010; 4: 138-42.

70- Gündüz T, Tosun S. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında antibiyotik direnci. Pam Tıp Dergisi 2008; 1: 87-90.

71- Yaşar KK, Pehlivanoğlu F, Şengöz G. Pediyatrik yaş grubunda idrar yolu infekslyonlarında gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnci. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2010; 41: 137-41.

72- Tekerekoğlu MS, Durmaz B, Sönmez E, Köroğlu M, Şahin K. Üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı invitro direnç durumu. İnfeksiyon Dergisi 1998;12(3):375-359.

73- Kayaş L, Yolbaş İ, Ece A, Kayaş Y, Balık H, Kocamaz H. Causative agents and antibiotic susceptibilities in children with urinary tract infection. JMID 2011; 1: 17-21.

74- Ayata A, Yorgancıgil B, Aydemir B, Öktem F, Çetin H, et al. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılığı. İnfeksiyon Dergisi, 1998;12(1):9-11.

75- Bouallegue O, Saidani M, Ben Mohamed S, Mzoughi R. Bacteriologic features of urinary tract infections in children in the Sousse area, Tunusia.Tunis Med.2004;82(8):742-6.

76- Sakran W, Miron D, Halevy R.[Community acquired urinary tract infection among hospitalized children in northern Israel:79pathogens, susceptibility patterns and urinary tract anomalies]Harefuah. 2003 Apr;142(4):249-52, 320, 319.

77- Cebe A, Ayvaz A, Yıldız N, Çetinkaya S. Sivas ilinde çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonlarında idrar kültür sonuçları: İlk tedavi seçimi nasıl olmalıdır? Van Tıp Dergisi 2008; 15: 7-12.

78- Köksaldı Motor V, Tutanç M, Arıca V, Arıca S, Ay B. Üropatojen Escherichia coli suşlarının üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antibakteriyel ajanlara duyarlılıkları. ANKEM Derg 2010; 24: 198-201.

79- Kibar F. İdrar örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikr Cem Derg 2004; 34: 162-70.

80- Abelson Storby K, Osterlund A, Kahlmeter G. Antimicrobial resistance in Escherichia coli in urine samples from children and adults: A 12 year analysis. Acta Paediatr. 2004 Apr;93(4):487-91.

Presentation ID / Sunum No= 122

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0193-4393

The Effect of Albumin and Protein Levels on Mortality in COVID-19 Patients

Asst. Prof. Dr. Levent Şahin[1], Dr. Bilgehan Demir[2]

[1]Kafkas Üniversitesi
[2]Malatya Turgut Özal Üniversitesi

Abstract

Aim: In this study, we aimed to investigate the effect of serum albumin and protein levels on the prognosis of the disease in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Material and Methods: This study was designed as multicenter and retrospective. COVID-19 patients with a clinically severe condition were gathered under two groups. These; patients who were hospitalized in the intensive care unit and patients who deceased. The blood albumin and protein levels of both groups were compared. Student's T and Mann-Whitney U tests were performed for quantitative variables. For categorical variables, the chi-square test was used. Results: Of the 332 patients in our study, 162 deceased, and 170 were alive. While the number of male patients was 199, the number of female patients was 133. In living and deceased COVID-19 patients, protein and albumin levels were higher in the group of deceased patients. This result was found to be statistically significant (p=0.000; 0.000). Conclusion: High albumin level was potentially associated with early recognition of COVID-19 disease before exacerbation. We think that this result may give clues to clinicians about the prognosis of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19; Albumin; Protein; Prognosis; Mortality

Introduction

The SARS-CoV-2 virus, turned into a pandemic and spread rapidly worldwide (1). While most of these patients have been carriers and remained asymptomatic, symptoms have varied from mild symptoms such as dry cough, sputum, myalgia, or diarrhea to severe pneumonia and even acute respiratory distress syndrome (2). The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic requires the identification of laboratory markers that will help clinicians diagnose the severity of the disease early (3). Until this process is characterized more clearly, biochemical parameters will be significant indicators to monitor the progression of the disease. Lymphopenia and high C-reactive protein levels have been observed in the laboratory data of severe COVID-19 cases (4). It is thought that inflammatory factors will probably be involved in this process and may become the biomarkers of the prognosis of the disease (5).

On the other hand, a significant presence of hypoalbuminemia has been determined in COVID-19 patients owing to the hepatoxic effects of the cytokine storm associated with poor prognosis (6). The IFFC Guidelines on COVID-19 recommend that albumin levels should now be checked in patients with COVID-19 (7). In this study, we aimed to show the effect of serum albumin and protein levels on mortality in severe COVID-19

cases. We compared these serum parameters between the groups of patients who were alive and who were deceased.

Materials and Methods

Patients who were brought to the emergency department between 01.04.2020 and 01.09.2020 with a poor general condition and diagnosed with severe COVID-19 were analyzed retrospectively. This study was conducted after receiving approval from the Ethics Committee of XXX University, Faculty of Medicine, numbered 80576354-050-99/237 and dated 30.09.2020. In our multi-center study, the data of two tertiary hospitals in two provinces were used. The age, gender, blood levels, and mortality of the patients were obtained from the electronic medical records of the hospital. All patients who presented to the emergency department with a severe COVID-19 clinical condition, had a positive result from the RT-PCR test and were admitted to the intensive care unit in the hospital's records were included in the scope of the study.

Severe COVID-19 was defined as respiratory distress (≥ 30 / minute, oxygen (O2) saturation ≤ 93% and/or PaO2 / FiO2 ≤ 300 mmHg) (3). Patients were examined under two groups: patients who were hospitalized in the intensive care unit and patients who deceased. Patients who died in the emergency department or intensive care unit within the first 24 hours were accepted as the group of deceased patients. Individuals who chronically consumed alcohol, had liver cirrhosis, hepatitis, burns, severe blood loss, and metabolic diseases, which would affect serum albumin and protein levels, were excluded from the study. The tests were performed considering (6.4 - 8.5 g/dL) as the normal range of serum protein and (3.5 - 5.5 g/dL) as the normal range of albumin in our hospital.

Statistical Analysis

The data obtained were presented as mean ± standard deviation (SD), number (n), and percentage (%). Student's T and the Mann-Whitney U tests were applied to quantitative variables. Categorical variables were compared using the chi-square test. The data were analyzed using SPSS 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) for Windows. $p<0.05$ was considered statistically significant in all values.

Results

Twenty-four individuals who were taken to the intensive care unit with a poor general condition but had incomplete laboratory parameters were excluded from the study. Our study was conducted with a total of 332 patients, including 162 (48.8) deceased and 170 (51.2) living patients (**Figure 1**). The median age of all patients was 72 (36-97) years. The median age of living patients was 67 (40-94) years, and the median age of deceased patients was 78 (36-97) years.

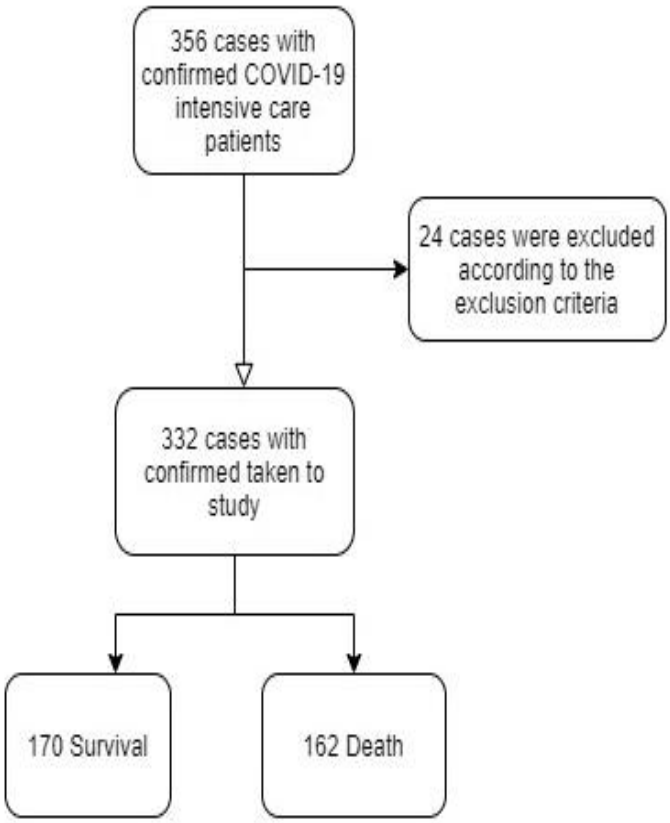


Figure 1. Patient admission flow chart

Age, mortality and living status of the patients were analyzed statistically. Elderly patients had a higher mortality rate and this result was found to be statistically significant (p=0.000). However, no significant results could be found in the statistical analysis of gender and mortality and survival status (p=0.069) (**Table 1**).

Concerning gender, the number of male patients was observed 199 (59.9), and the number of female patients was 133 (40.1) among all patients. Among the living patients, the number of male patients was 110 (64.7), and the number of female patients was 60 (35.3). Among the deceased patients, the number of male patients was 89 (54.9), and the number of female patients was 73 (45.1) (**Table 1**).

Table 1. Demographic data of the living and deceased COVID-19 patients

Variables	**Living**	**Deceased**	**P value**
Age (year)	67	78	0.000
Male Gender	110 (%64,7)	89 (%54,9)	0.069
Female Gender	60 (%35,3)	73 (%45,1)	
Total patient	170 (%51,2)	162 (%48,8)	

The mean values, SD, and 95% CI values of the laboratory values of the living and deceased patients are stated in Table 2 in detail (**Table 2**). The mean serum protein value of all patients was 5.47 ± 0.96 g/dl and the albumin value was 2.37 ± 0.61 g/dl. The levels of these parameters differed between the living and deceased patient groups. The mean, SD and p values of the laboratory values of the living and the deceased are shown

in Table 2. Statistical analysis was performed between living and deceased COVID-19 patients and laboratory parameters. Statistical significance was found between deceased and living patients in Student's T test analysis, which was performed because protein and albumin values were within normal distribution (p=0.001; 0.002). Protein and albumin values were higher in the group of deceased patients (**Table 2**).

Table 2. Laboratory parameter means, standard deviation, 95% CI and p values of living and deceased patients.

Blood Parameters	**Living Situation**	**Mean ± SD**	**P value**
Protein (g/dl)	Living	5,22 ± 0,85	0.001
	Deceased	5,73 ± 0,99	
Albumin (g/dl)	Living	2,20 ± 0,58	
	Deceased	2,56 ± 0,58	0.002

SD: Standart Deviation, CI: Confidence Interval

When the mean blood parameter levels of all patients were analyzed by gender, it was statistically significant that the protein level was lower in men than in women (p=0.033). However, although the mean albumin level differed between the genderes, it was not statistically significant (**Table 3**).

Table 3. Relationship of serum protein, albumin and ferritin levels with gender

Gender / Blood Parameters	Male (Mean ± SD)	Female (Mean ± SD)	P value
Protein (g/dl)	5,31 ± 0,90	5,71 ± 0,98	0,033
Albumin (g/dl)	2,28 ± 0,60	2,51 ± 0,59	0,457

Discussion

Intensive care hospitalizations in hospitals related to COVID-19 disease, which has been seen as the most serious health problem in the last two years, have become a significant problem.

It is also crucial to prevent the deterioration of patients' clinical conditions and be aware of this beforehand. Epidemiological characteristics such as age, gender, and comorbidities are shown to play an important role in the progression of COVID-19 disease (8). One study found that men are more likely to have a poorer prognosis than women (9).

Likewise, the number of male patients was high, and its rate in the group of deceased patients was 54.9% in our study. Similar to our study, in the study conducted by de la Rica et al., the mean age of the patients hospitalized in the intensive care unit was 66 years (10). It is demonstrated that albumin may have a regulatory impact on inflammation and oxidative stress (11). However, the role of albumin in the progression of COVID-19 is not fully known.

Intensive care COVID-19 patients have been shown to have lymphopenia, hypoalbuminemia, and high levels of inflammation (10). Some studies have shown that inflamed and stressed cells increase albumin uptake (12-14). It has been assumed that serum albumin levels at admission may reflect the severity of systemic inflammation and therefore be a predictive factor for COVID-19 outcomes (15). Jellinge ME et al. study, hypoalbuminemia was shown as a strong predictor of 30-day all-cause mortality in patients with poor general condition (16). In a COVID-19 case series, most of the patients were hospitalized due to low SpO2 (89%) and bilateral pneumonia (94%), and the mortality rate was found to be 21% (10). The rate of deceased patients in

our study was high (48.8%). We attribute this situation to the poor general condition of all our patients in the study.

Approximately 80.4% of patients with abnormal liver function in COVID-19 were observed to have hypoalbuminemia. This was associated with the prognosis and clinical outcome of patients (17). However, in our study, the levels of albumin and protein in the group that died were significantly higher than in the living group. It was quite surprising that these results we found turned out to be in the opposite direction of the previous studies. In the literature, there were no studies conducted in the same direction with the results of our study. We have seen that the presence of hyperalbuminemia and hyperproteinemia may be a predictive factor for mortality in severe cases of COVID-19.

Albumin and protein levels may be useful as potential predictive parameters in determining the treatment strategy, especially in patients with severe COVID-19. However, future studies need new parameters or markers with more patients to help in the prognosis of COVID-19 disease.

Limitations

This study has some limitations. Firstly, we had a low number of patients because of our small study population. Secondly, it was a retrospective cohort study. Furthermore, only the first albumin levels of COVID-19 were checked. Changes in albumin levels that might occur during the evolution of the disease were not included in our data set.

Conclusion

In our study, we demonstrated the association of hyperalbuminemia and severe COVID-19. A high albumin level can potentially lead to the early recognition of the disease before its exacerbation. These study data can help physicians working in COVID-19 units to be informed about the clinical course of their patients.

References

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

2. Wang X, Liu W, Zhao J, et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. J Hosp Infect. 2020;105(3):399-403.

3. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol. 2020.

4. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020; 55(5):2000547.

5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017;39(5):529– 539.

6. Huang W, Li C, Wang Z, et al. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases. Science China Life Sciences.2020, 1-10.

7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395:1054–62.

8. IFCC Information Guide on COVID-19. 2020. Available from: www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-COVID-19/

9. Lauren A, Alyson J, Walter LA. Integrating Emergency Care with Population Health Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. West. J. Emerg. Med. 2020;21(3):507-509.

10. Dowd JB, Andriano L, Brazel DM, et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(18): 9696-9698.

11. de la Rica R, Borges M, Aranda M, et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study. Microorganisms. 2020; 8(8): 1106.

12. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(2):181-193.

13. Finicle BT, Jayashankar V, Edinger AL. Nutrient scavenging in cancer. Nat Rev Cancer. 2018;18:619–33.

14. Serum Albumin Is Associated With Higher Inflammation and Carotid Atherosclerosis in Treated Human Immunodeficiency Virus Infection. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30515432 (accessed April 2,2020).

15. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054–62.

16. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2019; 43(2): 181-193.

17. Huang J, Cheng A, Kumar R, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. Journal of medical virology. 2020; 92(10): 2152-2158.

18. Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, et al. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. PLoS One. 2014;9(8):e105983.

19. Wu Y, Li H, Xu X, et al. Clinical features and outcome of treatment for novel coronavirus pneumonia: a meta-analysis. Zhonghua gan zang bing za zhi. 2020;28(3):240-246.

Presentation ID / Sunum No= 130

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4465-6063

Yoğun Bakım İhtiyacı Olan Çocuk Hastalarda Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları

Dr. Serhan Özcan[1], Assoc. Prof. Dr. Nilgün Çakar[1]

[1] TCSB Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

Özet

GİRİŞ: Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalarda, altta yatan hastalıklar, bozulmuş konak savunma mekanizmaları, invazif cihaz kullanımının artması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak nozokomiyal infeksiyon daha sık rastlanmaktadır. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde Kateter ilişkili İdrar yolu enfeksiyonu (KİİYE) gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, epidemiyolojik özelikleri, KİİYE etkenlerinin dağılımı ve risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. METOD: Çalışmamız geriye dönük gözlemsel olarak planlanmıştır. 3. Basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde Ağustos 2010-Ağustos 2015 tarihleri arasında idrar sondası ile izlenen tüm hastalar dahil edilmiştir. Kateter ilişkili İYE gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalık varlığı, KİİYE öncesi hastane yatış süresi, KİİYE öncesi alıyorsa antibiyotik kullanım süresi, semptom varlığı, laboratuar bulguları ve toplam hastane yatış günü sayıları değerlendirildi. BULGULAR: Çalışma döneminde çocuk yoğun bakım ünitesinde idrar sondası ile izlenen 222 hasta çalışmaya alınmıştır. Seksen hastada (%36) KİİYE geliştiği görüldü. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaların yaş ortalaması 56,88 ± 6,69 ay, KİİYE geliştirmeyen grubun yaş ortalaması 65,58 ± 5,16 ay olarak bulundu (p=0,001). KİİYE gelişen grupta yatış süresinin daha uzun olduğu, enfeksiyon gelişmeyen grupta antibiyotik kullanım süresinin daha uzun olduğu görüldü (Sırasıyla p= 0,018 ve 0,003). Toplam yatış süresi açısından KİİYE geçiren grupta toplam yatış süresi daha uzun bulunsa da gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı. SONUÇLAR: Hastanede yatış süresi uzadıkça nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskinin arttığı, daha küçük yaştaki hastalarda enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu, Çocuk Yoğun Bakım

Catheter-Related Urinary Tract Infections in Pediatric Patients Requiring Intensive Care

Abstract

INTRODUCTION: Nosocomial infections are more common in patients hospitalized in Intensive Care Units due to underlying diseases, impaired host defense mechanisms, increased use of invasive devices, and broad-spectrum antibiotic use. In this study, it was aimed to determine the demographic, epidemiological characteristics, distribution of Catheter-Related Urinary Tract Infections agents and risk factors in patients with and without CRUTI in the pediatric intensive care unit. METHODS: Our study was planned as a retrospective observational. All patients followed up with a urinary catheter between August 2010 and August 2015 in the 3rd level pediatric intensive care unit were included. Demographic characteristics of patients, presence of concomitant chronic disease, duration of hospitalization before CRUTI, duration of antibiotic use before CRUTI, presence of symptoms, laboratory findings and total hospitalization days of patients with and without catheter-associated UTI were evaluated. RESULTS: During the study period, 222 patients who were followed up with a urinary catheter in the pediatric intensive care unit were included in the study. Eighty patients (36%) developed CRUTI. The mean age of the patients with catheter-related urinary tract infection was 56.88 ± 6.69 months, and the mean age of the patients who did not develop CRUTI was 65.58 ± 5.16 months (p=0.001). It was observed that the duration of hospitalization was longer in the group that developed CRUTI, and the duration of antibiotic use was longer in the group that did not develop infection (p= 0.018 and 0.003, respectively). Although the total length of stay was longer in the group with CRUTI in terms of total length of stay, there was no statistical difference between the groups. CONCLUSION: It was observed that the risk of developing nosocomial infections increased as the length of hospital stay, and the frequency of infection was higher in younger patients.

Keywords: Children, Catheter Associated Urinary Tract Infection, Pediatric Intensive Care Unit

GİRİŞ

Yoğun Bakım Üniteleri, bir veya birden fazla organ sisteminde fizyolojik dengeleri bozan ve hayatı tehdit eden geri dönüşümlü fonksiyon bozuklukları veya yetmezliği bulunan dahili ve cerrahi nitelikteki kritik hastaların kabul edilerek, gerekli tanısal veya tedavi edici girişimlerin yapıldığı multidisipliner ünitelerdir (1).

Yoğun Bakım Ünitesinde'de yatan hastalarda, altta yatan hastalıklar, bozulmuş konak savunma mekanizmaları, invaziv cihaz kullanımının artması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak nozokomiyal enfeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır (2, 3).

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen enfeksiyonlar kan akımı enfeksiyonları (KAE) (%28), ikinci en sık ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) (%21) ve üçüncü en sık kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (KİİYE) olarak sıralanmaktadır (4). Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyonlara bağlı morbidite, mortalite, uzamış hastane yatışı ve artmış maliyet söz konusudur (5,6). Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarının her bir atağının maliyeti 4700 dolara kadar çıkmaktadır (7).

Çalışmamızın amacı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Ağustos 2010-Ağustos 2015 tarihleri arasında idrar sondası ile izlenen KİİYE gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, epidemiyolojik özellikleri, KİİYE etkenlerinin dağılım oranını ve risk faktörlerini belirlemek ve bu hasta gruplarını birbiriyle karşılaştırarak farklılıklarını saptamaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Ağustos 2010-Ağustos 2015 tarihleri arasında idrar sondası ile izlenen 1 ay -18 yaş arasındaki hastalar alınmıştır. Araştırma retrospektif olarak yapılmış olup hasta kayıtlarına, hasta dosyalarından ve hastanemiz bilgi işlem sistemi SARUS ve HBYS üzerinden ulaşıldı.

İdrar sondası ile izlenen ve ÇYBÜ'ne kabulde alınan idrar tetkiki ve kültürü dışında başka idrar tetkiki ve kültürü olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çocuk yoğun bakıma başvuru anında veya başvuru

sonrasındaki ilk 48 saat içinde idrar yolu enfeksiyonu olan ve ÇYBÜ'de 48 saatten az kalan hastalar, hasta bilgilerine ulaşılamayan ve idrar kültüründe üreme miktarı bildirilmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kateter ilişkili İYE gelişen ve gelişmeyen hastalarda yaş, cinsiyet, ilk 24 saatteki hastalık şiddeti (prism III skoru), medikal özgeçmiş (eşlik eden kronik hastalık, nötropeni, KİİYE öncesi hastane yatış süresi, KİİYE öncesi alıyorsa antibiyotik kullanım süresi, toplam yatış süresi), semptom varlığı (ateş, dizüri vb), tam idrar analizi bulguları (lökosit esterez, nitrit, piyüri, bakteriüri), idrar kültüründe üreyen etyolojik mikroorganizma, eş zamanlı alınan kan kültüründe üreme bulguları değerlendirildi.

Hastaların primer hastalıkları; kardiopati, metabolik, endokrinopati, nefropati, neoplazi, nörolojik hastalık ve diğer (immün yetmezlikler, hematolojik, genetik, enfeksiyöz hastalıklar ve travma hastaları bulunmaktadır) olarak gruplandı.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında Langley'in(8) yoğun bakım hastalarındaki bakteriyel ve fungal idrar yolu enfeksiyonu tanımlamaları kullanıldı

KİİYE'e bağlı semptomlarından bulantı, kusma, karın ağrısı, yan ağrısı, suprapubik hassasiyet gibi bulgular, hastaların önemli bir kısmının mental durumları sorgulama için uygun olmadığından değerlendirmeye alınmadı. Ateş tek semptom olarak değerlendirildi. Sonuç ise toplam hastane yatış günü olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Değişkenler arası ilişki incelenirken T-testi kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p<0,05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı bir bağımlılığın olduğu, $p>0,05$ olması durumunda ise gruplar arasında anlamlı bağımlılığın olmadığı belirtilmiştir.

Çalışma protokolü, Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulunun 11.06.2015 tarih ve 2015-021 sayılı kararı ile onaylandı.

BULGULAR

Çalışma döneminde idrar sondası ile izlenen 692 hastanın 365'inde ÇYBÜ'ne kabulde alınan idrar tetkiki ve kültürü dışında başka idrar tetkiki ve kültürü olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Başvuru anında veya başvuru sonrasındaki ilk 48 saat içinde idrar yolu enfeksiyonu olan ve ÇYBÜ'de 48 saatten az kalan 32 hasta, hasta bilgilerine ulaşılamayan ve idrar kültüründe üreme miktarı bildirilmeyen 73 hasta çalışma dışı bırakıldı. İki yüz yirmi iki hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmamızda yer alan 222 hasta KİİYE geçiren ve geçirmeyen hastalar olarak iki grupta incelendi. Her iki grubun demografik verileri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo-1, Çocuk yoğun bakımda kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu(KİİYE) geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik özellikleri

	KİİYE geçirenler (n=80)	KİİYE geçirmeyenler (n=142)	p
Yaş (ay) (ort±SD)	56,88 ± 6,69	65,58 ± 5,16	0,001
Cinsiyet(Kız), n(%)	32 (40.0)	57 (40.1)	0,965
Prism-III skoru (ort±sd)	3,79 ± 0,61	7,14 ± 0,86	0,07
Eşlik eden hastalık,n(%)			
Kardiyak hastalık	5(6,3)	9(6,3)	0,616
Metabolik hastalık	23(28,8)	35(24,6)	0,085

Endokrinopati	1(1,3)	1(0,7)	1,000
Nefropati	1(1,3)	5(3,5)	0,103
Neoplazm	7 (8,8)	19(13,4)	0,009
Nörolojik hastalık	38(47,5)	57(40,1)	0,008
Diğer	7(8,8)	22(15,5)	0,332

Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu geçiren grubunun yaş ortalaması 56,88 ± 6,69 ay, gelişmeyen grubun yaş ortalaması 65,58 ± 5,16 ay olarak saptandı. KİİYE geçirmeyen grubun yaş ortalaması istatiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,001).

Enfeksiyon gelişen grubun ortalama Prism-III Skoru 3,79 ± 0,61, enfeksiyon gelişmeyen grubun ise 7,14 ± 0,86 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,07).

Hastalar eşlik eden hastalık açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık eşlik eden hastalığın nörolojik hastalık KİİYE gelişen grupta %47.5, enfeksiyon gelişmeyen grupta %40.1 oranında olduğu saptandı. Kateter ilişkili İYE geçiren ve geçirmeyen gruplarda eşlik eden hastalık grupları karşılaştırıldığında kardiyak hastalık, metabolik hastalık, endokrin hastalık, nefropati ve diğer hastalıklar grubunun oranlarının her iki grupta da benzer olduğu görüldü (sırasıyla p = 0,618; 0,085; 1,000; 0,103; 0,332). Ancak malignite ve nörolojik hastalık grubunun KİİYE geçirmeyen grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla p= 0,009 ve 0,008).

Hastaların klinik, laboratuar bulguları ve sonuçları **Tablo-2**'de verilmiştir. Çocuk yoğun bakımda KİİYE oluşana kadar olan yatış süreleri, varsa antibiyotik kullanım süreleri değerlendirildiğinde KİİYE gelişen grupta ortalama enfeksiyon öncesi yatış süresi 47,86 ± 7,91gün,ortalama antibiyotik kullanım süresi 7,97 ± 1,44 gün olarak saptandı. Enfeksiyon geliştirmeyen grubun enfeksiyon öncesi ortalama yatış süresi 15,79 ± 1,1 gün, ortalama antibiyotik kullanım süresi ise 9,23 ± 0,54 gün bulundu. KİİYE gelişen grupta yatış süresi daha uzun iken, enfeksiyon gelişmeyen grupta antibiyotik kullanım süresi daha uzun olduğu saptandı (Sırasıyla p= 0,018 ve 0,003).

Tablo-2, Çocuk yoğun bakımda kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu(KİİYE) geçiren ve geçirmeyen hastaların klinik, laboratuar bulguları ve sonuçları

	KİİYE geçirenler (n=80)	KİİYE geçirmeyenler (n=142)	p
KİİYE öncesi yatış süresi (gün) (ort±sd)	47,86 ± 7,91	15,79 ± 1,1	0,018
Antibiyotik kullanım süresi (gün) (ort±sd)	7,97 ± 1,44	9,23 ± 0,54	0,003
Ateş varlığı, n(%)	27 (30)	23 (16,2)	0,573
Beyaz küre* (mm^3) (ort±sd)	14801,11 ± 859,34	16725,49 ± 1618,35	0,363
Crp* (mg/dl) (ort±sd)	24,54 ± 3,97	23,83 ± 3,07	0,80
Nötropeni varlığı, n(%)	7 (8,8)	13 (9,1)	0,252
Tam idrar analizi ,n(%)			
Lökosit esteraz pozitifiliği	57 (63,3)	28 (19,7)	0,002
Nitrit pozitifliği	10 (11,1)	0 (0)	0,001
Piyüri varlığı	49 (50,4)	43 (30,3)	0,533
Bakteriüri varlığı	19 (21,1)	14 (9,9)	0,385

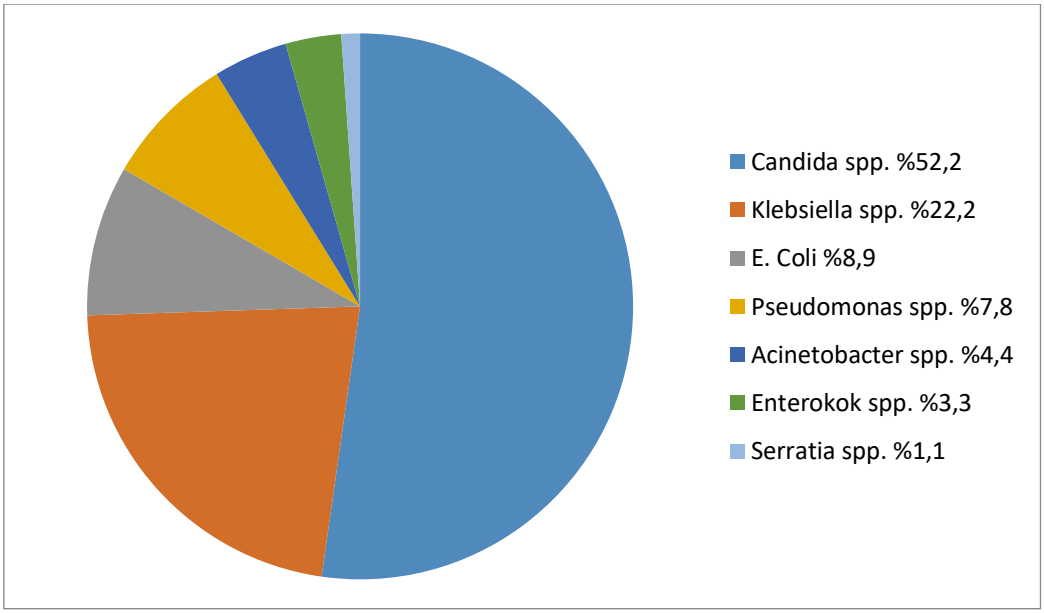
Kan kültürü pozitif	5 (63,3)	5 (19,7)	1,000
Hastanede yatış süresi (gün) (ort±sd)	68,69 ± 8,02	35,48 ± 2,60	0,664

Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon ataklarının %30'unda, enfeksiyon geçirmeyen grubun %16,2'sinde ateş görüldü. Gruplar arasında ateş sıklığı istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0,573)

Akut faz reaktanları değerlendirildiğinde KİİYE geçiren ve geçirmeyen grubun lökosit sayıları, CRP değerleri arasında istatiksel farlılık saptanmamıştır. (Sırasıyla p=0,363 ve 0,80). Hastalar nötropeni açısından değerlendirildiğinde KİİYE gelişen grupta %8,75 oranında nötropeni saptanırken, enfeksiyon gelişmeyen grupta % 9,15 oranında görülmüştür. Gruplar arasında nötropeni açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,252).

Tam idrar analizi verileri değerlendirildiğinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin KİİYE geçiren grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu (sırasıyla p=0,002 ve 0,001) saptandı. Lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin pozitif prediktif değeri %100 olarak hesaplandı. Piyüri ve bakteriürinin ise KİİYE geçiren grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatiksel anlamlı farklılığın olmadığı saptandı (sırasıyla p=0,533 ve 0,385).

KİİYE geçiren grupta idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde en sık etken %52,2 oranıyla Candida spp. olarak görülmüştür. Üreyen mikroorganizmalar **Şekil 1'** de verilmiştir.



Şekil 1 KİİYE-İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Her iki grubun kan kültüründe üreme oranları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü. (p=1,000).

Hastanede yatış süresi ortalaması açısından KİİYE geçiren grupta toplam yatış süresi 68,69 ± 8,02 gün, enfeksiyon gelişmeyen grupta 35,48 ± 2,60 gün olarak saptansa da bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,664).

TARTIŞMA

Sağlık bakımına bağlı gelişen enfeksiyonlar (SBGE) tüm yaş gruplarında hastalara zarar vermektedir ve artmış hastane maliyetlerine neden olmaktadır. Zimlichman ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada Amerika'da bir yıllık sürede SBGE'lerin toplam maliyeti 9,8 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Maliyeti en yüksek enfeksiyon KAE olmakla birlikte KİİYE'de hastane harcamalarını artıran önemli bir enfeksiyondur. Her bir KİİYE atağının maliyeti 896 dolar olarak tahmin edilmektedir. Yoğun bakım ünitesine başvuran

hastalar hastanede enfeksiyona en yatkın olan hasta grubudur. Bu nedenlerle yoğun bakım ünitelerinde gelişen hastane kaynaklı enfeksiyonlar önemlidir.

Kateter ilişkili İYE ile ilgili erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın cinsiyet ve ileri yaş enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olarak görülmüştür (10-12). Pediatrik yaş grubunda ise Langley ve arkadaşlarının(13) 129 hasta ile yaptıkları çalışmada nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu her iki cinsiyette eşit oranda bulunmakla birlikte yenidoğan ve infant dönemde daha sık olarak saptanmıştır. Flores-Gonzalez ve arkadaşlarının(14) pediatrik yoğun bakım hastalarında nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu için yapılan prospektif bir çalışmada KİİYE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ülkemizden Gülümser ve arkadaşlarının(15) 2008 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi ÇYBÜ hastalarında nozokomiyal enfeksiyonlarını değerlendiren çalışmasında enfeksiyon sıklığı bir yaş altında sık bulunmakla birlikte cinsiyetler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda KİİYE geçiren grubunun yaş ortalaması ise 56,88 ± 6,69 ay, enfeksiyon gelişmeyen grubun yaş ortalaması 65,58 ± 5,16 ay olarak saptandı. KİİYE geçirmeyen grubun yaş ortalaması istatiksel olarak daha yüksek bulundu. Hasta gruplarına cinsiyet açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda yer alan hastaların Prism-III skorları incelendiğinde KİİYE gelişen grubun ortalama Prism Skoru 3,79 ± 0,61, enfeksiyon gelişmeyen grubun ise 7,14 ± 0,86 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Singh-Naz ve arkadaşlarının(16) kritik pediatri hastalarında yaptığı nozokomiyal enfeksiyonların risk faktörleri üzerine yapılan bir araştırmada Prism skoru yüksek olan hastalarda nozokiyal enfeksiyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Pollock ve arkadaşlarının(17) pediatrik yoğun bakım ünitesinde 485 hasta ile yaptıkları bir çalışmada da Prism skoru yüksek olan hastalarda nosokomiyal enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak Brinda ve ark. Nın (18) ve Flores-Gonzales ve ark.nın(14) yaptığı çalışmalarda çocuk yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal İYE gelişen hastaların Prism skorunun İYE gelişimi açısından bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.

Hastalar eşlik eden hastalık açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık eşlik eden hastalığın nörolojik hastalık (KİİYE gelişen grupta %47.5, KİİYE gelişmeyen grupta %40.1) olduğu görüldü. KİİYE geçiren ve geçirmeyen gruplarda eşlik eden hastalık grupları karşılaştırıldığında kardiyak hastalık, metabolik hastalık, endokrin hastalık, nefropati ve diğer hastalıklar grubunun oranlarının her iki grupta da benzer olduğu görüldü. Ancak malignite ve nörolojik hastalık grubunun KİİYE geçirmeyen grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Davis ve arkadaşlarının(19) KİİYE üzerine yaptığı çalışmada enfeksiyon geçiren hastaların %98'inde eşlik eden en az bir kronik hastalık olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hastaların tümünde eşlik eden kronik hastalık olduğu görüldü. Ülkemizde Gülümser ve ark.nın (15) yaptığı çalışmada KİİYE gelişen hastalarda en sık görülen primer hastalığın nörolojik hastalıklar olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastalar nötropeni açısından değerlendirildiğinde; nötropeni KİİYE gelişen grupta %8,8, enfeksiyon gelişmeyen grupta % 9,1 oranında görülmüştür. Gruplar arasında nötropeni açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Mc Cullers ve arkadaşlarının (20) 1630 pediatrik onkoloji hastasıyla yaptıkları çalışmada nötropeninin SBGE gelişmesinde risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Simon ve arkadaşlarının (21) 2008 yılında Almanya ve İsviçre'de bulunan pediatrik onkoloji hastanelerindeki 441 hastayla yaptığı çalışmada nötropeninin SBGE şiddetini artırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların laboratuar değerleri incelendiğinde beyaz küre sayılarının ve C-reaktif protein değerlerinin gruplarda benzer olduğu saptanmıştır. Garin ve arkadaşlarının (22) iki yaş altı 185 çocukla yaptıkları çalışmada beyaz küre sayısı, CRP, idrar inceleme testi ve sedimentasyon bulgularının İYE tanımada yetersiz olduğu gösterilmiştir. 2013 yılında Ayazi ve arkadaşları (23) tarafından 2 ay-12 yaş arası İranlı çocuklarda yaptıkları çalışmada CRP, ESR ve beyaz küre sayısının İYE tanısını koymada duyarlı ve özgül olmadığı bildirilmiştir.

Kateter ilişkili İYE'ları genellikle asemptomatiktir (24). Çalışmamızda yer alan KİİYE olan hastaların %30'unda, enfeksiyon geçirmeyen grubun %16,2'sinde ateş görüldü. Gruplar arasında ateş sıklığı istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Tambney ve arkadaşlarının(24) yaptığı çalışmada da olguların %90'ında semptom saptanmamıştır.

Hastanede kalış süresinin uzunluğu nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu için bilinen bir risk faktörüdür (4). Becerra ve arkadaşlarının(25) çocuk YBÜ'lerinde nozokomiyal enfeksiyonlar üzerine yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastanede kalış süresi uzadıkça hastane kaynaklı enfeksiyon gelişimi riskinin arttığı görülmüştür. Laupland ve arkadaşlarının(26) kritik pediatri hastalarındaki nozokomiyal İYE insidansı ve risk faktörleri

üzerine yaptıkları çalışmada hastanede kalış süresi arttıkça nozokomiyal İYE riskinin artığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Flores-Gonzales ve arkadaşlarının(14) yaptığı çalışmada hastanede kalış süresi uzayan hastalarda daha yüksek oranda KİİYE geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda KİİYE gelişen grupta İYE öncesi ortalama yatış süresi 47,86 ± 7,91 gün, enfeksiyon gelişmeyen grupta ise 15,79 ± 1,1 gün olarak saptandı. Yoğun bakımda kalış süresi uzadıkça KİİYE oranının arttığı görüldü (p=0,018). KİİYE geçiren hastaların hastanede toplam kalış süresinin (68,69 ± 8,02 gün) KİİYE geçirmeyen hastalardan (35,48 ± 2,60 gün) daha uzun olduğu saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,664).

Leone ve ark.nın. (27), Sean ve ark.nın (28) prospektif kohort çalışmalarında nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu (NİYE) gelişiminde daha önce antibiyotik kullanımının bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Tissot ve arkadaşları (12) ise 137 idrar kateterli hastayı prospektif olarak inceledikleri çalışmada, hastaneye yatmadan önce sistemik antibiyotik kullanımının nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu gelişiminde koruyucu olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da KİİYE gelişmeyen grubun ortalama antibiyotik kullanım süresinin KİİYE geliştiren gruptan istatistiksel anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü.

Shwartz ve ark.nın (29) 2006 yılında yayınlanan çalışmasında cerrahi yoğun bakım ünitesindeki hastalarda idrar test çubuğu ile saptanan nitrit pozitifliğinin, İYE'yi gösteren en iyi göstergeç olsa da hiçbir parametrenin güvenilir olmadığı bildirilmektedir. Tambyah ve ark.nın (30) 761 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, kateterize hastalarda piyürinin kateterize olmayan hastalara göre İYE tanısında öngörü değerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Gorelick ve ark. (31) İYE tarama testlerinde idrar test çubuğu ile yapılan analizlerde bazı hastaların kaçırılabileceğini ancak lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin mikroskobik piyüri analizinden daha üstün olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda da idrar inceleme verileri değerlendirildiğinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin İYE tanısı alan hastalarda istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı. Piyüri ve bakteriürinin ise İYE geçiren grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatiksel anlamlı farklılığın olmadığı saptandı.

Nozokomiyal İYE'de en sık saptanan etken mikroorganizmanın E coli olduğu bildirilmiştir (74,183) Hindistandan Brinda (18) ve arkadaşlarının çalışmasında en sık etken Candida spp (%52,1), 2. sık etken Enterokok (%13) ve 3. sık etken E. coli (%11,6) olarak saptanmıştır. Türkiye'den Kuzdan ve arkadaşlarının(32) yaptığı çalışmada en sık nozokomial İYE etkeni E. coli olarak görülmüştür. Doğru ve arkadaşlarının(33) çalışmasında KİİYE etkeni olarak en sık E. coli, ikinci sırada Candida ve üçüncü sırada Enterobakter olarak görülmüştür. Çalışmamızda KİİYE geçiren grupta üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde en sık etken, %52,2 oranıyla Candida spp. olarak görülmüştür. İkinci sıklıkta Klebsiella spp, üçüncü sıklıkta E Coli etkeni saptanmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonunun bakteriyemiye neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (34,35). Yapılan bazı çalışmalarda İYE'nin KAE'yle beraberliğinin %1-8 oranında olduğu gösterilmiştir (24, 36, 37). Lakshmi ve arkadaşlarının (38) peidatrik YBÜ de kan akımı enfeksiyonları üzerine yaptığı başka bir çalışmada uzamış kateterizasyon KAE için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki kan kültür üremeleri değerlendirildiğinde KİİYE geçiren grupta %5,6 oranında üreme, gelişmeyen grupta ise %3,5 oranında üreme saptandı. Her iki grubun kan kültüründe üreme oranlarının istatiksel olarak da anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü. Ancak kan kültürü negatif olan gruplar karşılaştırıldığında KİİYE geçirmeyenlerde kan kültür negatifliğinin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak hastanede yatış süresi uzadıkça nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskinin arttığı, daha küçük yaştaki hastalarda enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görüldü. Nörolojik ve onkolojik ek hastalığı olan yoğun bakım hastalarında KİİYE anlamlı olarak yüksek oranda görülmektedir. Tam idrar analizinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği KİİYE gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır. Çocuk yoğun bakımda izlenen hastalarda kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu gelişmesi hastaların yatış süresini etkilememektedir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. MMWR 1992; 41: 783-7.

2. Çolpan A, Akıncı E, Erbay A, Balaban N, Bodur H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: A prospective study from a referral hospital in Turkey. Am J Infect Control 2005; 33: 42-47.

3. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Medicine 1994; 20:1-4.

4. Northway T., Langley J. M., Skippen P., Health Care-Associated İnfection in the Pediatric İntensive Care Unit:Epidemiology and Control-Keeping Ptients Safe.İn: Pediatric Critical Care 2011, Philedelphia, Saunders, 2011 p:1349-1363

5. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302: 2323-2329.

6. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. Crit Care 2006; 10: 66.

7. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortal-ity and costs. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:101-114.

8. Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. Pediatr Crit Care Med 2005;6: S25–S29.

9. Zimlichman E1, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, Keohane C, Denham CR, Bates DW. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system.JAMA Intern Med. 2013.

10. Bagshaw S, .Laupland K. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. Current Opinion in Infectious Diseases 2006;19: 67-71

11. Laupland K, Bagshaw S, et al. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. Critical Care 2005; 9: 60-65.

12. Tıssot E, Limat S, Cornette C,Capellier G, Risk factors for catheter-associated bacteruria in medical intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001; 20: 260-262.

13. Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. Am J Infect Control. 2001 Apr; 29: 94-8

14. J.C. Flores-González, A. Hernández-González, C. Rodríguez-López, V. Roldán- Cano, F. Rubio-Qui˜nones, S. Quintero-Otero, M.V. García-Palacios, S. Pantoja- Rosso. Nosocomial urinary tract infection in critical pediatric patients. Med Intensiva. 2011;35(6): 344-348.

15. Gülümser Ö, Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastane kaynaklı enfeksiyonların irdelenmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi, Tıpta uzmanlık tezi, 2008

16. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk assessment and standardized nosocomial infection rate in critically ill children. Crit Care Med. 2000 Jun; 28: 2069-75.

17. Pollock E, Ford-Jones EL, Corey M, Barker G, Mindorff CM, Gold R, Edmonds J, Bohn D.Use of the Pediatric Risk of Mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1991 Feb;19: 160-5.

18. Brindha SM, Jayashree M, Singhi S, Taneja N Study of nosocomial urinary tract infections in a pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr. 2011 Oct;57.

19. Davis KF, Colebaugh AM, Eithun BL, Klieger SB, Meredith DJ, Plachter N, Sammons JS, Thompson A, Coffin SE.Reducing catheter-associated urinary tract infections: a quality-improvement initiative.Pediatrics. 2014; 134:e857-64

20. McCullers JA, Williams BF, Wu S, Smeltzer MP, Williams BG, Hayden RT, Howard SC, Pui CH, Hughes WT.Healthcare-Associated Infections at a Children's Cancer Hospital, 1983-2008. J Pediatric Infect Dis Soc. 2012 Mar ;1(1):26-34.

21. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ,Kramer MH. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland.BMC Infect Dis. 2008 May 23;8:70.

22. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. . Pediatr Nephrol. 2007; 22: 1002-6. Epub 2007 Mar 21.

23. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahani Hashemi H, Pirouzi M, Esmailzadehha N.Diagnostic Accuracy of the Quantitative C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Urinary Tract Infections among Infants and Children. Malays J Med Sci. 2013 Oct;20(5):40-6.

24. Tambyah P, Maki D. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients. Arch Intern Med 2000;160:678.

25. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. BMC Pediatr. 2010.

26. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ.Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. J Crit Care. 2002 ;17:50-7.

27. Leone M, Albenese J, Garnier F, et all. Risk factors of nosocomial catheter associated urinary tract infections in a polyvalent intensive care unit: Intensive Care Med 2003; 29: 1077-1080

28. Tissot E, Limat S, Cornette C,Capellier G, Risk factors for catheter-associated bacteruria in medical intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001; 20: 260-262.

29. Schwartz DS, Barone JE. Correlation of urinalysis and dipstick results with catheter-associated urinary tract infections in surgical ICU patients. Intensive Care Med. 2006 ;32(:1797-801. Epub 2006 Sep 21.

30. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. Arch Intern Med. 2000 13;160:673-7.

31. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. Pediatrics 1999; 104: e54.

32. Kuzdan C, Soysal A, Culha G, Altinkanat G, Soyletir G, Bakir M Three-year study of health care-associated infections in a Turkish pediatric ward. J Infect Dev Ctries. 2014 13;8

33. Dogru A, Sargin F, Celik M, Sagiroglu AE, Goksel MM, Sayhan H.The rate of device-associated nosocomial infections in a medical surgical intensive care unit of a training and research hospital in Turkey: one-year outcomes. Jpn J Infect Dis. 2010 Mar; 63: 95-8.

34. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in
the 1990s:da prospective comprehensive evaluation ofkthemicrobiology, epidemiology,
and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 1997; 24: 584-602.

35. Lark RL, Chenoweth C, Saint S, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiol ogy, and patient outcome. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000 ; 38:131-40.

36. Prelog M, Schiefecker D, Fille M, et al. Acute nosocomial urinary tract infection in children. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28: 1019–23.

37. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. Am J Infect Control 2000;28: 68–75.

38. Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, et al. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr 2007;53: 87– 92.

Presentation ID / Sunum No= 134

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000000326176197

Yoğun Bakım Ünitesinde Şiddetli Covıd-19 Hastalarında Sitokin Adsorpsiyon Tedavisi

Dr. Semiha Orhan[1]

[1]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimler Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Yoğun Bakım Bölümü*

Özet

Giriş COVID-19 hastalarında başlıca ölüm nedenleri arasında yer alan akut solunum sıkıntısı sendromu ve multiorgan disfonksiyonunda sitokin fırtınasının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu retrospektif çalışmada ağır COVID-19' da sitokin adsorpsiyon tedavisi yapılan ve yapılmayan hastaları inceledik. Gereç ve Yöntem COVID 19 yoğun bakım ünitemizde RT-PCR ile SARS-CoV-2 saptanan ve ağır pnömonisi olan 100 hasta dahil edildi. Bu hastalar sitokin adsorbsiyon tedavisi alan (n:41) ve sitokin adsorbsiyon tedavisi almayan (n:59) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve hastaların demografik, laboratuvar değerleri ve klinik sonuçları karşılaştırıldı. Bulgular Sitokin adsorbsiyon tedavisi yapılan hastaların yaş, erkek cinsiyet, PaO2/FiO2, lenfosit sayısı, CRP, ferritin değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Ayrıca sitokin adsorbsiyon tedavi yapılan hastalarda ölüm oranı sitokin adsorbsiyonu yapılmayan gruba göre istatiksel olarak anlamlı yüksekti. Sonuç Çalışmamızda ağır COVID 19 olgularında sitokin adsorbsiyon tedavisi alan hastalarda ölüm ile sonuçlanma anlamlı olarak yüksekti. COVID 19 hastalarında sitokin adsorpsiyon tedavi seçeneğinin etkilerini tanımlamak için hasta sayısı daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Anahtar Kelimeler: Covıd 19, sitokin adsorbsiyonu, yoğun bakım

Anahtar Kelimeler: Covıd 19, Sitokin Adsorbsiyonu, Yoğun Bakım

Giriş

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs-2'nin neden olduğu küresel salgın, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde başladı ve tüm dünyaya yayıldı. COVID-19 hastalarında başlıca ölüm nedenleri arasında yer alan akut solunum sıkıntısı sendromu ve multiorgan disfonksiyonunda sitokin fırtınalarının önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu retrospektif çalışmada COVID-19 hastalarında sitokin adsorpsiyon tedavisi yapılan hastaları inceledik.

Gereç ve Yöntem :

Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Tıp Fakültesi COVID-19 yoğun bakım ünitesinde 20.03.2020-31.05.2021 tarihleri arasında retrospektif olarak planlandı. Çalışmaya, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, COVID-19 tanı, tedavi ve takip rehberine göre nazofarengeal ya da solunum örneklerinde RT-PCR ile SARS-CoV-2 saptanan ve ağır pnömonisi olan 100 hasta dahil edildi (1). Bu hastalar sitokin adsorbsiyon tedavisi alan (n:41) ve sitokin adsorbsiyon tedavisi almayan (n:59) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve hastaların demografik, laboratuvar değerleri ve klinik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular

Sitokin adsorbsiyon tedavisi yapılan hastaların yaş, erkek cinsiyet, PaO2/FiO2, lenfosit sayısı, CRP, ferritin değerlerini istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Ayrıca sitokin adsorbsiyon tedavi yapılan hastalarda ölüm oranı sitokin adsorbsiyonu yapılmayan gruba göre istatiksel olarak anlamlı yüksekti. (Tablo 1)

Tablo 1: Covıd 19 yoğun bakım ünitesine yatan hastalardan sitokin adsorbsiyon tedavisi alan ve almayan hastaların demografik, laboratuvar değerleri ve sonuçlarının karşılaştırılması

	Sitokin adsorb kullanılan (n:41)	Sitokin adsorb kullanılmayan (n:59)	p değeri
Cinsiyet Erkek Kadın	 37 4	 36 23	 <0,001
Yaş (yıl)	64,73 ± 9,65	55,88 ± 11,13	<0,001
Komorbidite			
Hipertansiyon	12	17	<0,05
Diyabet	7	16	<0,05
Kalp yetmezliği	13	7	ns
KAH	12	6	ns
KOAH	8	10	ns
KBY	2	6	ns
PaO2/FiO2 (mm/Hg)	111,87 ± 16,79	163,46 ± 32,50	<0,001
Lenfosit sayısı (µl)	632,23 ± 352,61	859,79 ± 502,84	<0,05
Laktat (mg/dl)	17,87 ± 6,99	18,59 ± 9,51	ns
CRP (mg/dl)	14,74 ± 9,43	10,71 ± 8,92	<0,05
Prokalsitonin (µg/L)	0,57 ± 0,81	0,66 ± 2,22	ns
D-dimer (µg/ml)	4,90 ± 13,02	1,55 ± 2,16	ns
Ferritin (ng/ml)	1269,09 ± 593,78	811,73 ± 682,01	<0,001
Sonuç			
Ölüm	35 (% 85,36)	11 (% 18,64)	<0,001

ns: Non-significant

Tartışma

Ağır Covid-19 enfeksiyonu seyrinde sepsis, akut respiratuar distres sendromu ve/veya çoklu organ yetmezliği geliştirebilirler. Oluşan viral enfeksiyona karşı gelişen sistemik yanıt; sitokin fırtınası, inflamasyon, endotelyal disfonksiyon ve patolojik koagülasyonu da içeren oldukça kompleks bir süreçtir. COVID-19

dışındaki hastalıklarda, bir sitokin adsorpsiyon gücü kullanılarak IL-6 ve diğer vazoaktif maddelerin ekstrakorporeal adsorpsiyonunun, dolaşımdaki sitokin konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığını ve hayatta kalma üzerinde olumlu bir etki yaptığını göstermiştir (2). 2020'de ABD Gıda ve İlaç İdaresi, COVID -19 tedavi için sitokin adsorbsiyon için bir acil kullanım izni yayınladı (3).

Sitokin adsorpsiyonunun faydalı etkileri, tek vaka raporunda veya vaka serilerinde ve küçük retrospektif çalışmalarda tanımlanmıştır (4,5)

Supady ve arkadaşları ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda sitokin adsorpsiyon yapılan grupta hayatta kalma oranı yapılmayan gruba göre önemli ölçüde daha düşük (%18'e karşı %76) olduğunu belirtmişlerdir (6). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ağır COVID 19 hastalarında sitokin adsorpsiyon tedavi uygulananlarda ölüm ile sonuçlanma, sitokin adsorpsiyon uygulanmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksekti. (%85,36'a karşı %18,36). Sitokin adsorbsiyon tedavi alan olguların yaş ortalaması yüksek olduğu için ölüm oranı yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Ağır COVID 19 hastalarında sitokin adsorbsiyon tedavisinin faydası veya hayatta kalma için olumlu bir net bir kanıt yoktur. Çalışmamızda sitokin adsorbsiyon tedavisi alan hastalarda ölüm ile sonuçlanma anlamlı olarak yüksekti. COVID 19 hastalarında sitokin adsorpsiyon tedavi seçeneğinin etkilerini tanımlamak için hasta sayısı daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1- T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Kurumlarında Enfeksiyon Kontrol Önlemleri 2020. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/enfeksiyon-kontrol-onlemleri

2. Brouwer WP, Duran S, Kuijper M, Ince C. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day allcause mortality in ICU patients with septic shock: a propensityscore- weighted retrospective study. Crit Care 2019; 23: 317.

3. US food and drug administration. CytoSorb® emergency use authorization for use in patients with COVID-19 infection. 2020. https://www.fda.gov/media/136866/download (accessed April 3, 2021).

4. Rieder M, Duerschmied D, Zahn T, et al. Cytokine adsorption in severe acute respiratory failure requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J 2021; 67: 332–38.

5. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. Crit Care 2017; 21: 74.

6. Alexander Supady, Enya Weber, Marina Rieder, Achim Lother, Tim Niklaus, Timm Zahn, Franziska Frech, Sissi Müller, Moritz Kuhl, Christoph Benk, Sven Maier, Georg Trummer, Annabelle Flügler, Kirsten Krüger, Asieb Sekandarzad, Peter Stachon, Viviane Zotzmann, Christoph Bode,Paul M Biever, Dawid Staudacher, Tobias Wengenmayer, Erika Graf, Daniel Duerschmied Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. Thelancet.com/respiratory Vol 9 July 2021

Presentation ID / Sunum No= 136

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6377-6162

Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta Metabolik Kontrolü Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Exp. Dr. Melike Ataseven Kulalı[1], Exp. Nurdan Yıldırım[2], Prof.Dr. Semra Çetinkaya[3], Prof.Dr. Zehra Aycan[3]

[1]Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
[2]Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği
[3]Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Özet

Giriş: Tip 1 diyabet tanısı ile izlenen hastaların klinik, sosyo–demografik özelliklerini, laboratuvar parametrelerini ve kullandığı tedavi yöntemlerini belirleyerek bunların metabolik kontrol ile olan ilişkisini saptamak amaçlandı. Gereç ve Yöntem: En az bir yıl süre ile izlenen 153 hasta ve/veya yakınına yüzyüze anket yöntemi uygulandı ve hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar HbA1c düzeylerine göre iyi (HbA1c<%7,5), orta (HbA1c=%7,5-9,0) ve kötü (HbA1c >%9) metabolik kontrol gruplarına ayrıldı. Bulgular: Çalışmaya 71 (%46,4)'ü kız, 82 (%53,6)'sı erkek olmak üzere toplam 153 olgu alındı. Hastaların 90 (%58,8)'i iyi metabolik kontrole, 49 (%32)'si orta metabolik kontrole, 14 (%9,2)'si ise kötü metabolik kontrole sahip idi. Tanı yaşı orta metabolik kontrol grubunda iyi ve kötü metabolik kontrol gruplarına göre küçüktü (p=0.03). Kan şekeri izleminde hiperglisemi yüzdesi, diyabetik ketoasidoz nedeni ile hastaneye yatış kötü metabolik kontrol grubunda iyi ve orta metabolik kontrol gruplarına göre belirgin yüksekti (p<0.001). Kötü metabolik kontrol grubundaki hastaların pubertal olma yüzdesi yüksekti (p=0.011). Diyabet yaşı kötü ve orta metabolik kontrol gruplarında, iyi metabolik kontrol grubuna göre daha uzundu (p=0.022). Günlük tedavi dozu iyi metabolik kontrol grubunda orta metabolik kontrol grubuna göre düşük bulundu (p=0.015). Hastaneye yatış sıklığı orta ve kötü metabolik kontrol grubunda iyi metabolik kontrol grubuna göre, kötü metabolik kontrol grubunda orta metabolik kontrol grubuna göre daha fazla idi (p<0.001). Diyete uyum kötü metabolik kontrol grubunda iyi ve orta metabolik kontrol gruplarına göre daha düşüktü (p=0.01). Hasta ve ailelerin %91,8'i kendilerine verilen diyabet eğitimini yeterli buldu. Sonuç: Bu çalışmada hastalarımızın yaklaşık %60'ının iyi metabolik kontrole, yalnızca %9'unun ise kötü metabolik kontrole sahip olması, diyabet yönetiminde ve diyabet eğitiminde başarılı olduğumuzu ve bu başarıda deneyimli diyabet eğitim hemşirelerinin önemli katkıları olduğunu göstermektedir. Diyabet süresinin uzunluğu, pubertal dönemde olmak, insülin dozunun yüksekliği, hastaneye yatış sıklığı, diyet uyumsuzluğu kötü metabolik kontrol ile ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus, metabolik kontrol, HbA1c

Evaluation Of Factors Affecting Metabolic Control In Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract

Objective: It was aimed to determine the clinical, socio-demographic characteristics, laboratory parameters and treatment methods of patients followed up with the diagnosis of type 1 diabetes and to determine their relationship with metabolic control.Methods: Face-to-face survey method was applied to 153 patients and/or their relatives who were followed up for at least one year, and patient files were reviewed retrospectively. Patients were divided into good (HbA1c<7,5%), moderate (HbA1c=7,5-9,0%) and poor (HbA1c>9%) metabolic control groups according to their HbA1c levels.Results: A total of 153 cases, 71 (46,4%) female and 82 (53,6%) male, were included in the study. Of the patients, 90 (58,8%) had good metabolic control, 49 (32%) had moderate metabolic control, and 14 (9,2%) had poor metabolic control. Age at diagnosis was significantly lower in the moderate metabolic control group than in the good and poor metabolic control groups (p=0.03). Hyperglycemia percentage in blood glucose monitoring, hospitalization due to diabetic ketoacidosis were significantly higher in poor metabolic control group compared to good and moderate metabolic control groups (p<0.001). The percentage of patients in the poor metabolic control group being pubertal was high (p=0.011). Diabetes age was longer in the poor and moderate metabolic control groups than in the good metabolic control group (p=0.022). The daily treatment dose was found to be lower in the good metabolic control group than in the moderate metabolic control group (p=0.015). The frequency of hospitalization was higher in the moderate and poor control group than in the good control group, and in the poor control group compared to the moderate control group (p<0.001). Adherence to the diet was lower in the poor metabolic control group than in the good and moderate metabolic control groups (p=0.01). 91,8% of the patients and their families found the diabetes education given to them sufficient. Conclusion: In this study, the fact that approximately 60% of our patients had good metabolic control and only 9% had poor metabolic control shows that we were successful in diabetes management and diabetes education, and experienced diabetes education nurses contributed significantly to this achivement. Length of diabetes duration, being in pubertal period, high insulin dose, frequency of hospitalization, diet incompliance were found to be associated with poor metabolic control.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, metabolic control, HbA1c

Giriş

Çocukluk çağı ve adölesan dönemin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan Diyabetes Mellitus (DM) insülin salgılanmasında ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla karakterize kronik bir hastalıktır[1]. İnsidansı yılda %2-3 oranında artmakta olup ülkemizdeki insidansı 10,8/100 000, prevalansı 0,75/1000 olarak bildirilmiştir. Kız çocuklarında görülme sıklığı biraz daha yüksektir (kız/erkek=1,02)[2, 3].

Tip 1 diyabet tedavisinde amaç minimal hipoglisemi riski ile pankreastaki fizyolojik insülin salgısına benzer insülin düzeyleri oluşturarak normal metabolik kontrolü sağlamaktır[1]. İyi metabolik kontrolün Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)'ye bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini ve ilerlemesini önlediği bilinmektedir[1, 4, 5]. Diyabet yönetimindeki ilerlemelere rağmen çocuklarda metabolik kontrol istenen düzeyde değildir. Elde edilen veriler çocukların üçte birinin "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)" tarafından hedeflenen %7,5'in altında HbA1c düzeylerine sahip olduğunu göstermektedir[5].

Aile yapısı, eğitim seviyesi, sosyoekonomik durum, diyet ve kültürel özellikler, ailenin hastaya destek derecesi, çocuğun diyabet bakımına ulaşabilmesi, cinsiyet, diyabet süresi, pubertal durum, tedavi rejimi, eşlik eden kronik hastalık varlığı gibi birçok faktör doğrudan veya dolaylı olarak tedavi sonuçlarını etkilemektedir[5, 6]. Ancak bu faktörlerin hiçbiri tek başına etken değildir[1].

Bu çalışmada; tip 1 diyabet tanısı ile izlenen hastaların klinik ve sosyo-demografik özelliklerini, laboratuvar parametrelerini, kullandığı tedavi yöntemlerini belirlemek ve bunların metabolik kontrol ile olan ilişkisini saptamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1990-Mayıs 2011 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü'nde kontrollerine düzenli gelen ve en az bir yıl süre ile izlenen T1DM'li hastalar çalışmaya alındı. Çalışmamız hastanemiz etik kurulu tarafınca onaylandıktan sonra hasta ve/veya yakınlarına uygulanan yüzyüze anket ve retrospektif dosya incelemesi ile yapıldı.

Anket; hastanın yaşadığı il, evde yaşayan toplam birey sayısı, evde yaşayan toplam çocuk sayısı, anne ve babanın eğitim durumu, ailede hasta ile kimin daha fazla ilgilendiği, karbonhidrat sayımı yapıp yapmadığı, diyete uyup uymadığı, egzersiz yapıp yapmadığı, hastane dışında diyabet ile ilgili sorunların çözülüp çözülemediği, okulda hastalığı ile ilgili sorun yaşayıp yaşamadığı ve yaşıyorsa ne ile ilgili olduğu sorularından oluşmuştur.

Hastanın yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri, başvuru tanısı, puberte evresi, günlük tedavi dozu, insülin rejimi, izlem süresi, hastaneye yatış nedeni, hastaneye yatış sıklığı, diyabet otoantikorlarının (GAD (glutamik asit dekarboksilaz), IAA (İnsülin otoantikorları), ICA (adacık hücre antikorları)) varlığı, son bir yıldaki HbA1c ortalaması, karbonhidrat sayımı yapıp yapmadığı, karbonhidrat sayımı öncesinde ve sonrasında HbA1c düzeyi ortalaması, sık hipoglisemi ve sık hiperglisemi olup olmadığı ise hasta dosyalarının incelenmesi ile elde edilmiştir.

Son bir yılda, üç ay aralıklarla ölçülen HbA1c değerlerinin ortalaması alınıp, ISPAD 2007 kriterlerine göre ortalama HbA1c<%7,5 gr/dl iyi metabolik kontrol, %7,5-9,0 gr/dl orta metabolik kontrol, >%9 gr/dl kötü metabolik kontrol olarak kabul edildi[7].

Anne ve babanın eğitim durumu; ilkokul, ortaokul, lise, yüksekokul ve üniversite mezunu olarak gruplandırıldı. Ailede hasta ile kimin daha fazla ilgilendiği; anne, baba, her ikisi, diğer (dede, nine, teyze, amca, vs), diyetine uyup uymadığı ve egzersiz yapıp yapmadığı sorularının cevapları evet, hayır ve ara sıra olarak seçeneklendirildi. Hastane dışında diyabet ile ilgili sorunlar; insülin uygulaması, diyete uyum, hipoglisemi ve hiperglisemi ile ilgili olarak dört gruba ayrıldı. Bu sorunları çözebilme durumu evet, hayır ve kısmen olarak belirlendi. Okulda hastalığı ile ilgili sorun yaşayıp yaşamadığı sorulup yaşanılan sorunlar; öğretmenlerin tavırları, okul yönetiminin tavırları, mekan koşulları, arkadaşları ile ilgili ve diğer olarak beş gruba ayrıldı.

Başvuru tanısı hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve ketozis olarak, puberte evresi son kontroldeki muayenesine göre Tanner puberte evrelemesine uygun olarak evre 1, 2, 3, 4, 5 olarak kaydedildi. Tedavi dozu son kontroldeki günlük toplam insülin dozu vücut ağırlığına bölünerek ünite/kg/gün olarak hesaplandı. İnsülin rejimi geleneksel tedavi (günde iki doz insülin kullanımı) ve yoğun tedavi (günde dört doz insülin kullanımı) olarak belirlendi. İzlem süresi (diyabet yaşı) tanı aldığı tarihten son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastaneye yatış nedeni ilk başvurudaki yatış dışındaki yatışları kapsayıp DKA, kan şekeri regülasyonu ve DKA+kan şekeri regülasyonu olarak üç gruba ayrıldı. Hastaneye yatış sıklığı, ilk başvurudaki yatış dışındaki diğer yatışların sayısı izlem süresine bölünerek bulundu.

Karbonhidrat sayımını en az altı aydır yapan hastalar karbonhidrat sayımı yapıyor olarak kabul edildi. Karbonhidrat sayımı yapan hastaların sayım öncesi bir yıl içindeki HbA1c ortalaması ve sayım sonrası en az altı ay içindeki HbA1c ortalaması alındı. Son kontrolde hasta defteri ve glukometresi incelenerek kaydedilen değerlerden sık hipoglisemi (kan şekeri<70 mg/dl ve en az günde bir kez) ve sık hiperglisemi (günde en az bir kez açlık ve tokluk kan şekeri ideallerinin üzerinde olan kan şekeri) olup olmadığı saptandı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda iyi kontrol grubu ile orta kontrol ve kötü kontrol gruplarını ayırt etmede etkili bulunan risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Terimli Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza, 71 (%46,4)'ü kız, 82 (%53,6)'sı erkek olmak üzere toplam 153 olgu dahil edildi. Hastaların ortalama takvim yaşı 12,1±3,9 yıl, ortalama tanı yaşı 7,7±4,0 yıl idi. HbA1c düzeylerine göre yapılan metabolik denetimde; hastaların %58,8'i iyi metabolik kontrole, %32'si orta metabolik kontrole, %9,2'si ise kötü metabolik kontrole sahipti. Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri Tablo 1.'de; klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 2.'de verilmiştir.

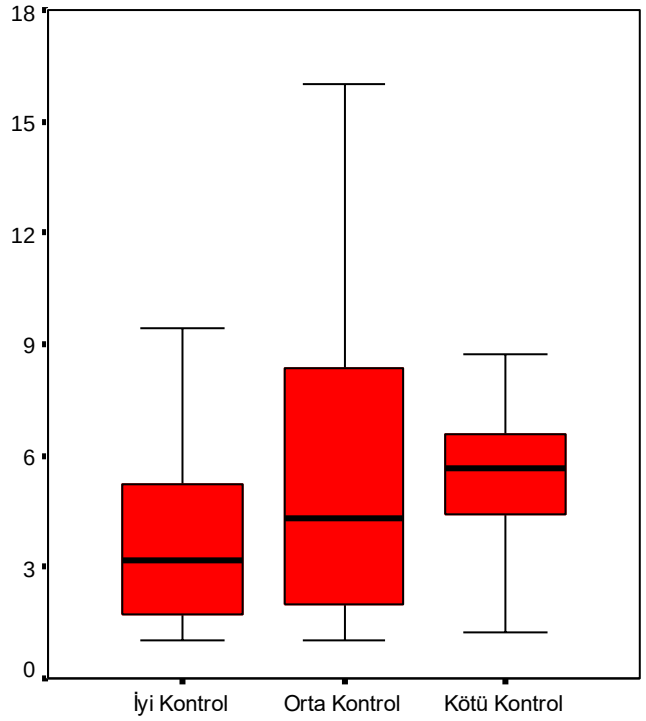
Diyabetli olgular metabolik kontrol durumlarına (iyi, orta, kötü) göre değerlendirildiğinde; tanı yaşı, diyabet yaşı, pubertal durum, günlük tedavi dozu, yatış sıklığı, yatış nedeni, diyete uyum ve adacık otoantikor pozitifliğinin istatiksel olarak metabolik kontrol ile ilişkili olduğu saptandı.

Tanı yaşı orta metabolik kontrol grubunda, iyi ve kötü metabolik kontrol gruplarına göre küçüktü (p=0.03). İyi ve kötü metabolik kontrol grupları arasında tanı yaşı bakımından anlamlı fark bulunmadı.

Diyabet yaşı iyi metabolik kontrol grubunda, orta ve kötü metabolik kontrol gruplarına göre daha düşüktü (p=0.02). Orta ve kötü metabolik kontrol grupları arasında diyabet yaşı bakımından istatiksel anlamlı fark saptanmadı. Diyabet süresi uzadıkça hastaların metabolik kontrollerinin bozulduğu görüldü (Grafik 1).

Tablo 1. Cinsiyete Göre Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	**Kız (n=71)**	**Erkek (n=82)**
Takvim Yaşı (yıl)	12,1±4,0	12,9±3,8
Tanı Yaşı (yıl)	7,4±3,9	7,7±4,1
Başlangıç Tanısı		
Hiperglisemi	25 (%35,2)	35 (%43,8)
Diyabetik Ketoasidoz	43 (%60,6)	39 (%48,8)
Ketozis	3 (%4,2)	6 (%7,5)
Puberte Evresi		
Pre-pubertal	21 (%29,6)	34 (%41,5)
Pubertal	50 (%70,4)	48 (%58,5)
Evre II	8 (%11,3)	10 (%12,2)
Evre III	6 (%8,5)	8 (%9,8)
Evre IV	9 (%12,7)	4 (%4,9)
Evre V	27 (%38,0)	26 (%31,7)
Yatış Sıklığı	1 (0-6)	1 (0-6)



Grafik 1. İzlem süresi ile metabolik kontrol ilişkisi

Tedavi dozunun 1 U/kg/gün'ün altında olma oranı iyi metabolik kontrol grubunda orta metabolik kontrol grubuna göre daha yüksekti (p=0.015). İyi-kötü ve orta-kötü metabolik kontrol grupları arasında günlük tedavi dozu bakımından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hem kan şekeri regülasyonu bozukluğu hem diyabetik ketoasidoz nedeni ile yatış oranı kötü kontrol grubunda, iyi ve orta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu (p<0.001). Orta ve kötü kontrol grubunda iyi kontrol grubuna göre, kötü kontrol grubunda orta kontrol grubuna göre yatış sıklığı daha fazla idi (p<0.001).

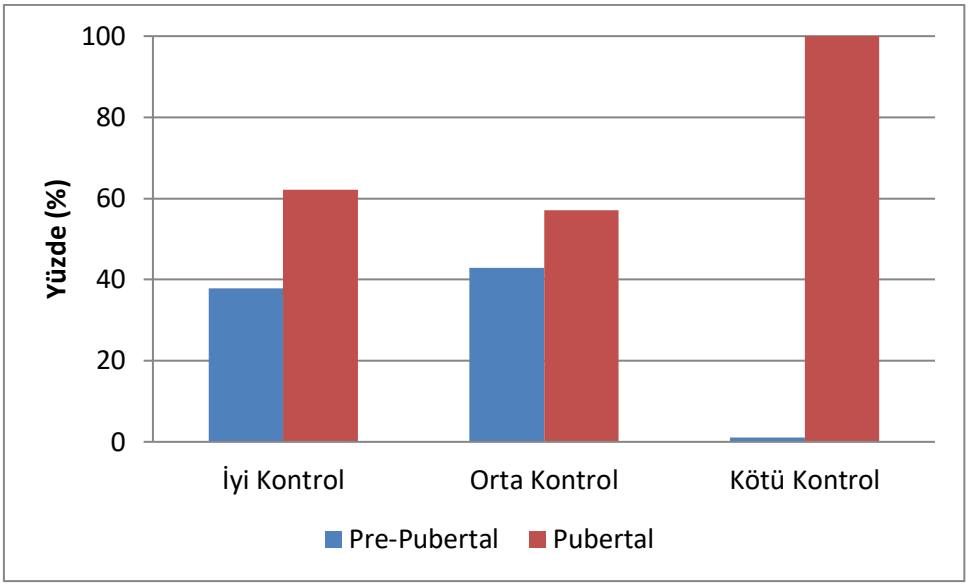
Metabolik kontrol grupları arasında adacık otoantikor pozitifliği açısından anlamlı fark olup iyi kontrol grubundan kötü kontrol grubuna doğru gidildikçe adacık otoantikor pozitifliği azalmaktaydı (p=0.01).

Takvim yaşı, cinsiyet, başvuru tanısı, tedavi rejimi, DKA nedeni ile yatış, kan şekeri regülasyonu nedeni ile yatış, karbonhidrat sayımı, sık hipoglisemi ve sık hiperglisemi varlığı, GAD ve AIA otoantikor pozitiflikleri ve otoantikor pozitifliklerinin sayısı açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların HbA1c düzeylerine göre demografik özelliklerinin ve laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 3.ve Tablo 4.'te görülmektedir.

Tablo 2. Tip 1 diyabetli olguların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	**N=153**
İzlem Süresi (yıl)	4,5±3,4
Tedavi Dozu	0,91±0,31
İnsülin Protokolü	
Mix	10 (%6,5)
Analog	143 (%93,5)
Yatış Nedenleri	
Kan Şekeri Regülasyonu	87 (%56,9)
Diyabetik Ketoasidoz	2 (%1,3)
Her İki Nedenle	12 (%7,8)
GAD	40 (%35,1)
AIA	40 (%35,1)
ADACIK	24 (%22,9)
Pozitif Antikor Sayısı	
Hepsi Negatif	51 (%43,6)
Bir Pozitif	33 (%28,2)
İki Pozitif	28 (%23,9)
Üç Pozitif	5 (%4,3)
HbA1c	
İyi Kontrol	90 (%58,8)
Orta Kontrol	49 (%32,0)
Kötü Kontrol	14 (%9,2)
KH Sayım	52 (%34,0)
KH Öncesi HbA1c	7,6±1,4
KH Sonrası HbA1c	7,4±1,4
Sık Hipoglisemi	60 (%39,2)
Sık Hiperglisemi	88 (%57,5)

Pubertal olma oranı kötü kontrol grubunda, iyi ve orta kontrol gruplarına göre daha yüksekti (p=0.011). İyi ve orta kontrol grupları arasında pubertal olma bakımından anlamlı fark yoktu.



Grafik 2. Metabolik kontrol ile pubertal durum ilişkisi

Tablo 3. HbA1c Düzeylerine Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı

Değişkenler	**İyi Kontrol (n=90)**	**Orta Kontrol (n=49)**	**Kötü Kontrol (n=14)**	**p-değeri**
Takvim Yaşı (yıl)	12,1±3,7	11,5±4,3	14,1±3,1	0.088
Tanı Yaşı (yıl)	8,1±4,1[a]	6,3±3,7[a]	8,5±3,2	0.030
Cinsiyet (yıl)				0.678
Kız	42 (%46,7)	24 (%49,0)	5 (%35,7)	
Erkek	48 (%53,3)	25 (%51,0)	9 (%64,3)	
Hastalık Süresi (yıl)	4,0±3,3[a,b]	5,2±3,6[a]	5,6±2,6[b]	0.022
Başlangıç Tanısı				0.077
Hiperglisemi	44 (%48,9)	13 (%27,7)	3 (%21,4)	
Diyabetik Ketoasidoz	42 (%46,7)	30 (%63,8)	10 (%71,4)	
Ketozis	4 (%4,4)	4 (%8,5)	1 (%7,1)	
Puberte Evresi				0.011
Pre-pubertal	34 (%37,8)[b]	21 (%42,9)[c]	0 (%0)[b,c]	
Pubertal	56 (%62,2)[b]	28 (%57,1)[c]	14 (%100)[b,c]	
İnsülin Protokolü				0.094
Mix	4 (%4,4)	6 (%12,2)	0 (%0)	
Analog	86 (%95,6)	43 (%87,8)	14 (%100)	
Tedavi Dozu				0,015
<1 U/kg/gün	61 (%70,1)[a]	23 (%47,9)[a]	6 (%42,9)	
≥1 U/kg/gün	26 (%29,9)[a]	25 (%52,1)[a]	8 (%57,1)	
Yatış Nedenleri				
Kan Şekeri Regülasyonu	50 (%55,6)	30 (%61,2)	7 (%50,0)	0.701
Diyabetik Ketoasidoz	-	2 (%4,1)	-	0.100
Her İki Nedenle	2 (%2,2)[b]	4 (%8,2)[c]	6 (%42,9)[b,c]	<0.001
Yatış Sıklığı	1 (0-3)[a,b]	1 (0-6)[a,c]	3 (0-6)[b,c]	<0.001

[a] İyi kontrol grubu ile orta kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), [b] İyi kontrol grubu ile kötü kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), [c] Orta kontrol grubu ile kötü kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).

Tablo 4. HbA1c Düzeylerine Göre Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler	İyi Kontrol (n=90)	Orta Kontrol (n=49)	Kötü Kontrol (n=14)	p-değeri
KH Sayım	32 (%35,6)	15 (%30,6)	5 (%35,7)	0.833
Sık Hipoglisemi	39 (%43,3)	15 (%30,6)	6 (%42,9)	0.326
Sık Hiperglisemi	46 (%51,1)	34 (%69,4)	8 (%57,1)	0.114
GAD	21 (%30,9)	14 (%37,8)	5 (%55,6)	0.316
AIA	26 (%38,2)	10 (%27,0)	4 (%44,4)	0.428
ADACIK	20 (%33,3)[a,b]	4 (%11,1)[a]	0 (%0)[b]	0.010
Pozitif Antikor Sayısı				0.750
Hepsi Negatif	28 (%40,6)	20 (%51,3)	3 (%33,3)	
Bir Pozitif	19 (%27,5)	11 (%28,2)	3 (%33,3)	
İki Pozitif	18 (%26,1)	7 (%17,9)	3 (%33,3)	
Hepsi Pozitif	4 (%5,8)	1 (%2,6)	0 (%0)	

[a] İyi kontrol grubu ile orta kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), [b] İyi kontrol grubu ile kötü kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$).

Anket sorularına verilen cevaplar incelendiğinde diyete uyum bakımından gruplar arasında anlamlı fark olup kötü kontrol grubunda iyi ve orta kontrol grubuna göre diyete uyum daha azdı ($p=0.01$). Hastanın yaşadığı şehir, evde yaşayan toplam birey sayısı, evde yaşayan toplam çocuk sayısı, anne ve baba eğitim durumu, ailede başka diyabet hastası olup olmaması, hasta ile daha çok ilgilenen kişi, egzersiz yapıp yapmama, hastane dışında diyabet ile ilgili sorunların çözülüp çözülememesi ve okulda hastalığı ile ilgili sorun yaşayıp yaşamaması ile HbA1c grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların HbA1c gruplarına göre sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 5.'te, metabolik kontrol derecesine göre anket sorularına verilen yanıtların dağılımı Tablo 6. ve Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 5. HbA1c Kontrolüne Göre Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı

Değişkenler	İyi Kontrol (n=90)	Orta Kontrol (n=49)	Kötü Kontrol (n=14)	p-değeri
Şehir				0.052
Ankara	54 (%60,0)	21 (%44,7)	11 (%78,6)	
Ankara Dışı	36 (%40,0)	26 (%55,3)	3 (%21,4)	
Ailedeki Birey Sayısı	5 (3-10)	5 (2-10)	4 (4-8)	0.936
Ailedeki Çocuk Sayısı	2 (1-5)	2 (1-8)	2 (1-5)	0.649
Anne Eğitim Durumu				0.554
İlkokul	56 (%65,9)	34 (%75,6)	10 (%83,3)	
Ortaokul	17 (%20,0)	1 (%2,2)	-	
Lise	10 (%11,8)	8 (%17,8)	2 (%16,7)	
Yüksekokul	1 (%1,2)	1 (%2,2)	-	
Üniversite	1 (%1,2)	1 (%2,2)	-	
Baba Eğitim Durumu				0.114
İlkokul	41 (%46,1)	30 (%63,8)	9 (%64,3)	
Ortaokul	20 (%22,5)	2 (%4,3)	5 (%35,7)	
Lise	21 (%23,6)	12 (%25,5)	-	
Yüksekokul	1 (%1,1)	1 (%2,1)	-	
Üniversite	6 (%6,7)	2 (%4,3)	-	

Tablo 6. HbA1c Kontrolüne Göre Anket Sorularına Verilen Yanıtların Dağılımı

Değişkenler	İyi Kontrol (n=90)	Orta Kontrol (n=49)	Kötü Kontrol (n=14)	p-değeri
Ailede Başka DM Hastası	20 (%23,0)	14 (%29,8)	3 (%23,1)	0.676
İlgilenen Kişi				0.307
Anne	60 (%66,7)	31 (%64,6)	10 (%71,4)	
Baba	4 (%4,4)	-	-	
Her İkisi	24 (%26,7)	17 (%35,4)	4 (%28,6)	
Diğer	2 (%2,2)	-	-	
Diyete Uyum				0.010
Var	66 (%75,0)[a]	40 (%83,3)[b]	5 (%35,7)[a,b]	
Yok	3 (%3,4)	3 (%6,3)	2 (%14,3)	
Kısmen	19 (%21,6)[a]	5 (%10,4)[b]	7 (%50,0)[a,b]	
Egzersiz Yapmak				0.876
Var	56 (%62,9)	29 (%60,4)	7 (%50,0)	
Yok	8 (%9,0)	4 (%8,3)	1 (%7,1)	
Kısmen	25 (%28,1)	15 (%31,3)	6 (%42,9)	
DM Eğitimi				0,402
Yeterli bulmayan	8 (%9,1)	2 (%4,3)	2 (%14,3)	
Yeterli bulan	80 (%90,9)	45 (%95,7)	12 (%85,7)	
Öğretmenin Hastalıktan Haberi				0.507
Var	81 (%97,6)	38 (%95,0)	13 (%100,0)	
Yok	2 (%2,4)	2 (%5,0)	-	
Arkadaşların Hastalıktan Haberi				0.867
Var	77 (%92,8)	36 (%90,0)	13 (%92,9)	
Yok	6 (%7,2)	4 (%10,0)	1 (%7,1)	
Okulda Sorun				0.172
Yaşayan	25 (%30,9)	10 (%25,0)	1 (%7,1)	
Yaşamayan	56 (%69,1)	30 (%75,0)	13 (%92,9)	

[a] İyi kontrol grubu ile kötü kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), [b] Orta kontrol grubu ile kötü kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$).

Tablo 7. HbA1c Kontrolüne Göre Anket Sorularına Verilen Yanıtların Dağılımı–devamı

Değişkenler	İyi Kontrol (n=90)	Orta Kontrol (n=49)	Kötü Kontrol (n=14)	p-değeri
İnsülin Sorunlarını Çözme				0.208
Evet	73 (%82,0)	41 (%85,4)	12 (%85,7)	
Hayır	-	2 (%4,2)	-	
Bazen	16 (%18,0)	5 (%10,4)	2 (%14,3)	
Diyet Sorunlarını Çözme				0.175
Evet	68 (%76,4)	39 (%83,0)	8 (%57,1)	
Hayır	4 (%4,5)	2 (%4,3)	-	
Bazen	17 (%19,1)	6 (%12,8)	6 (%42,9)	
Hipoglisemi Sorunlarını Çözme				0.372
Evet	78 (%91,8)	41 (%87,2)	12 (%85,7)	
Hayır	1 (%1,2)	3 (%6,4)	-	
Bazen	6 (%7,1)	3 (%6,4)	2 (%14,3)	
Hiperglisemi Sorunlarını Çözme				0.331
Evet	73 (%83,9)	43 (%91,5)	12 (%85,7)	
Hayır	2 (%2,3)	2 (%4,3)	-	
Bazen	12 (%13,8)	2 (%4,3)	2 (%14,3)	

İyi metabolik kontrol grubu ile orta metabolik kontrol grubunu ayırt etmede etkili olabilecek faktörler Tablo 8.'de verilmiştir. Buna göre günlük tedavi dozunun ≥1 U/kg/gün olması, <1 U/kg/gün olmasına göre HbA1c'nin orta derecede kontrol edilme riskini 3,5 kat (%95 güven aralığı:1,4-8,7) arttırmaktaydı. Yatış sayısındaki her bir yatışlık artış ise HbA1c'nin orta derecede kontrol edilme riskini 1,7 kat (%95 güven aralığı:1,1-2,7) arttırmaktaydı. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında orta metabolik kontrol için günlük tedavi dozunun ve yatış sayısının bağımsız birer risk faktörü olduğu görüldü.

Tablo 8. İyi metabolik kontrol grubuyla orta metabolik kontrol grubunu ayırt etmede etkili olabilecek faktörlerin çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	p-değeri	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Tanı Yaşı	0,995	0,499	0,982	1,009
Hastalık Süresi	1,005	0,478	0,991	1,019
Pubertal Olmak	0,717	0,603	0,205	2,512
Her İki Nedenle Yatan	0,554	0,610	0,057	5,372
Yatış Sayısı	1,729	0,016	1,108	2,697
Ankara Dışından Gelen	1,430	0,379	0,644	3,175
Diyete Uymayan	2,143	0,440	0,309	14,837
Diyete Ara Sıra Uymayan	0,505	0,248	0,158	1,609

İyi metabolik kontrol grubu ile kötü metabolik kontrol grubunu ayırt etmede etkili faktörler Tablo 9.'da verilmiştir. Buna göre yatış sayısındaki her bir yatışlık artış HbA1c'nin kötü derecede kontrol edilme riskini 3,6 kat (%95 güven aralığı:1,5-8,9) arttırmaktaydı. Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında kötü metabolik kontrol için yatış sayısının bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.

Tablo 9. İyi metabolik kontrol grubuyla kötü metabolik kontrol grubunu ayırt etmede etkili olabilecek faktörlerin çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Odds Oranı	p-değeri	% 95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Tanı Yaşı	1,007	0,717	0,969	1,047
Hastalık Süresi	1,004	0,834	0,970	1,038
Puberte Evresi	1,252	0,666	0,450	3,484
Her İki Nedenle Yatan	2,014	0,623	0,124	32,793
Yatış Sayısı	3,624	0,005	1,461	8,993
Ankara Dışından Gelen	0,517	0,432	0,100	2,683
Diyete Uymayan	0,465	0,771	0,003	81,093
Diyete Ara Sıra Uymayan	4,040	0,086	0,820	19,913

Tartışma

Diyabet tedavisinin temel amacı iyi bir glisemik kontrol sağlayarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmaktır[8]. "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) kan glukozunun iyi bir şekilde kontrolünün diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azalttığını göstermiştir[9, 10].

Diyabet tedavisindeki gelişmelere karşın T1DM'li çocuklardaki glisemik kontrol istenen düzeyde değildir[5]. Çalışmamızda hastalarımızın yarısından fazlası iyi metabolik kontrole sahip olup literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında oldukça yüksekti. Hastalarımızın %58,8'i iyi metabolik kontrole, %32'si orta metabolik kontrole ve %9,2'si kötü metabolik kontrole sahipti. İyi-orta metabolik kontroldeki hastalarımızın oranı %90,8 olup oldukça yüksek idi. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %29,1'i iyi

metabolik kontrole, %35,2'si orta metabolik kontrole, %35,2'si de kötü metabolik kontrole sahip olarak bulunmuştur[11]. Itxaso ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise hastaların %66,6'sının HbA1c değeri %7,5'in altında saptanmıştır[12].

Birçok çalışmada kız cinsiyette metabolik kontrol daha bozuk olarak tespit edilmiştir[13-18]. Özellikle adölesan dönemde yaşanan gerginlik, anksiyete ve diğer psikolojik problemler çocukların ve ailelerinin tedaviye uyumunu zorlaştırmakta ve buna bağlı olarak da metabolik kontrol bozulmaktadır. Psikolojik problemlerin kızlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmamızda, Çakır ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde metabolik kontrol ile cinsiyet arasında ilişki saptanmadı[1]. Türkiye'de yapılan çalışmalara göre cinsiyet farklılığının metabolik kontrole etki etmemesi, ülkemizde kızlarda psikolojik problemlerin daha az olabileceğinin ve kızların hastalığa uyum problemi yaşamadıklarının göstergesi olabilir.

Çocukluk çağından gençlik dönemine geçildikçe, ilerleyen yaş ile birlikte hormonal değişikliklere ve psiko-sosyal problemlere bağlı olarak glisemik kontrolün bozulduğu bilinmektedir[6, 14, 15, 19-21]. Petitti ve arkadaşları ise yaş küçüldükçe glisemik kontrolün bozulduğunu saptamıştır[14]. Çalışmamızda takvim yaşı ile metabolik kontrol derecesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu durum olgu sayımızın düşük olmasına bağlı olabilir.

Tanı yaşı ile metabolik kontrol ilişkisini incelediğimizde; orta metabolik kontrole sahip hastaların tanı yaşı, iyi ve kötü metabolik kontrole sahip hastalara göre belirgin küçüktü. İyi ve kötü metabolik kontrol grupları arasında tanı yaşı bakımından istatiksel olarak anlamlı fark yoktu. Itxaso ve arkadaşları tanı yaşı küçüldükçe, Delameter ve arkadaşları ise tanı yaşı büyüdükçe glisemik kontrolün bozulduğunu saptamıştır[12, 15].

Ketozis veya ketoasidoz ile ilk başvurunun ilerleyen dönemlerde kötü glisemik kontrol için birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Sassa ve arkadaşları, kötü metabolik kontrole sahip hastaların ilk başvurularının daha çok ketozis veya DKA ile olduğunu tespit etmiştir. Bu hastaların büyük kısmında c-peptit düzeyi düşük bulunduğu için azalmış fonksiyonel beta hücre rezervinin ilerleyen dönemlerde kötü metabolik kontrole neden olduğu ileri sürülmüştür[22]. Lindsey ve arkadaşları DKA ile tanı alan T1DM hastalarında glisemik kontrolün zamanla bozulduğunu saptamıştır[23]. Olgularımızın 82 (%54,3)'ü DKA, 60 (%39,7)'si hiperglisemi ve 9 (%6)'sı ketozis ile başvurmuştu. Başvuru tanısı ile metabolik kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Diyabet süresi uzadıkça beta hücre kaybının artmasına bağlı olarak glisemik kontrol bozulmaktadır. Ayrıca iyi bir glisemik kontrol için yoğun diyabet yönetimi ve yaşam tarzı değişiklikleri gerekmektedir. Diyabet süresi uzadıkça bunlar için gerekli motivasyonu sürdürme güçlüğü glisemik kontrolün bozulmasına katkıda bulunmaktadır[14]. Literatürde diyabet süresi ile HbA1c düzeyi arasında pozitif ilişki saptayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır[5, 6, 8, 14, 20, 24]. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak diyabet süresi uzadıkça metabolik kontrolün bozulduğu tespit edildi. Çakır ve arkadaşları ise diyabet süresi ile metabolik kontrol arasında ilişki saptamamıştır[1].

Olguların izlemde hastaneye yatış nedenleri ve yatış sıklıkları ile metabolik kontrol arasındaki ilişki incelendiğinde; hastaların yarısından fazlası bir kez yatmış olup en fazla yatış sayısı 6 idi. Hem kan şekeri regülasyonu hem DKA nedeniyle yatışı olan hastalarda metabolik kontrolün yalnız DKA veya yalnız kan şekeri regülasyonu-eğitim tekrarı için yatanlardan daha kötü olduğu saptandı. Yalnız DKA ile yatanlar ve yalnız kan şekeri regülasyonu-eğitim tekrarı için yatanlar arasında metabolik kontrol açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürde DKA nedeni ile yatış sıklığı arttıkça metabolik kontrolün bozulduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur[1, 10, 25, 26]. Çalışmamızda sadece DKA nedeni ile yatış oranının az olması (%1,3) metabolik kontrol bakımından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına neden olmuş olabilir.

Pubertal dönem, fiziksel, hormonal ve psikososyal değişikliklerin meydana geldiği ve sıklıkla glisemik kontrolün bozulması ile karakterize bir dönemdir[27]. Bu dönemde insülin direnci oluşur. Ayrıca bu dönemdeki psikososyal problemler hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkiler. Pubertal yaşta olma oranı kötü metabolik kontrol grubunda, iyi ve orta metabolik kontrol gruplarına göre daha yüksekti. Pubertal evreleri kendi içinde evre 2, 3, 4, 5 olarak sınıflandırıp glisemik kontrol ile ilişkisine baktığımızda ise anlamlı ilişki saptanmadı. Delamater ve arkadaşları Tanner puberte evresi ilerledikçe glikolize hemoglobin düzeylerinin arttığını göstermiştir[15].

Günlük tedavi dozu iyi metabolik kontrol grubunda orta metabolik kontrol grubuna göre düşük bulundu. İyi-kötü ve orta-kötü metabolik kontrol grupları arasında günlük tedavi dozu bakımından istatiksel olarak

anlamlı fark saptanmadı. Birçok çalışmada günlük yüksek doz insülin tedavisi kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur[1, 6, 8, 10]. Hvidoere çalışma grubunun 3805 tip 1 diyabetli hasta ile yaptığı çalışmada ise günlük insülin dozu ile glisemik kontrol arasında ilişki saptanmamıştır[5].

Kan glukozu ve HbA1c düzeylerini normal sınırlarda tutmak amacıyla DCCT yoğun tedavi rejimlerini önermektedir. Bu rejimlerin iyi bir glisemik kontrol sağlayarak diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını önlediği veya geciktirdiği düşünülmesine karşın bazı çalışmalarda yoğun tedavi rejimlerinin gelenekesel tedavi rejimlerine üstünlüğü gösterilememiştir[5, 21]. Glisemik kontrol açısından geleneksel rejimin daha üstün olduğunu saptayan çalışmalar olduğu gibi, yoğun tedavi rejiminin daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [28, 20, 29]. Çalışmamızda insülin rejimleri ile metabolik kontrol derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Geleneksel rejim uygulayan hasta sayısı çok az (%6,5) olduğu için bu ilişki gerçeği tam yansıtmamış olabilir.

Genellikle yoğun insülin tedavisinde tercih edilen karbonhidrat sayımı, öğünlerden sonra hiperglisemi ataklarının azalmasında etkili olduğu gibi yemek seçiminde de esneklik sağlamaktadır. Karbonhidrat sayımı uygulanması ile metabolik kontrolde iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[11, 30-35]. Çalışmamızda karbonhidrat sayımı yapan hastalar ile yapmayanlar arasında metabolik kontrol bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Tanı anındaki diyabet otoantikorlarının varlığı ile glisemik kontrol arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; adacık antikor pozitifliği azaldıkça HbA1c düzeyinin yükseldiği tespit edildi. Anti GAD ve AIA ile glisemik kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Pozitif olan otoantikor sayısının artması veya azalması ile HbA1c grupları arasında anlamlı ilişki yoktu. Sassa ve arkadaşları, tanı sırasında GAD antikorları negatif olan hastaların pozitif olanlara göre daha kötü glisemik kontrole sahip olduğunu saptamıştır. Glutamik asit dekarboksilaz antikor seviyesi azaldıkça beta hücre yıkımına neden olan T hücre sayısının artmasının bunda etkili olduğu düşünülmüştür[22]. Hamed ve arkadaşları ise diyabet otoantikor pozitifliği ve otoantikor sayısının artması ile HbA1c arasında pozitif ilişki tespit etmiştir[36].

Olguların sosyo-demografik özellikleri ile metabolik kontrol arasındaki ilişki incelendi. Ankara içinden gelen hastalar ile Ankara dışından gelen hastalar arasında metabolik kontrol bakımından istatiksel olarak anlamlı fark yoktu. DIABAUD2 çalışma grubu da bizim çalışmamıza benzer şekilde klinik ile ev arasındaki mesafenin glisemik kontrolü etkilemediğini saptamıştır[8].

Ailelerin eğitim durumuna bakıldığında annelerin %70,4'ü, babaların %53,3'ü ilkokul mezunu olup eğitim düzeyi oldukça düşüktü. Birçok çalışmada eğitim düzeyi yüksek olan ebeveynlerin çocuklarında glisemik kontrolün daha iyi olduğu saptanmıştır[14, 16, 37, 38]. Çalışmamızda ailenin eğitim düzeyi ile metabolik kontrol arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Her anne babanın eğitim düzeyine uygun olarak verilen diyabet eğitiminin bunda etkili olduğunu düşünüyoruz.

Beslenme, diyabet yönetiminde etkili olan en önemli unsurlardan biridir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, aktivitesi, yeme alışkanlıkları ve ekonomik durumu göz önüne alınarak her hastanın diyeti bireysel olarak hazırlanmalıdır. Öğünlerin atlanmaması, zamanında alınması iyi bir metabolik kontrol için şarttır[39, 40]. Çalışmamızda kötü metabolik kontrol grubunda, orta ve iyi metabolik kontrol gruplarına göre diyete uyum daha azdı. Yani diyete uyum azaldıkça metabolik kontrol kötüleşiyordu. Literatürde benzer sonuçlar elde eden çalışmalar bildirilmiştir[1, 37, 41].

Diyabet eğitimi her bireyin yaşına, eğitim düzeyine, yaşam tarzı ve kültürel özelliklerine uygun olmalıdır. Eğitimin etkinliği devamlılık göstermesine ve sık aralıklarla tekrarlanmasına bağlıdır[7]. Bir çalışmada T1DM'li hastalara 12 aylık eğitim programı verildikten sonra hastaların HbA1c seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir[42]. Hastalarımızın tümüne poliklinik kontrolleri sırasında ve hastanede yattıkları sürece standart eğitim verilmektedir. Çalışmamızda diyabet eğitimini yeterli bulup bulmama ile glisemik kontrol arasındaki ilişki incelendi. Diyabet eğitimini yeterli bulan hastaların (%91,9) HbA1c düzeyleri ile yetersiz bulan hastaların (%8,1) HbA1c düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diyabet eğitiminin yeterli olmadığını düşünen hasta sayısının az olması bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuklarda metabolik kontrole etki eden faktörler geniş bir şekilde araştırıldı. Ancak incelenen parametrelerin bir kısmının hastalar arasında heterojen dağılımı sonuçların anlamlılık düzeyini etkilemiş olabilir. Metabolik kontrolün %60'lara varan oranda iyi olması ve hastaların yalnızca %9,2'sinin kötü metabolik kontrolde olması kliniğimizde diyabet eğitimine verilen önem ve süre ile ilişkilidir. Çünkü bu çalışmada olguların sosyal yaşamları yanı sıra metabolik kontrolü etkileyeceği düşünülen

tüm klinik, labaratuvar bulguları ve tedavi uygulamaları değerlendirildiğinde hiçbirinin metabolik kontrolde çok anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle bireye özel verilen diyabet eğitiminin metabolik kontrolü iyileştirmede en önemli faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Çakır S, Sağlam H, Özgür T, Eren E, Tarım Ö. Tip 1 diyabetli çocuklarda glisemik kontrolü etkileyen faktörler. Güncel Pediatri. 2010;8(2):7-19.
2. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-2462.
3. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. Diabetic medicine. 2017; 34(3):405–410.
4. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Can J Diabetes. 2018;42(l):234-246.
5. Hoey H, Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Psychosocial factors are associated with metabolic control in adolescents: research from the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Pediatr Diabetes. 2009;10(13):9-14.
6. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. Diabetes Care. 1998;21(7):1146-53.
7. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2007;8(6):408-18.
8. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2). Diabetes Care. 2001;24(2):239-44.
9. Cody D. Infant and toddler diabetes. Arch Dis Child. 2007;92(8):716-9.
10. Craig ME, Jones TW, Silink M, Ping YJ, On behalf of the International Diabetes Federation Western Pacific Region Steering Committee. Diabetes care, glycemic control, and complications in children with type 1 diabetes from Asia and the Western Pacific Region. J Diabetes Complications. 2007;21(5):280-7.
11. Hatun Ş, Demirbilek H, Darcan Ş, et al. Evaluation of therapeutics management patterns and glycemic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study. Diabetes Res Clin Pract. 2016;119:32-40.
12. Rica I, Mingorance A, Gómez-Gila AL, et al. Achievement of metabolic control among children and adolescents with type 1 diabetes in Spain. Acta Diabetol. 2017;4(7):677-683.
13. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P,et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. Diabetes Care. 2001;24(8):1342-7.
14. Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, et al. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in Youth Study. J Pediatr. 2009;155(5):668-72.
15. Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB, et al. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. Diabetes Care. 1999;22(5):700-5.
16. Gallegos-Macias AR, Macias SR, Kaufman E, Skipper B, Kalishman N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2003;4(1):19-23.
17. Samuelsson U, Anderzén J, Gudbjörnsdottir S, Steineck I, Åkesson K, Hanberger L. Teenage girls with type 1 diabetes have poorer metabolic control than boys and face more complications in early adulthood. J Diabetes Complications. 2016;30(5):917-22.
18. Setoodeh A, Mostafavi F, Hedayat T. Glycemic control in Iranian children with type 1 diabetes mellitus: effect of gender. Indian J Pediatr. 2012;79(7):896-900.
19. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. Pediatrics. 1999;103(5):948-51.
20. Springer D, Dziura J, Tamborlane WV, et al. Optimal control of type 1 diabetes mellitus in youth receiving intensive treatment. J Pediatr. 2006;149(2):227-32.
21. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, et al. Association between Sex, Age, Insulin Regimens and Glycemic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. Clin Pediatr Endocrinol. 2010;19(1):1-6.

22. Sassa, M, Yamada Y, Hosokawa M, et al. Glycemic instability in type 1 diabetic patients: Possible role of ketosis or ketoacidosis at onset of diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2008;81(2):190-5.
23. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. Pediatr Diabetes. 2019;20(2):172-179.
24. Aeppli TRJ, Mahler FL, Konrad D. Future glycemic control of children diagnosed with type 1 diabetes mellitus at toddler and preschool/school age. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019; 32(9):929-933.
25. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. JAMA. 2002;287(19):2511–2518.
26. Samahy MH, Elbarbary NS, Elmorsi HM. Current status of diabetes management, glycemic control and complications in children and adolescents with diabetes in Egypt. Where do we stand now? And where do we go from here?. Diabetes Res Clin Pract. 2015;107(3):370-6.
27. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. Diabetes Care. 2004;27(4): 955-62.
28. Pawar BK, Walford S, Singh BM. Type 1 diabetes mellitus in a routine diabetes clinic: the association of psycho-social factors, diabetes knowledge and glycaemic control to insulin regime. Diabetes Res Clin Pract. 1999;46(2):121-6.
29. Yan JH, Zhang Y, Zheng XY, et al. Insulin regimes and impact on glycemic control in patients with type 1 diabetes. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2017;97(8):587-591.
30. Bayram S, Kızıltan G, Akın O. Effect of adherence to carbohydrate counting on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020;25(3):156-162.
31. Kostopoulou E, Livada I, Partsalakiet I, et al. The role of carbohydrate counting in glycemic control and oxidative stress in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Hormones (Athens). 2020;19(3):433-438.
32. Fortins RF, Aquino Lacerda EM, Silverio RNC, et al. Predictor factors of glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated at a referral service in Rio de Janeiro, Brazil. Diabetes Res Clin Pract. 2019;154:138-145.
33. Gokosmanoglu F, Onmez A. Influence of Flexible Insulin Dosing with Carbohydrate Counting Method on Metabolic and Clinical Parameters in Type 1 Diabetes Patients. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(8):1431-1434.
34. Fu S, Li L, Deng S, Zan L, Liu Z. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:37067.
35. Gökşen D, Altınok YA, Özen S, Demir G, Darcan Ş. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(2):74-8.
36. Hamed MS, Samy M, Mahmouda H, Yehiab N. Study of the difficult glycemic control in relation to the presence of diabetes-autoantibodies in a sample of Egyptians with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2019;152:53-57.
37. Alassaf A, Odeh R, Gharaibeh L, Ibrahim S, Ajlouni K. Impact of Socioeconomic Characteristics on Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes in a Developing Country. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(4):358-365.
38. Martin D, Elie C, Dossier C, et al. Diabetes knowledge in adolescents with type 1 diabetes and their parents and glycemic control. Pediatr Diabetes. 2017;18(7):559-565.
39. Escobar O, Drash AL, Becker DJ. Management of the child with type 1 diabetes. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology: Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Hypoglycemia* 5th ed. Boca Raton, FL:CRC Press;2007:127-150.
40. Saudek CD, Oh SH. Diabetes mellitus, Dietary management. In:Caballero B, Allen L, Prentice A, eds. *Encyclopedia Of Human Nutrition.* 2nd ed. Oxford, UK:Elsevier;2005:551-565.
41. Alassaf A, Odeh R, Gharaibeh L, Ibrahim S, Ajlouni K. Personal and Clinical Predictors of Poor Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes in Jordan. *J Diabetes Res.* 2019; 2019:1-7. doi:10.1155/2019/4039792.
42. Mouslech Z, Somali M, Sarantis L, et al. Significant effect of group education in patients with diabetes type 1. Hormones (Athens). 2018;17(3):397-403.

Presentation ID / Sunum No= 137

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-6590-6055.

Kemik İliği Nakli Yapılan Kız Olgularda Gonodal Yetmezliğin Belirlenmesi

Dr. Osman Güvenç[1], Prof.Dr. Akif Yeşilipek[2]

[1]Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi
[2]Medical Park Antalya Hastanesi

Özet

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, çocukluk çağının birçok doğumsal ve edinsel, malign ve malign olmayan hastalığında tek küratif tedavi yöntemidir. Bu hastalıklar arasında lösemiler, kemik iliği yetmezlikleri, hemoglobin sentez defektleri, immün yetersizlikler, bazı metabolik hastalıklar yer almaktadır. Kök hücre nakli ile beraber bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması, tedavinin geç etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda, primer hastalığa ve kök hücre nakil işlemine bağlı endokrinolojik sorunlar gelişebilir. Bunlar arasında hipotiroidi, puberte gecikmesi, gonad yetersizliği ve büyüme gelişme geriliği en sık görülenlerdir. Bu çalışmada kök hücre nakli yapılan kız hastalarda gonadal yetmezlik oranlarını ve ilişkili parametreleri belirmeyi amaçladık. Kök hücre nakli öncesi ve sonrası kullanılan tedavi yöntemlerinin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksına etkilerini değerlendirmek için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji bölümünde, talasemi dışındaki hastalıklar nedeni ile kemik iliği nakli yapılmış, nakil sonrası en az bir yıl takip edilen pubertal yaştaki kız hastalar, gonadal yetmezlik açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların hepsi HLA tam uyumlu idi ve allojenik kök hücre nakli yapılmıştı. Nakil yapılmış olan 17 kız hastanın onunda (% 59) klinik ve laboratuar olarak gonadal yetmezliğin geliştiği tespit edildi. Gonadal yetmezlik gelişen hastaların ortalama nakil yaşı 12.5, gelişmeyen hastaların ortalama nakil yaşı 10.5 idi. Gonadal fonksiyonların, prepubertal dönemde nakil yapılan kız hastalarda, pubertal dönemde veya sonrasında nakil yapılan hastalara göre daha az etkilendiği görüldü. Hazırlık rejiminde busulfan kullanılan hastalarda gonadal yetmezlik gelişirken, busulfan kullanılmayan hastalarda gelişmemişti. Gonadal yetmezlik aplastik anemi için nakil yapılan altı hastada görülmemişken, lösemi nedeniyle nakil yapılan altı hastanın nakilden önce KT alanlarında görülmüştü. Gonodal yetmezlik gelişen on hastanın altısı hormon replasman tedavisi kullanıyordu. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastaların gonadal yetmezlik açısından da yakından takip edilmesi gerekmektedir. Gonadal yetmezlik gelişme riski yüksek olduğu için nakil yapılan hastalardan, özellikle malign hastalıklar nedeniyle nakil yapılanlardan nakil öncesi dönemde ovum saklanması ile erişkin dönemde fertilizasyon sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu, Kız Hastalar, Gonadal Yetmezlik.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kök hücre nakli, 1980'li yıllardan beri giderek artan bir şekilde lösemi, lenfoma ve nöroblastom gibi malign hastalıklarda, ayrıca talasemi, orak hücreli anemi, aplastik anemi ve konjenital immün yetmezlikler gibi malign olmayan hastalıklarda da büyük bir umut olmuş ve hastalara uzun bir sağ kalım şansı sunmuştur. Kemik iliği

nakli deneyimlerinin dünyada artması ve hasta bakımındaki ilerlemeler, nakil sonrası sağ kalım süresini arttırmıştır. Yaşam süresinin uzaması, nakil olan hastaların yaşam kalitesinin ve uzun dönem komplikasyonların ön plana çıkmasına neden olmuştur. Nakilden sonra yaşam kalitesinin düzeltilmesine yönelik olarak hormon replasmanları, fertilitenin korunması, nöropsikolojik rehabilitasyon, geç relapsların önlenmesi ve sağ kalım sürelerinin uzatılması ve bu hastaların bağımsız ve sosyal yaşamlarında başarılı kişiler olmasına yönelik çalışmalar çok önem kazanmıştır (1). Bu hastalarda en sık görülen komplikasyondan biri olan endokrin bozukluklardan en önemli olanları arasında hipotiroidi, puberte gecikmesi, gonad yetersizliği ve büyüme gelişme geriliği yer almaktadır. Kemik iliği, gastrointestinal epitel, saç folikülleri ve gonadal hücreler gibi aktif bölünen hücreler; kemoterapötik ajanlara ve radyoterapiye daha duyarlıdır. Hastalara uygulanan kemoterapi ve radyoterapi, direkt toksisite ile hipotalamo-hipofizer-gonadal aks baskılanması yaparak over ve testis fonksiyonlarını etkilemekte veya direkt olarak overyan-testiküler yetmezlik yapabilmektedir. Bu çalışmada, kök hücre nakli öncesi ve sonrası kullanılan tedavi yöntemlerinin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksına etkilerini değerlendirmek için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümünde, talasemi dışındaki hastalıklar nedeni ile kemik iliği nakli yapılmış, nakil sonrası en az 1 yıl takip edilen pubertal yaştaki kız hastaların dosyaları, gonadal yetmezlik açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Puberte fizyolojisi ve pubertenin regülasyonu

Puberte, birincil (gonad ve genital yapılar), ikincil (meme gelişimi ve pubik kıllanma, erkeklerde ses değişikliği) cinsiyet karakterlerinin geliştiği ve belirginleştiği cinsel olgunlaşmanın ve büyümenin tamamlandığı ve üreme yeteneğinin kazanıldığı dönemdir.Çocukluk çağı süresince, Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) sekresyonu, reseptörlerin down regülasyonu nedeniyle minimal düzeyde olup, pubertenin başlaması ile bu sekresyonda dramatik değişimler gözlemlenmektedir. Gonadotropinlerin esas fonksiyonu erkeklerde testislerin, kızlarda overlerin gelişimini, fonksiyon kazanmasını ve büyümesini düzenlemektedir (2). Gonadotropinlerin fizyolojik sekresyon paterni, periyodik ve değişken bir salınım özelliği göstermektedir. Pubertenin başlangıcında, fiziksel değişiklikler meydana gelmeden önce gonadotropinlerin sekresyonları önce geceleri artmaya başlar. Bu nedenle erken pubertede gündüz alınan plazma örneklerinde gonadotropin düzeyleri sıklıkla düşük çıkar. Cinsiyet hormonlarının yarılanma ömrü daha uzun olduğundan, bu dönemde gündüz ölçülen cinsiyet hormonlarının düzeyleri klinik tanıda daha yararlıdır ve puberte evreleri ile orantılı bir artış gösterir (3).

Pulsatil olarak salınan GnRH'nin etkisi ile gonadotropinler, pulsatil şekilde dolaşıma salınırlar. Pubertede artan gonadotropinler gonadları uyararak cinsiyet hormonlarının [östradiol (E2), testesteron] salınımına neden olarak, birincil ve ikincil cinsiyet özelliklerinin belirmesini ve gelişmesini sağlarlar. Bu gelişim basamaklarını; kızlarda menstruasyon, erkeklerde spermatogenezis takip eder. Kızlarda meme gelişimi ve üreme sisteminin olgunlaşmasından sorumlu temel hormon E2 iken, erkeklerde pubertal gelişimden asıl sorumlu hormon testeterondur. Gerek adrenallerden, gerekse testisden salgılanan diğer androjenler her iki cinsiyette de seksüel gelişimi tetikleyen hormonlar olup, her iki cinsiyette seksüel kıllanmadan, akne gelişiminden ve apokrin bezlerin sekresyonu sonucu erişkin tipi koku gelişiminden sorumludur. Östrojen ayrıca, her iki cinsiyette de somatik büyüme ve gelişimden sorumlu temel hormondur (3). GnRH pulse jeneratörünün artan aktivitesi sonucu artan gonadotropinler, gonadları uyararak erkeklerde testiküler seks hormon üretimini (testesteron) ve spermatogonialarının matürasyonunu sağlamaktadır. Kızlarda ise her iki hormon ovulasyonda rol alırken, FSH (Folikül stimüle edici hormon) ayrıca overlerde foliküllerin büyümesinden, gelişiminden ve matürasyonundan sorumlu esas hormon rolündedir. Gonadotropinlerin sekresyonu, seks hormonları tarafından negatif feedback yoluyla inhibe edilir. İlaveten gonadal bir peptid olan inhibin, selektif olarak FSH sekresyonunu inhibe eder (4).

2.1.2. Pubertal gelişimde rol oynayan faktörler

Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması karmaşık nöroendokrin mekanizmaların kontrolü altındadır. Hipotalamo-hipofizer-gonadal aks sonradan kazanılan bir aks değildir, intrauterin dönemin 20-24. gestasyonel haftalarında doruk düzeyde olup, pubertal dönemde tekrar aktivasyon kazanır. Pubertal dönemde tekrar kazanılan bu aktivitenin, genetik mekanizmaların kontrolü altında olduğu bilinmesine karşın, pubertal aktivasyonun fizyolojisi ile ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür. Ancak şu an için pubertal aktivasyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir (4). Santral sinir sistemindeki transsinaptik ve astroglial şebekeler GnRH salınımını etkileyen önemli mekanizmalardır. Nöropeptid Y, Gama-Amino-Butirik Asid (GABA), N-metil D-aspart, β-endorfin, interlökin (IL), prostoglandin E2(PGE2), serotonin, leptin, melatonin, α melanosit

uyarıcı faktör ve kortikotropin salgılatıcı peptidin (CRH) parakrin ve otokrin faktörlerin etkisi ile aksı düzenledikleri bildirilmektedir. Son zamanlarda, doku büyüme faktörü alfa ve beta$_1$'in (TGF-α, TGF-β$_1$), nörogulinlerin, Galanin, GAL benzeri peptidin, epidermal büyüme faktörlerinin, KİSS-1 ve GPR54 geninin pubertal gelişim ve aktivasyon basamaklarında rol oynadıkları öne sürülmüştür. Puberte öncesi dönemde GnRH salınımını inhibe eden en önemli nörotransmiter GABA ve GABA reseptörleri iken en önemli stimülatörü glutamat ve N-metil-D-asparttır. Bunun dışında, santral opiadların, melatonin, agouti-related-peptidin inhibitör, norepinefrin ve nöropeptid Y'nin GnRH salınımında stimülatör rol oynadıkları öne sürülmektedir (5).

Pubertenin başlamasında transsinaptik aralıktaki inhibitör ve stimülatör sistemler arasındaki dengenin yanı sıra astroglial etkileşimlerinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Astroglial hücrelerden salgılanan epidermal ve doku büyüme faktörlerinin (TGF-α, TGF-β), nörogulinlerin hücreden hücreye sinyal iletimini etkileyerek Gonadotropin releasing hormon (GnRH) nöronlarının aktivasyon kazanmasını sağlayarak pubertal bulguların başlamasında rol oynadıkları rapor edilmiştir. Glial hücreler tarafından sentezlenen TGF-α'nın, glial hücre komponenti içeren hamartom, hipotalamik tümör gibi santral sinir sistemi patolojilerinde düzeyinin artması sonucu puberte prekoz gelişimine neden olabileceği öne sürülmektedir (5). Pubertal bulguların başlamasında genetik faktörler önemli olduğu kadar bireyin bulunduğu sosyoekonomik ve çevresel koşullar (ısı, ışık, stres vs.) pubertal bulguların başlamasında önemli diğer faktörlerdir. Menarş yaşının aynı etnik populasyonda ve anne kız arasında önemli benzerlik göstermesi de yine genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Puberteyi etkileyen diğer önemli faktörler iklim, etnik özellikler, beslenme (alınan kalori miktarı, proteinin tipi, diyetteki yağ miktarı) fizik ve ruhsal stres ile kronik hastalıklardır. Yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan kız çocukları, deniz seviyesinde yaşayanlara göre daha geç puberteye girmektedir. Siyah ırk kızlarda ise pubertal bulguların daha erken başladığı saptanmıştır (7). Pubertal bulguların ve menarşın başlamasında belirli bir vücut yağ kitlesine ulaşmanın, kronolojik yaşa göre daha belirleyici faktör olduğu belirtilmektedir. Bunun en iyi örneğini yağ dokusunun belirgin derecede az olduğu ve pubertal bulguların geciktiği, anoreksiya nervosa gibi psikiyatrik hastalığı olan veya ağır spor ile uğraşan (atletikler gibi) çocuklar oluşturmaktadır. Ayrıca yağ kitlesi fazla olan obez çocuklarda da pubertal bulguların yaşıtlarına göre daha erken başladığı bildirilmektedir. Pubertal aksın aktivasyonunda, vücut kitlesinden ziyade kazanılan vücut yağ kitlesinin daha çok önemli olduğu vurgulanmaktadır. Leptin, pubertal gelişim için gerekli olan enerji rezervini ve kalori durumunu hipotalamusa bildiren, yağ dokusundan salgılanan önemli bir adipokindir. Hipotalamustaki iştah merkezinin inhibisyonunda, gonadotropinlerin stimulasyonunda, hipotalomo-hipofizer aksın maturasyonunda ve aktivasyonunda önemli fonksiyonları olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle leptinin, pubertenin başlamasında ve devamında önemli bir adipokin olduğu bildirilmektedir (8). Pubertal bulguların başlamasında diğer önemli belirleyici faktöründe takvim yaşından çok kemik yaşı olduğu bildirilmektedir. Kızlarda kemik yaşının 10.75 yıla ulaşması pubertal bulguların başlaması ve kemik yaşının 13 yaşa ulaşması menarşın başlaması için önemli bir kriterdir. Konjenital adrenal hiperplazi, hipertiroidizm gibi kemik yaşını ilerleten patolojilerde gerçek erken puberte prekoz görülebilirken, kemik yaşı geriliği ile giden büyüme hormon eksikliklerinde, konjenital hipotirodilerde pubertal bulguların başlaması gecikebilmektedir (9).

2.1.3. Pubertedeki seksüel ve fiziksel değişiklikler

2.1.3.1. Pubertenin gelişim basamakları

Kızlarda, fizik muayene bulgusu olarak meme gelişiminin başlaması, erkeklerde ise testis volümünün artması puberte bulgularının başladığının ilk göstergesidir. Pubertal gelişim süreci ortalama 4.5 yıl (1.5-6 yıl) sürmektedir. Pubertal gelişimi değerlendirmede Tanner-Marshall tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılmaktadır.

2.1.3.2. Kızlardaki seksüel değişiklikler

Kızlarda pubertal gelişimin ilk bulgusu meme gelişimidir. Meme gelişimi ortalama 10-11 yaşları arasında başlamaktadır (Resim 2.1) (6). Meme gelişimininden ortalama 6-12 ay sonra pubik kıllanma, 2-2.5 yıl sonra menarş başlar. Ancak olguların %10-20'sinde pubik kıllanma ilk bulgu olabilir. Tam meme gelişimi ortalama 3-4 yılda, genellikle de 14 yaş civarında tamamlanmaktadır. Kızlarda cinsel olgunlaşmanın en dramatik bulgusu menstrüasyondur ve ortalama 12.8 (11-13) yaş civarında başlamaktadır. Başlangıçta menstruasyon düzensiz ve ağrılıdır. Bu süreç ortalama 1-2 yıl sürmektedir (10). Türk kız çocuklarında meme gelişimi ortalama 9.8, pubis kıllanması 10.3, aksilla kıllanması 10.8 yaşlarında başlamakta, ilk menstrüasyon ortalama 12.4 yaşta olmaktadır (11).

2.1.3.2.1. Kızlarda gelişim evreleri

Pubertal bulguların başlaması ile cinsiyet hormonları artar ve büyüme hızlanır. Pubertal boy sıçramasında seks hormonlarının ve onların uyardığı büyüme hormonunun rolü vardır. Gonadal seks hormonları, bir yandan büyüme plağını direkt etkiler, ayrıca hipofizer büyüme hormonu salınımını uyarır. Büyüme hormonu üzerindeki uyarıcı etkiyi östrojen göstermektedir. Kızlarda zirve büyüme hızında artış 11-12 yaşlarında, Tanner sınıflamasına göre Evre II-III'de ve menarşdan ortalama 1.3 yıl öncesinde gözlenmektedir. Kızlarda pubertal gelişim basamakları Şekil 2.2'de (6) özetlenmiştir.

2.1.3.2.2. Normal menstrüel siklus

Her menstrüel siklus, follikülün olgunlaşma evresi (folliküler evre), ovulasyon evresi (siklus ortası) ve korpus luteum veya luteinizasyon evresi (luteal evre) olmak üzere üç evreden oluşur. Siklusun sonunda adet kanamasının başlamasıyla birlikte östrojen düzeyinin de düşük olması nedeniyle negatif feedback mekanizması harekete geçer ve FSH salgısı artar. FSH artışı follikül olgunlaşmasını uyarır, plazma östrojen düzeyi yavaş yavaş artmaya başlar. Östrojenin artmasıyla bu evrede FSH'da azalma görülür (negatif feedback). Yavaş olarak artan östrojen düzeyi, pozitif feedback etkiyle Luteinize edici hormon(LH) salgısında yavaş bir yükselmeye yol açar. Büyüyen ve olgunlaşan follikülden giderek artan östrojen salgısı sonucu plazma östrojeni belirli bir düzeye erişince gerek LH, gerekse FSH salgısı üzerinde pozitif feedback etkisi başlar ve her iki gonadotropin hormonun salgısında belirgin bir siklus ortası artışı görülür. Aynı zamanda, östrojen düzeyi hızla düşer ve birkaç saat gibi kısa bir süre sonra ovulasyon olur. Parçalanan follikülde LH etkisiyle luteinizasyon başlar, follikülden progesteron ve östrojen salgılanır, her iki hormonun plazma düzeyleri yükselir. Progesteronun ve östrojenin negatif feedback etkisiyle gonadotropinlerin salgılanması baskılanır, FSH ve LH düzeyleri düşer. Döllenme olmazsa, ovulasyonu izleyen 8-10. günlerde korpus luteum dejenerasyona uğrar ve korpus albikansa dönüşür, plazma progesteron ve östrojen düzeyleri düşer, yeni bir siklus başlar (11).

2.2. Dişi Hipogonadizmi: Hipotalamik – Hipofiz - Over Aksının Değerlendirilmesi

Dişi hipogonadizmi hipotalamik, hipofizer ve overyan aksın anormal veya eksik fonksiyonu sonucu östrojen eksikliği ve menstrüel siklus bozukluğu ile sonuçlanır. Primer hipogonadizmde pubertal gerilik, memenin ve sekonder seks karakterlerinin gelişememesi ve büyüme atağında eksiklik görülür. Vajina, azalmış östrojene maruz kalır ve servikal mukus yetmezliği olur. Dikkatli alınan öykü, fizik muayene ve seçilmiş laboratuar testleri (FSH, LH, E2), defektin hipotalamus, hipofiz veya over seviyesi hakkında yol gösterir.

2.2.1. Üreme organ disfonksiyonu

Overyan yetmezlik, doğuştan görülen ve seksüel gelişme geriliği yapan hastalıklar nedeniyle olabileceği gibi sonradan oluşan overyan defektlerle de ortaya çıkabilir ve bu hastalıklarda östrojen yetmezliği ile sonuçlanır. Defekt overde ise gonodotropinler özellikle de FSH yükselir, overden üretilen E2 seviyeleri düşer. Seksüel maturasyonu geri kızlarda overyan defekt nedeni sıklıkla gonadal disgenezidir (Turner's sendromu, X0). Prematüre overyan yetmezlik nedenleri genetik, otoimmün, post cerrahi ve infeksiyondur (12). Genetik nedenler, XO/XX, XX/XY gibi mozaik kromozomal hastalıkları içerir. Overyan yetmezlik nedenlerinin %10-30 kadarı otoimmün olanlardır ve sıklıkla diğer otoimmun hastalıklar ile ilişkilidir, örneğin; otoimmun tiroid hastalıkları, pernisyöz anemi ve addison hastalığı gibi (12,13). Overyan antikor ölçümleri hala klinik olarak kullanışlı değildir (12). Toksinler, kemoterapi, radyoterapi, nadiren rubella gibi viral enfeksiyonlar prematür overyen yetmezliğe neden olabilir (12). Gonadal harabiyetin derecesi; çocuğun yaşına, kemoterapinin total dozuna ve radyoterapinin dozuna ve uygulanma yerine bağlıdır. Nitrojen mustard, prokarbazin ve siklofosfamid gibi alkile edici ajanların gonadlar üzerine yan etkileri daha fazladır. Overler, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) etkilerine testislerden daha az hassastır ama sitotoksik harabiyet sonucu prematüre overyen yetmezlik, östradiol yapımının kaybı ve infertilite ile sonuçlanabilir (14). Prematüre overyan yetmezliğin aksine, diğer oligomenore ve/veya amenore ile giden hastalıklar, klinik ve biyokimyasal olarak hiperandrojenizm ve değişik paternde gonadotropinlerle birlikte görülür. Bu durumlarda östrojen seviyeleri genellikle normaldir. Hiperandrojenik anovulasyon görülen bazı hastalıklar polikistik over sendromu (PCOS), overyan tümörler, obezitenin indüklediği hiperandrojenizmdir. Adrenal hormon sentez basamaklarındaki enzim defektleri, konjenital adrenal hiperplazi ve hiperfonksiyonel adrenal tümörleri anovulasyona ve androjen yüksekliğine yol açar. Uterus, serviks veya vajenin doğuştan yokluğu (Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu) amenoreye neden olabilir.

2.2.2. Amenoreye yol açan hipofiz hastalıkları

Genetik ve kazanılmış hastalıklar hipopituitarizme neden olabilir. Moleküler mutasyonlar bir veya daha çok konjenital hipofiz hormon defektine neden olur; hipofizer ve hipotalamik tümörler, infiltratif ve inflamatuar hastalıklar ve travmatik beyin yaralanması ile ilişkili hipofizer disfonksiyonlar hipopituitarizm nedenlerindendir. Hipopituitarizm insidansı yılda milyonda 12-42 yeni vakadır, hipofiz yetmezliği prevalansı milyonda 300-450'dir (16). Hipofiz hastalığı olanlarda hipogonadizm ve diğer hipofizer hormon eksiklikleri ile ilgili bulgular ortaya çıkar. Hipofiz yetmezliği ile sonuçlanan genetik defekt, POUF-1 (Pit1) genindeki mutasyonla oluşur. Bu hastalarda growth hormon (GH), tiroid stimule edici hormon (TSH) ve prolaktin (PRL) eksikliği görülür (17). Hipofiz gelişmesi ve farklılaşması için diğer transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlar önemlidir. Prop-1, Hesx1 ve LHX3'deki defektler hipofiz gelişimi ve diferansiasyonunu etkileyerek hipogonadizme neden olabilir (18). Gonadotropinlerde (FSH ve LH) ve seks steroid hormonlarında (östrojen ve progesteron) düşüklük vardır. Çok nadiren FSH-β ve LH-β mutasyonu amenoreye neden olabilir (19, 20).

Santral sinir sistemi tümörleri, kitle etkileri ile hormon sekresyonunda bozulmaya neden olabilir. Kitle etkisi ile oluşan hipofiz yetmezliğinde en sık etkilenen hormon büyüme hormonudur. Daha sonra sırayla LH ve FSH, geç dönemde ise TSH ve adrenokortikotrpin hormonu (ACTH) etkilenir (21). En sık görülen hipofiz tümörleri benign adenomlardır. Diğer lezyonlar hipotalamo-hipofizer birleşimde bulunur; kraniofarinjioma, Rathke yarık kisti, nadiren gliomalar, meningiomalar ve kordomalar menstrüel disfonksiyon ile sonuçlanabilir (21). Seyrek olarak göğüs, akciğer ve böbreklerin tümör metastazları hipogonadizm ile sonuçlanabilir (22). Metastazlar, daha sık olarak arka hipofiz hormon anormalliğine neden olarak örneğin diabet insipitus yapabilir, primer hipofiz tümörleri ise anterior hipofiz hormon disfonksiyonu ile ilgilidir (23). Hipofiz bezindeki infiltratif, inflamatuar veya destrüktif lezyonlar hipogonadotropik hipogonadizme yol açabilir; bunlar arasında hemakromatozis, granülamatöz hastalık, sarkoidoz, tüberküloz ve histiositozis X gibi hastalıklar bulunur (24).

2.2.3. Hipogonadizme yol açan hipotalamik disfonksiyon

GnRH sekresyonuna engel olan konjenital hastalıklar hipogonadizme neden olur. Anosmi eşlik ederse Kallmann sendromu denir. Kallmann sendromlu ailelerde, anosmik hipogonadal kızlar vardır ama bu ailelerde hipogonadizm daha çok erkekleri etkilemektedir. X-linked Kallmann Sendromu anormal anosmin proteini ile sonuçlanan Kal-1 mutasyonu ile olur. Bu proteinin GnRH nöronlarının taşınması ile ilgili önemli görev yaptığı düşünülmektedir, hipotalamusta erken olfaktor gelişim bölgesinde hata oluşur ve bu hastalığa neden olur. Son zamanlarda hipogonadotropik hipogonadizme neden olan farklı genetik mutasyonlar keşfedildi. FGFR1 ve homozigot PROK2 ve PROKR2 mutasyonları bunlara örnektir (24). Anormal GnRH sekresyonuna neden olan G Protein couple reseptör 54 (GPR54) mutasyonu, idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm yapabilir (25, 26). Sonradan kazanılan yapısal veya fonksiyonel hipotalamik defektler, santral hipogonadizm yaparak GnRH sekresyonunu bozar ve hipogonadizme yol açar. Bunlardan bazıları; tümörler (kraniofaringioma), Rathke yarık kisti ve diğer santral sinir sistemi lezyonlarıdır. RT, GnRH sekresyonunu etkiler (26). Gonadal yetmezlik nedenleri aşağıda Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Gonadal yetmezlik nedenleri (27).

Fonksiyonel Hipogonadotropik Hipogonadizm	Kalıcı Hipogonadotropik Hipogonadizm	Kalıcı Hipergonadotropik Hipogonadizm
-Yapısal büyüme ve puberte gecikme	-SSStümörler/İnfiltratif hastalıklar	-Genetik sendromlar
-Sistemik hastalıklar	Astrositom	Klinefelter sendromu
Kistik fibrozis	Germinom	Turner sendromu
Astım	Glioma	Noonan sendromu
İnflamatuar barsak hastalıkları	Kraniofarengioma	-Kriptorşidizm
Çölyak hastalığı	Prolaktinoma	-Gonadal disgenezis
Juvenil romatoid artrit	Histiositozis X	-Travma/testiküler torsiyon
Anoreksiya nevroza/Blumia	-Genetik Defektler	-Kemoterapi/radyasyon
	Kalmann sendromu	-Gonadal infeksiyon
		Kabakulak

Orak hücreli anemi Hemosiderozis Talasemia Kronik böbrek yetmezliği AIDS -Endokrinopatiler Diyabetes mellitus Hipotiroidizm Hiperprolaktinemi Büyüme hormon eksikliği Cushing sendromu -Aşırı eksersiz -Malnutrisyon	(KAL 1, FGFR 1, PROK 2, PROKR2) Hipogonadotropik hipogonadizm (GNRHR, GPR54, KISS 1, DAX 1, SF 1, PROP 1, LEP, LEPR, PC1) -Sendromlar Prader-Willi Bardet-Biedel Gaucher hastalığı -SSS enfeksiyonları sonrası -Orta hat defektleri Septo-optik displazi -Kemoterapi/radyasyon -Travma	Koksaki -Galaktozemi -Otoimmun ooforit -Biyosentetik defektler 5α redüktaz yetmezliği 17,20 liyaz yetmezliği Konj. Lipoid adrenal hiperplazi -Androjen duyarsızlığı -Sertoli Cell only sendromu (Del Castillo Sendromu)

2.3. Santral İnhibisyonun Diğer Hormonlara Etkisi

Stresin direkt etkileri ve beslenme yetersizliği, hipotalamik amenore yanında prolaktin, kortizol ve tiroid hormonlarına sekonder etki ederek GnRH ve LH üzerinden hipogonadizme neden olabilir.

2.3.1. Prolaktin

PRL sekrete eden tümörler, kitle etkilerinden önce amenoreyle kendini gösterir. Patogenezde PRL'nin GnRH'nın episodik salınımı üzerine direk etkisi, dopamin turnoverındaki artışın GnRH'yi inhibe etmesi veya artmış endojen opiat etkilerinin olduğu bilinmektedir (17). Hastalar düşük veya normal FSH ve LH seviyeleri ile düşük E2 seviyelerine sahiptirler. Yükselmiş PRL'nin tedavisi, hipofizer-overyan (HPO) aksın normale dönmesini sağlar. Tedaviye devam edilemezse seks hormon replasmanı önerilir.

2.3.2. Kortizol

Stres, aşırı egzersiz, endojen veya ekzojen glukokortikoidlerin sebep olduğu hiperkortizolizm de GnRH sekresyonunu baskılayabilir ve hipogonadotropik hipogonadizmle sonuçlanabilir (28). Kortizol, GnRH uyarımlı LH pulse frekansını direkt etkilemektedir. Tümör nedenli hiperkortizolizmi olan Cushing sendromlu hastalar genellikle düzensiz sikluslara sahiptir. Bunlarda sıklıkla akne ve hirsutizm de görüldüğü için diğer hastalıklarla ayırıcı tanısında Cushing sendromununda düşünülmesi gerekir.

2.3.3. Tiroid bezi

Hipotiroidizm ve hipertiroidizmin her ikisi de hipotalamo-hipofizier-gonadal aksa etki ederek menstrüel düzensizliğe neden olabilir. Hipotiroidide luteal faz yetmezliği, PRL yüksekliği, E2 sentezinde azalma, androjenik hormon sentezinde artış gibi nedenlerle ovulasyon etkilenir ve hastalarda menstruel düzensizlik görülür. Hipertiroidili hastalarda ise kısa süren anovulatuar sikluslar görülür ve infertiliteye neden olabilir (29). Hipotiroidi veya hipertiroidide de GnRH sekresyonu ve sex hormon binding globulin seviyeleri (SHBG) direkt etkilenir ancak LH, FSH, E2 seviyeleri sıklıkla etkilenmez. Hipotiroidi, menstrüel düzensizlik ile ilgilidir ve tiroid hormon replasmanı, menstrüel siklusları düzene sokar. Otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimato tiroiditi, Graves hastalığı gibi vb), prematür overyan yetmezlikle birlikte olabilir (29).

2.4. Amenoresi Olan Hastaların Değerlendirilmesi

2.4.1. Hikâye ve fizik muayene

Amenore, hipotalamus veya hipofiz disfonksiyonu ile over, uterus ve vajinanın anatomik bozukluklarına bağlı olarak görülebilir. Primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer amenore, 16 yaşından önce adet görülmemesi, sekonder amenore ise üç menstruel siklustan sonra veya altı ay adet gördükten sonra adet görmemek olarak tanımlanır. Primer amenore sıklıkla genetik ve anatomik anormallikler sonucu görülür. Detaylı hikâye ve fizik muayene, sıklıkla hipogonadizm nedenini açığa kavuşturur. Sorular, doğum ve gelişim hikayesini içerir; puberte zamanı ve gelişimi, büyüme eğrisi, aile hikayesi, menarş zamanı, siklus düzeni, ilaç ve alkol kullanımı, ağırlık değişikliği, stres düzeyleri, diet ve spor programı, vb... Galaktore, başağrısı ve akne gelişimi, hirsutizm, virilizasyon gibi pituiter hormon disfonksiyon semptomları sorgulanmalıdır. Fizik muayene yaparak pubertal evre ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi belirlenir, pelvik muayenede kliteromegali ve yetersiz östrojenizasyon bulgularına (vajen epitelinde incelme ve kuruluk) bakılır. Kranial sinir anormallikleri ve görme alanı değişiklikleri belirlenir.

2.4.2. Laboratuar testleri

2.4.2.1. Hormonal test zamanı

Hormon testleri en uygun zaman olarak erken foliküler fazda (mens sonrası 1. ve 5. günleri arasında) yapılmalıdır. Eğer hastalar düzenli mens görmüyor fakat E2 seviyesi normal ise 5-7 gün progesteron (Provera® 5-10 mg, günde 2 kere) verilerek, çekilme kanaması indüklenir ve kan örnekleri mensin 5. ve 7. gününde alınır.

2.4.2.2. Gonadotropin ölçümleri

Gonadotropin (FSH ve LH) seviyeleri optimum olarak menstrüel kanamanın birinci ve beşinci günlerinde fikir verir. Hipotalamik veya hipofizer hastalığı olan hastalarda, düşük veya normal FSH-LH ve düşük E2 seviyeleri vardır. PCOS'lu hastalarda LH/FSH oranı sıklıkla artmıştır (2'den yüksek). Primer overyan yetmezlikte, FSH artışının ön planda olduğu gonadotropin yüksekliği vardır. Primer amenorede hem puberte gecikmesi hem de GnRH yetmezliği olur ve düşük FSH ve LH seviyeleri görülür (30), fakat GnRH stimulasyon testi genetik ve akkiz nedenleri veya hipotalamik ve hipofizer nedenleri ayırt etmekte yardımcı değildir. (31)

2.4.2.3. Seks steroidleri

E2, overyan fonksiyonu gösteren en önemli sex hormonudur. E2 seviyeleri pubertal evrelere göre ve menstrüel siklus sırasında değişebilir. Erken foliküler fazda yükselmiş FSH ve düşük E2 seviyeleri, overyan yetmezlik düşündürür. Progesteron, siklusun mid luteal fazında ölçülürse ovulasyon için yardımcı bir testtir. Progesteronun 20-24. günlerde yükselmesi ovulasyonun göstergesidir. Overyan rezervi belirlemek için erken foliküler fazda FSH, bazal E2, inhibin A, B seviyeleri bakılır. Klomifen sitrat ve gonadotropin analogları ile testler yapılır. Örneğin klomifen sitrat ile yapılan 'challenge testi' 1987'de tanımlandı (32). Klomifen 50 mg/gün dozunda, menstruasyonun 5-9. günlerinde verilir, öncesinde ve sonrasında FSH seviyelerine bakılır. Yüksek FSH seviyeleri azalmış overyan rezervi gösterir (32). Erken foliküler fazda artan FSH seviyeleri sıklıkla azalan overyan rezervi belirlemek için kullanılır. Son yapılan bir çalışmada, fertilite kliniğinde bulunan 3519 hastada 8 mUI/l'den yüksek FSH seviyeleri hamileliğin sürdürülmesindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (33).

2.5. Kök Hücre Transplantasyonu

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), ilk olarak tümörlerin yok edilmesini sağlayacak dozda KT ve RT alan hastalarda, bu dozdaki kemoterapinin kemik iliğindeki hematopoezden sorumlu kök hücreleri öldürdüğünün ve dışarıdan nakledilen kemik iliğinin defektif hematopoeze bağlı mortaliteyi azalttığının gösterilmesiyle başlamıştır (34). Uzun yıllar, hematopoetik kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmıştır, çünkü kemik iliğinin güvenilir engrafman sağlayacak bollukta kök hücre taşıdığı farklı tecrübelerle ispatlanmıştır. Son yıllarda hem dolaşan kanda (periferik kan) hem de göbek kordonu kanında kan yapıcı kök hücrelerin bulunduğunun gösterilmesiyle daha çok hematopoetik kök (öncül) hücre nakli deyimi kullanılmaya başlanmıştır. Bugün, otolog hematopoetik kök hücre tedavisinde periferik kan ana kaynak olarak kullanılmaktadır (35). Allojenik transplantasyon için periferik kanın kabulü daha yavaş olmuştur, ancak otolog transplantasyon da periferik kan kök hücrelerinin sağladığı mükemmel sonuçlar, allojenik çalışmaların da tetiğini çekmiştir. Çocukluk çağı HKHN endikasyonları onkolojik ve onkoloji dışı hastalıklar olmak üzere geniş bir hasta grubunu ilgilendirmektedir (36, 37).

A-Onkolojik Hastalıklar

1-Lösemiler: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Myeloid Lösemi (AML), Kronik Myeloid Lösemi (KML), Juvenil Kronil Myeloid Lösemi (JKML).

2-Lenfomalar: Hodgkin Hastalığı (HH)-Dirençli relaps, Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)-Dirençli relaps.

3- Solid Tümörler: Nöroblastoma, Yüksek riskli Ewing sarkomu, Yumuşak doku sarkomu, Germ Hücre Tümörleri: Relaps veya progresif hastalıkta, Beyin Tümörleri: Kemoresponsif Yüksek Gradeli Glial Tümör ve Medulloblastom.

B-Onkoloji dışı hastalıklar

1. Konjenital İmmun Yetmezlik Sendromları (Ağır Kombine İmmün Yetmezlik, T-hücre yetmezlikleri, Wiskott-Aldrich Sendromu, Lökosit Adhezyon Defekti)

2. Kronik Granulomatöz Hastalıklar, Chediak-Higashi Sendromu, Griscelli Hastalığı, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom.

3. Hematolojik Sorunlar

a.Hemoglobinopatiler: Beta Talasemi Majör, Orak Hücreli Anemi.

b.Blackfan-Diamond Sendromu, Fanconi Anemisi (FA)

c.Edinsel Ağır Aplastik Anemi (AA)

4- Depo Hastalıkları (Mukopolisakkaridozlar) 5-Lizozomal Hastalıklar

6-Osteopetrozis 7- Ailevi Hemofagositik Lenfohistiositoz

2.5.1. HKHN yöntemleri/hazırlama-uygulama

2.5.1.1. Donör kategorileri

Human lökosit antijen (HLA) identik kardeş donörle, genotip veya fenotip olarak identik kardeşler ifade edilir. Tam uyumlu akraba olmayan donörle ifade edilen, yüksek rezolüsyonlu HLA tiplemesinde 9/10 veya 10/10 HLA antijeni için uyumlu donör kastedilmektedir. Tam uyumlu olmayan akraba dışı donör (Mismatched Unrelated Donör-MMUD) ifadesinde bildirilen donörler ise yine de en az 6-8/10 HLA antijeni için genetik identizm saptanmış bireyleri kapsar (38).

2.5.1.2. Allojenik HKHN

Sağlıklı ve doku grubu uyumlu bir vericiden elde edilen hemopoetik hücreler uygun bir KT veya RT içeren hazırlık rejimi sonrası damar yoluyla nakledilir. ABO uygunsuzluğu HKHN'de sorun oluşturmaz. Kök hücreler, donörden genel anestezi altında 'crista iliaca superior'dan toplanabileceği gibi periferik kök hücre olarak da toplanabilir.

2.5.1.3. Otolog HKHN/PKHN

Hastanın kendi hemopoetik hücreleri toplanır; hücreler, hemen veya dondurulup uygun bir hazırlama rejimini takiben direk olarak ve/veya yabancı hücrelerden ayıklandıktan sonra hastaya damar yoluyla verilir. PKHN için hücreler, KT veya büyüme faktörleri verilerek hemaferez yöntemiyle toplanır.

2.5.1.4. Kordon kanı nakli

Doğumda göbek kordonundan elde edilen hemopoetik kök hücreleri kullanılır, primer olarak pediatrik grup için efektif bir kök hücre nakli modalitesi olarak ortaya çıkmış ve minimum $2x10^7$/kg hücre infüzyonunun gerekli olduğu tavsiye edilmiştir (39,40).

2.5.1.5. Haploidentik T-hücresi ayıklanmış kök hücre transplantasyonu

HKHN için haploidentik donörler, başka tip donör bulunamadığında ve farklı şekilde bir küratif yaklaşım söz konusu olmadığında uygulanır. Haploidentik greftler kilogram başına $5x10^6$'dan daha fazla hücre ile uygulanmalıdır. Bu amaçla araştırma protokolü ya da pilot çalışma vasfındaki uygulamalar özelleşmiş merkezlerde yürütülmelidir. Hangi yöntem uygulanırsa uygulansın hastada hemopoetik düzelme yaklaşık 15-30 gün sürecektir, bazen 90 güne kadar uzayabilir. Bu dönemde hastada önemli sorunlar yaşanabilir. Özellikle infeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hasta bu dönem boyunca özel steril ortamlarda

tutulur. Steril gıdalarla veya damardan beslenir. Bu aşamada ve daha sonrasında komplikasyonları önlemek için destek tedaviler ve gereğinde soruna yönelik tedaviler yapılmalıdır.

2.5.2. Hazırlık rejimlerinin gerekliliği

1- Malign hastalıklarda vücutta kalmış olabilecek tüm anormal ve defektif hücrelerin yok edilmesi

2- Donörün reddinin önlenmesi için alıcının immünitesinin baskılanması

3- Homingi ve repopülasyonu sağlayacak sitokinlerin salınımının sağlanması

4- AA gibi bazı otoimmün hastalıklarda hematopoetik rekonstitusyonu olumsuz olarak etkileyebilecek otoimmun reaktivitenin azaltılması için immunsupresyon.

Eskiden inanılan hazırlama rejimi ile yeni kemik iliğine yer açma düşüncesi ve gerekliliği artık geçerliliğini yitirmiştir. Donör hücrelerinin engraftman ve ekspansiyon için gerekli yeri kendilerinin yarattıklarını gösterir güvenilir kanıtlar bulunmaktadır (41). Sadece ağır immün yetmezlik sendromlarında, haploidentik nakiller için hazırlama rejimleri verilmeyebilir (42,43).

2.5.2.1. Total vücut ışınlaması (TBI)

TBI eksternal ışın kullanılarak yapılır. Sistemik KT'ye göre en önemli üstünlüğü, testis ve beyin gibi korunaklı, ulaşılamayan dokuların olmayışı, klonal direnç gelişiminin çok nadir olmasıdır. Kantitatif radyasyonun, dozimetrik ölçümler sayesinde güvenirliliği de yüksek orandadır. Günlük ışınlama dozu, fraksinasyon ve total doz, başarılı bir hazırlama rejimi için rol oynayan faktörlerdir. Günlük tek doz yerine fraksiyone TBI uygulaması, radyasyona bağlı interstisyel pnömoni, katarakt, büyüme ve gelişme geriliği sıklığını ve şiddetini azaltmıştır (44). Ayrıca fraksiyonlar arasındaki sürede hipoksiye uğrayan hücreler reoksijene olur ve radyasyona daha duyarlı hale gelirler, böylece maksimal sitoredüksiyon ve immünsupresyon yapılmış olur. Çok değişik görüşler olmasına rağmen en sık uygulanan yöntem 3 gün içinde toplam 6 fraksiyonda kümülatif olarak 1200 cGy uygulanmasıdır. Özel kurşun bloklar kullanılarak akciğer, böbrek gibi organların korunmasına çalışılmaktadır. Yan etkiler düşünülerek özellikle malign olmayan hastalıkların tedavisi için uygulanan ışınlama yöntemlerinde TBI'dan kaçınılmaya çalışılmaktadır. TBI genellikle kemoterapotik ajanlarla (sıklıkla siklofosfamid, etoposid ve melfalan) birlikte kullanılmaktadır. Bazı malign hastalıklarda CD20, CD45 gibi antijenlere yönelik monoklonal antikorlarla veya iyot 131 ile hedefli ışınlama uygulamaları gündeme gelebilir. En önemli yan etkileri bulantı, kusma, ishal, cilt irritasyonu, parotit, mukozit ve alopesidir. Geç yan etki olarak interstisyel pnömoni, katarakt, karaciğer, böbrek bozukluğu, diş zararı, merkezi sinir sistemi bozuklukları, hipofiz ve tiroid hormon salgısı bozuklukları, gonadal fonksiyon bozuklukları ve ikincil tümörler sayılabilir.

2.5.2.2. Kemoterapi

Çoğu protokollerde kemoterapotik ilaçlar, özellikle siklofosfamid (CY; 120-200 mg/kg, 2-4 gün) hazırlama rejimlerinde kullanılmaktadır. AA ve FAA'nde CY tek başına veya antitimosit globulin (ATG) ile beraber kullanılmıştır. CY, busulfan (Bu) ve ATG ile kombine edilebilir. Ancak Bu' nun oral olarak alınmasına ve buna bağlı olarak kişilere göre biyoyararlanımının farklılığı ve plazma konsantrasyonunun standardize edilememesi, etkinliğini şüpheli hale getirmektedir. Bu plazma düzeyinin 800-1000 ng/mL arasında tutulması ile nakil sonrası relaps insidansının azaltılabileceği gösterilmiştir (45,46). Son yıllarda intravenöz kullanımı da yaygınlaşmaya başlamıştır (47,48). Hazırlama rejimlerinde kullanılabilen diğer ilaçlardan biri de fludarabindir.

2.5.2.3. Biyolojik ajanlar

Alıcının immün sistemini baskılamak için T hücre antijenlerini veya adezyon moleküllerini hedef alan ATG gibi poliklonal antikor preparatları kullanılabilir. Direk kanser hücrelerini hedef alan radyoaktif olarak işaretlenmiş anti-CD 45 gibi spesifik moloklonal antikorlar da hazırlama rejimlerinde kullanılmaktadır (49). Ayrıca anti CD 33 monoklonal antikorlarıyla konjuge edilmiş ajanların da kullanımı gündemdedir.

2.5.3. Alınan kök hücrelerin nakil öncesi işlenmesi

Major kan grubu uygunsuzluğunda eritrosit deplesyonu yapılabilir. Greft versus host hastalığı (GVHH) riskini azaltmak için T hücre deplesyonu yapılması zahmetli ve pahalı bir yöntemdir. İki veya daha fazla uyumsuz olan durumlarda T hücre deplesyonu yapılması mutlaka gereklidir. İşlem sonunda 0,5-1x10^8/kg'den daha az sayıda alıcı kaynaklı T hücre kalmalıdır. İşlem sırasında CD34 hücre kaybının kaçınılmaz olması göz

önünde bulundurulmalıdır. Otolog nakillerde ürünün tümörlü hücrelerden arındırılması söz konusu olabilir. Ancak bu işlemin gerekliliği halen tartışmalıdır.

2.5.4. Dondurma işlemi

Kristal gelişimi veya dehidratasyon ile hücrelere zarar verilmemesine dikkat edilmesi gereklidir. En önemli aşamalar, olgun kan hücrelerinin ayrıştırılması, koruyucu olarak dimetilsülfoksit kullanılması, plazma protein konsantrelerinin ilavesi, kontrollü ve aşamalı dondurma ve ürünün -130ºC veya altında saklanmasıdır. Deneysel ve klinik araştırmalar, uygun şartlarda dondurulan ürünlerin 10 yıl canlı kalabildiklerini göstermektedir. Eritme işlemi +37ºC'de ve hızla yapılmalı, eritilen ürün hemen hastaya verilmelidir.

2.5.5. Kök hücreler yollarını nasıl bulur ?

Başarılı bir naklin ilk ve en önemli aşaması, kök hücrelerinin kendini yenileme ve diferansiyasyon yetenekleri sayesinde kemik iliğine migrasyonları ve repopülasyonlarıdır. Hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapotikler ve/veya tüm vücut ışınlaması, fizyolojik kemik iliği endotel bariyerini de hasara uğratır. Bu hasar "homing" için gerekli olan kemik iliği mikroçevresinin tamirinde kullanılacak olan stroma kaynaklı faktör (SDF-1), kök hücre faktörü (SCF), lenfosit ile ilgili antijen 1(LFA-1), çok geç antijen 4/5 (VLA 4/5), CD 44 gibi birçok kemokin, sitokin ve proteolitik enzim salgılanmasına ve metalloproteinaz aktivasyonuna sebep olur. "Homing" çok hızla gerçekleşir ve en fazla 1-2 gün sürer. Bu sürede dolaşıma verilen kök hücreler kan/kemik iliği endotel bariyerini geçerler ve proliferasyon için buraya yerleşirler. Engraftman için hücre bölünmesi gerekli iken "homing" için hücre çoğalmasına gerek yoktur.

2.5.6. Mikst kimerizm ve nonmyeloablatif protokoller

Kimerizm, incelenen örnekte alıcı kökenli olmayan lenfohematopoetik hücrelerin saptanmasıdır. Tam kimerizm transplantın stabilitesini ve altta yatan hastalığın ortadan kalktığını gösterir. Eğer verici-alıcı toleransı alıcının hücrelerinin %2.5-97.5'nun kalmasına olanak veriyorsa bu durumda stabil mikst kimerizmden söz edilir. Özellikle lösemili hastalarda mikst kimerizmin yüksek relaps riski taşıdığı gösterilmiştir (50). Genellikle ablatif pretransplant hazırlık rejimleri ile alıcının T hücreleri öldürülür ve posttransplant immunosupresyon ile vericinin T hücreleri baskılanır. İmmünolojik intolerans durumlarında (alloreaktif alıcı T lenfositlerinin sağkalması durumunda) graft reddi ve GVHH (donör T-hücrelerinin alloreaktivitesi sonucu) oluşur. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan Major histokompabilitiy complex (MHC) peptidleri ko-stimulatör sinyaller olmadan T hücreleri ile interaksiyona girerlerse klonal anerji denilen bir durum oluşur. Böylece T hücresi, sunulan antijene karşı anerjik kalır. Benzer şekilde alloimmünitenin aktif supresyonu supresor T hücreleri, doğal supresor hücreler tarafından da meydana gelebilir. Malign hastalıklarda mikst kimerizm genellikle pretransplant hazırlık rejiminin yetersizliğinin ve donör hücrelerinin T hücre deplesyonu yapılamamasının bir sonucudur (51). Nonmyeloablatif rejimler ile alıcının hücrelerinin bir kısmının kalması sağlanarak bu hücrelerin graftın antitümör etkisinin (adaptif immunoterapi) canlı tutulması hedeflenmektedir. Mikst kimerizmli hastalarda GVHH riski de azalmaktadır, ancak buna karşılık Greft versus lösemi (GVL) etkisinde azalma ve malign hastalıklarda relaps riski yükselmektedir (52,53). Ancak malign olmayan hastalıklarda mikst kimerizm, yeterli terapotik etkiyi sağlayabilmekte ve uygulanan hazırlık rejiminin toksisitesinin yarattığı morbidite ve mortaliteyi azaltabilmektedir. Özellikle sekonder aplastik anemili hastalarda, beta talasemili hastalarda ve bazı herediter hastalıklarda mikst kimerizme bağlı olarak GVHH'nin şiddetinin azalması sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir (52,54,55).

Talasemili ve orak hücreli anemili hastalarda mikst kimerizmin sağlıklı hemotopoez için yeterli olabildiği gösterilmiştir (56). Bu nedenle nonmyeloablatif rejimler, graft versus tümör etkisinin aranmadığı hemoglobinopatiler, genetik hastalıklar, immün yetersizlikler ve otoimmün hastalıklarda transplantasyona bağlı immünolojik ve toksik yan etkilerin azalmasını sağlamakta ve genel sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir.

2.5.7. Kök hücre transplantasyonunda destek tedaviler

1- Kan ve Kan Ürünleri 2- İnfeksiyon Profilaksisi/Tedavisi

3- Beslenme Desteği 4- GVHH Profilaksisi/Tedavisi

5- Psikososyal Destek

2.5.7.1. Kan ve kan ürünleri desteği

Sıklıkla kullanılan ürünler eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma (TDP), human albumin, IVIG ve büyüme faktörleridir. GVHH'ye karşı korpüsküler kan ürünleri 2500-3000 cGy ışınlanır, sitomegalovirus (CMV) profilaksisi için lökosit filtreleri kullanılır. İnfeksiyonlara karşı profilaktik intravenöz immünglobulin ve CMV hiperimmunglobulin kullanılabilir.

2.5.7.2. İnfeksiyon tedavisi ve profilaksisi

HKHN'nin en önemli sorunudur. Gerek altta yatan hastalığın tedavisi, gerekse HKHN işlemi, hastanın oldukça uzun sürebilecek (1 ay-2 yıl) bir kombine immün yetmezlik tablosuna girmesine neden olur. Deri-mukoza bariyerlerinin bozulması da sorunu arttırır. Profilakside steril ortam, steril gıdalar, günlük deri temizliği, ağız bakımı, barsak dekontaminasyonu, büyüme faktörleri, IVIG, P.Carini, Candida, herpessimplex virus, CMV vb. profilaksisi kullanılır. İnfeksiyonlar gelişirse uygun antibiyotikler, antiviral ve antifungal ajanlar kullanılmalıdır.

2.5.7.3. Beslenme

Özellikle çocuklarda önemli bir sorundur. Bulantı/kusma, oral mukozit, diare, iştah azalması, tükürük salınımında azalma, ateş, sepsise bağlı kalori ihtiyacının artması, akut ve kronik GVHH'ye bağlı malabsorbsiyon beslenmeyi bozar. Oral alım kısıtlanır veya tamamen kesilir. Total parenteral beslenme gerekebilir.

2.5.7.4. GVHH profilaksisi ve tedavisi

GVHH, Allo HKHN'lerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. %10-50 oranında görülür. Doku bankasından sağlanan akraba olmayan vericilerde bu oran %70'lere kadar çıkar. Verici T-hücreleri, monositler, sitokin yapımı (IL-1,TNF) etyopatogenezinde etkendir. Profilaksisinde ve tedavisinde kan ürünleri ışınlaması, metotreksat (MTX), kortikosteroidler, siklosporin-A (Cyc A), CY, ATG, T-hücre ayıklanması kullanılabilir.

2.5.7.5. Psikososyal destek

Hem hasta hem de ailesi için gereklidir. Özellikle hastanın izolasyon, sosyal kısıtlama, endişelenme, depresyon, aşırı önemsenme (VIP sendromu), eğitim ve meslek sorunları, ailenin uyumu, terk edilme, stres altında normal dışı yaklaşımlara yönelme, sosyal, kültürel, maddi çöküşler halledilmesi gereken sorunlardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2002-2009 yılları arasında talasemi dışı nedenlerle kök hücre nakli yapılmış hasta dosyaları taranarak gerçekleştirildi. Lokal etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak; 13 yaşın üzerinde pubertal dönemde olan ve nakilden sonra en az bir yıl geçmiş kız hasta olması şartları arandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 17 hasta saptandı. Dosya kayıtlarından hastaların yaşları, boy ve ağırlık ölçümleri, tanıları, nakil tarihleri, nakil sırasındaki yaşları, Tanner evrelemesi sonuçları, menarş zamanı ve adet düzenleri belirlenerek çalışma formuna kaydedildi. Adet düzensizliği olan ve/veya sekonder seks karakter gelişimi geri olan olguların FSH, LH ve E2 sonuçları ile pelvik US (Ultrasound) sonuçları kaydedildi. Hormon değerleri ve US sonuçları Tanner sınıflamasına göre evrelendirildi. (Tablo 3.1. ve 3.2.)

Tablo 3.1. Tanner Sınıflaması evrelerine göre olması gereken normal hormon değerleri (57).

Tanner Evresi	FSH Alt ve Üst Sınırı (mIU/mL)	LH Alt Ve Üst Sınırı (mIU/mL)	E2 Alt Ve Üst Sınırı (ng/dL)
Evre 1	1-4.2	0.02-0.18	0.5-2
Evre 2	1-10.8	0.02-4.7	1-2.4
Evre 3	1.5-12.8	0.1-12	0.7-6
Evre 4	1.5-11.7	0.4-11.7	2.1-8.5
Evre 5	1-9.2	0.4-11.7	3.4-17

Tablo 3.2. Tanner evrelerine göre US'de beklenen uterus ve over hacimleri (57).

Tanner Evresi	Uterus (ml)	Sağ Over (ml)	Sol Over (ml)
Evre 1	0,5-1,5	0,2-0,9	0,2-0,9
Evre 2	1.5-3	0.9-1.5	0.9-1.5
Evre 3	3-10	1.5-2.5	1.5-2.5
Evre 4	10-30	2.5-3	2.5-3
Evre 5	30-80	3-10	3-10

Sekonder seks karakterleri gelişmemiş, özellikle FSH olmak üzere gonadotropin değerleri yüksek, E_2 değerleri düşük, pelvik US'de over-uterus boyutları küçük olan ve hiç adet görmeyen hastalar primer gonadal yetmezlik olarak değerlendirildi. Daha önce en az 6 ay boyunca düzenli adet görüp, nakilden sonra amenoresi gelişen hastalar ise sekonder amenore olarak değerlendirildi. Hastaların HKHN öncesi RT ve/veya KT alma durumu, nakil sırasındaki hazırlık döneminde aldığı kemoteropotik ilaçlar, kök hücre kaynağı ve uyum derecesi, nakil sonrası GVHH gelişimi ve bundan dolayı immunsuprese tedavi alma durumları ve nakil sonrası gonodal yetmezlik nedeniyle hormon replasman tedavisi (HRT) alıp almadıkları ayrıntılı olarak kaydedildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya nakil yapılmış toplam 17 hasta dahil edilidi. Çalışma hastalarının yaş ortalaması 16,2±4,8 yıl, ortalama nakil yaşları ise 11.7±9.7 idi. Hastaların dördü FA, iki hasta AA, iki hasta AML, iki hasta KML ve iki hasta Kostman Sendromu (KS), geri kalan beşi ise ALL, Diamond-Blackfan Anemisi (DBA), Evans Sendromu, Mannosidoz, Amegakaryositik Trombositopeni tanıları ile nakil oldu. Bir FA hastasının ek olarak JKML tanısı da vardı (Tablo 4.1 ve 4.2.).

17 hastanın onunda gonodal yetmezlik saptanırken, yedi hasta gonodal fonksiyon açısından normal olarak değerlendirildi. Gonadal yetmezlik saptanan on hastanın beşi malign, beşi ise malign olmayan hastalıklar nedeniyle nakil olmuştu. Hastaların beşinde primer amenore, diğerlerinde ise sekonder amenore tespit edildi. Boy kısalığı olan iki hasta vardı ve bu hastalar ALL ve DBA tanısı almışlardı. ALL hastasının boy kısalığı, KT ve kraniyal RT'ye bağlandı. Diğer hastaların ise boyları ve ağırlıkları yaşlarına göre normaldi. Hastaların beşinde akraba dışı, diğer beşinde ise akraba tam uyumlu donörler kullanıldı. ALL tanısı alan hasta nakil öncesi dönemde RT ve KT alırken, iki AML hastası da nakil öncesinde sadece KT almıştı. Hastaların üçünde nakil sonrasında GVHH geliştiği ve bunun için immünsüpresif tedavi aldıkları saptandı. Gonadal yetmezlik saptanan on hastanın özellikleri sırasıyla aşağıdaki gibiydi;

1. hasta 20 yaşındaydı ve menarş yaşı 13'tü. İki yıl düzenli adet gördükten sonra hastaya AML tanısı ile kemoterapi verilmiş ve tedavi sırasında sekonder amenore gelişmişti. Hastaya 15 yaşında tam uyumlu kardeşinden nakil yapılmıştı. Nakil öncesi RT almayan hastanın, hazırlık rejiminde Bu, CY ve Cs A kullanılmıştı. Nakilden sonra bir yıl adet görmeyen hastanın FSH değeri 35mIU/mL, LH düzeyi 35 mIU/mL, E2 düzeyi 5 ng/dL, pelvik US'de uterus evre T4, overler evre T1 olarak bulundu. Hasta sekonder hipogonadizm kabul edildi ve oral kontraseptif (OKS) başlandı. Hastanın iki yıldır tedavi ile düzenli adet gördüğü belirlendi.

2. hasta 13 yaşındaydı ve AML tanısı ile dokuz yaşında tam uyumlu akraba dışı donörden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde Bu ve CY kullanılmıştı. Nakilden sonra GVHH gelişen hasta immunsupresif tedavi (steroid, takrolimus) aldı. Boy persentili 10-25, ağırlık persentili 10-25, puberte evrelemesi T_3P_3 idi. Hasta hiç adet görmemişti ve bakılan FSH değeri 117 mIU/mL, LH değeri 34 mIU/mL, E2 değeri 5 ng/dl olduğu için hasta primer overyan yetmezlik kabul edilerek OKS tedavisi başlandı. Hasta dokuz aydır adet görmekte ve halen OKS tedavisine devam edilmektedir.

3. hasta 19 yaşında, menarş yaşı 12 idi. Hastaya 13 yaşında KML tanısı konulmuştu ve KT verilmeden 14 yaşında tam uyumlu akraba dışı donör kullanılarak nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde Bu, Flu, Cs A, ATG ve MTX kullanıldı. Nakil yapılana kadar düzenli adet gören hastada nakil sırasında sekonder amenore gelişti. Pelvik US'si dış merkezde yapılan hastanın gonadlarının yaşı ile uyumlu olduğu rapor edildi. FSH değeri 8 mIU/mL, LH değeri 3 mIU/mL, E2 değeri 79 ng/dL saptanan hastaya OKS başlandı. Hasta bir yıldır adet görmekte, halen OKS tedavisine devam etmektedir.

4. hasta 20 yaşında ve menarş yaşı 13'tü. Nakil olana kadar düzenli adet gören hastaya Evans sendromu tanısı ile 15 yaşında tam uyumlu ablasından nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde Bu, CY ve ATG kullanılmıştı. Hastada nakil sırasında sekonder amenore gelişti ve FSH değeri 66 mIU/mL, LH değeri 34 mIU/mL, E2 değeri 6 ng/dL saptandı. OKS tedavisi başlanan hasta son iki yıldır düzenli adet görüyordu.

5. hasta 16 yaşındaydı ve ALL tanısı ile 10 yaşında tam uyumlu kardeşinden nakil yapılmıştı. Nakil öncesi hem RT hem de KT alan hastaya, hazırlık rejiminde Bu, Eto ve CY kullanılmıştı. Nakil sonrası hastada GVHH gelişmiş ve immunsupresif tedavi (Steroid ve Cs A) almıştı. Primer amenoresi olan hastanın bir sene önce dış merkezdeki bir endokrin polikliniğinde değerlendirildiği öğrenildi. Boy persentili < 3, ağırlık persentili < 3, puberte evrelemesi T_1P_2 olarak saptandı. Hastanın pelvik US'sinde uterus T3 idi ve overler bilateral görülemedi. FSH değeri 74 mIU/mL, LH değeri 19 mIU/mL ve E2 değeri 22 ng/dL saptandı. Hasta, overyan yetmezlik olarak kabul edildi. Hormon tedavisi ile ilgili bilgi alınamadı.

6. hasta 15 yaşında idi, KML tanısı ile 13 yaşında akraba dışı tam uyumlu donörden nakil yapılmıştı. Nakil öncesi RT veya KT almayan hastaya, hazırlık rejiminde Flu, Bu, ATG, Cs A ve MTX kullanılmıştı. Nakil sonrası hastada GVHH gelişmiş ve bu nedenle immunsupresif tedavi (Takrolimus, steroid, mikofenolat) almıştı. Boy persentili 50-75, ağırlık persentili >97, puberte evrelemesi T_4P_4 idi. Nakilden bir yıl sonra primer amenore tanısıyla araştırılan hastanın FSH değeri 78 mIU/mL, LH değeri 89 mIU/mL, E2 değeri 5 ng/dL idi ve pelvik US'de uterus evre T4, sağ over evre T5 ve sol over evre T5 olarak saptandı. OKS tedavisine bir yıldır devam ediliyor.

7. hasta 17 yaşındaydı ve DBA tanısı ile 14 yaşında tam uyumlu kardeşinden nakil yapılmıştı. Hastaya hazırlık rejiminde Bu, CY ve Cs A kullanılmıştı. Onüç yaşında primer amenore olarak değerlendirilen hastanın boy persentili < 3, ağırlık persentili 25-50 ve puberte evrelemesi T_2P_2 idi. FSH değeri 22 mIU/mL, LH değeri 18 mIU/mL, E2 değeri 10 ng/dL olarak saptanın hastanın, pelvik US'sinde uterus evre T4, sağ over evre T3, sol over ise evre T2 olarak saptanmıştı. Hastanın bir yıldır OKS tedavisi aldığı belirlendi.

8. hasta 15 yaşındaydı ve KS tanısı ile 13 yaşında tam uyumlu ablasından nakil yapılmıştı. Hastaya hazırlık rejiminde Bu, CY, ATG, Cs A ve MTX kullanılmıştı. Primer amenoresi olan hasta takiplerine dış merkezde devam etmişti. Ondört yaşında puberte evrelemesi T_1P_2 olan hastanın FSH değeri 83 mIU/mL, LH değeri 33 mIU/mL, E2 değeri 13 ng/dl idi ve hasta primer gonadal yetmezlik kabul edildi. Hastanın tedavisine dış merkezde devam edilmektedir.

9.hasta 13 yaşındaydı ve KS tanısı ile 11 yaşında akraba dışı tam uyumlu donörden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde Bu, CY, Cs A, MTX ve ATG kullanılmıştı. Oniki yaşında puberte gecikmesi ve gonadal yetmezlik açısından değerlendirilen hastanın boy persentili 3, ağırlık persentili 25-50, puberte evrelemesi T2P2 olarak saptandı. FSH değeri 53 mIU/mL, LH değeri 22 mIU/mL, E2 değeri 13 ng/dl olan hastanın pelvik US'sinde uterus evre T3, sağ over evre T2, sol over evre T1 olarak bulundu. Hasta, overyan yetmezlik olarak kabul edildi ve HRT başlanması planlandı.

10. hasta 13 yaşındaydı ve Mannosidoz tanısı ile 11 yaşında akraba dışı tam uyumlu donörden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde Bu, CY, Cs A, MTX ve ATG kullanılmıştı. Nakil öncesi 2 kere 2-3 ay arayla az miktarda düzensiz adet gören hasta, nakil sonrası hiç adet görmemişti. Hasta bir ay önce dış merkezde değerlendirildi, puberte evrelemesi T_2P_1 idi, bakılan FSH değeri 89 mIU/mL, LH değeri 25 mIU/mL, E2 değeri 20 ng/dl idi. Primer overyan yetmezlik kabul edilen hasta HRT başlanması planlanarak Endokrin Polikliniğimize çağrıldı.

Yedi hastada gonadal yetmezlik gelişmemişti ve bu hastaların son 1-3 yıldır düzenli adet gördükleri tespit edildi. Bu hastaların altısına malign olmayan hastalıklar nedeniyle kök hücre nakli yapılmıştı. İki hastaya AA, üç hastaya FAA ve bir hastaya da AMT tanısıyla nakil yapılmıştı. Hastaların en küçüğüne iki yaşında, en büyüğüne ise 18 yaşında nakil yapılmıştı. Beşinin boy-kilo persentilleri yaşları ile uygunken, FAA ve FAA+KJML tanılı iki hastanın boy kısalığı ve gelişme geriliği vardı; bu durum, FAA'ya bağlandı. Yalnızca FAA+KJML tanılı olgu nakil öncesinde KT aldı ve GVHH gelişti. Bu nedenle de hastaya immünsupresif tedavi verildi. Hastaların ikisine tam uyumlu kardeşten, ikisine tam uyumlu anneden, ikisine tam uyumlu akraba dışı donörden ve birisine de 9/10 uyumlu akraba dışı donörden kök hücre nakli yapılmıştı.

Gonadal yetmezlik saptanmayan yedi hastanın özellikleri aşağıdaki gibidir;

1. hasta 16 yaşındaydı ve sekonder AA tanısı ile yedi yaşında 6/6 tam uyumlu annesinden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde CY ve ATG kullanılan ve menarş yaşı 13 olan hasta son 3 yıldır da düzenli adet görüyordu. Boy persentili 10-25, ağırlık persentili ise 75 idi.

2. hasta 16 yaşındaydı ve hastanın menarş yaşı 13'tü. Sekonder AA tanısı ile 14 yaşında akraba dışı 10/10 tam uyumlu donör nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde CY, ATG, Cs A ve MTX kullanılmıştı. Nakille birlikte sekiz ay kadar düzensiz adet gören hastanın son bir yıldır düzenli adet gördüğü tespit edildi.

3. hasta 19 yaşındaydı ve menarş yaşı 13'tü. Düzensiz adet görürken, FA tanısı ile 13 yaşında 10/10 tam uyumlu kardeşinden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde Flu, CY, ATG kullanılmıştı. Nakil sonrası bir yıl adet görmeyen hasta, sonrasında iki yıl düzensiz adet görmüştü. Üç yıl önce pelvik US'sinde uterus evre T5, sağ over evre T4 ve sol over evre T4 olarak saptanmıştı. FSH değeri 3 mIU/mL, LH değeri 4 mIU/mL, E2 değeri 160 ng/dL olan hasta son 2 yıldır ise düzenli adet görüyordu. Hastada boy kısalığı ve gelişme geriliği vardı ve bu durum FAA hastalığına bağlandı.

4. hasta 17 yaşındaydı ve FA tanısı ile 11 yaşında akraba dışı 6/6 tam uyumlu donörden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde CY, Flu, ATG, Cs A kullanılan hastanın, menarş yaşı 13'tü. İlk yıl adetleri düzensiz olan hasta, son üç yıldır düzenli adet görüyordu. Boy persentili 3-10, ağırlık persentili 10-25 idi.

5. hasta 12 yaşındaydı ve FA tanısı ile 9 yaşında 10/10 tam uyumlu annesinden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde CY, FLU, ATG, Cs A kullanılan hastanın, menarş yaşı 10'du ve son iki yıldır düzenli adet görüyordu. Boy persentili 25, ağırlık persentili 10-25 idi.

6. hasta 21 yaşındaydı ve menarş yaşı 13'tü. Dört yıl düzenli adet gören hastaya FA+KJML tanısı ile 18 yaşında 9/10 uyumlu akraba dışı donörden nakil yapılmıştı. Nakil öncesi KT alan hastanın, hazırlık rejiminde Flu, CY, ATG, MTX ve Cs A kullanılmıştı. Nakil sonrası GVHH gelişen hastaya, immunsupresif tedavi (Steroid, takrolimus) verilmişti. Nakille birlikte sekonder amenore gelişen hastanın bir yıl adeti olmadı. O dönemde bakılan FSH düzeyi 13 mIU/mL, LH düzeyi 10 mIU/mL, E2 düzeyi 74 ng/dL bulundu. Hasta, HRT almadan son 2 yıldır düzenli adet görüyordu. Boy kısalığı ve gelişme geriliği saptanan hastanın bu durumu FAA'ya bağlandı.

7. hasta 15 yaşındaydı ve AMT tanısı ile iki yaşında 6/6 tam uyumlu kardeşinden nakil yapılmıştı. Hazırlık rejiminde CY ve ATG kullanılmıştı. Menarş yaşı 12 olan hasta, son üç yıldır düzenli adet görüyordu. Boy persentili 50-75, ağırlık persentili 25-50 idi.

Nakil sonrası gonadal yetmezlik gelişen hastaların özellikleri Tablo 4.1'de, gonadal yetmezlik gelişmeyen hastaların özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

No	Adı Soyadı	Yaş	Tanı	KİT Tarihi	Nakil Yaşı	Fizik Muayene	USG Bulguları	Adet Hikayesi	FSH	LH	E2	KİT öncesi RT	KİT öncesi KT	Hazırlık Rejimi	Kök Hücre Kay.	HRT Kullanımı	GVHH
1	E. U.	20	AML	2006	15	Boy %50 Kilo %75 T5P5	Uterus T4 Sağ over T1 Sol over T1	OKS kullanırken adet görüyor	35	35	5	Yok	Var	Bu+CY+Cs A	TUA	Var	Yok
2	H. K.	13	AML	2007	9	Boy %10-25 Kilo %10-25 T3P3	Yok	OKS kullanırken adet görüyor	117	34	5	Yok	Var	Bu+CY	TUAD	Var	Var
3	S. G.	19	KML	2006	14	Boy %50 Kilo %50 T5P5	Dış merkezde normal	OKS kullanırken adet görüyor	8	3	79	Yok	Yok	Bu+FLU+Cs A+ATG+MTX	TUAD	Var	Yok
4	K. Ş.	20	ES	2006	15	Boy %50 Kilo %75-90 T5P5	Yok	OKS kullanırken adet görüyor	66	34	6	Yok	Yok	Bu+CY+ATG	TUA	Var	Yok
5	S. K.	16	ALL	2005	10	Boy <%3 Kilo <%3 T1P2	Bilateral overler yok Uterus T3	Hiç görmedi	74	19	22	Var	Var	Bu+Eto+CY	TUA	Yok	Var
6	D. A.	15	KML	2009	13	Boy %50-75 Kilo >97 T4P4	Uterus T4 Sağ over T5 Sol over T5	Hiç görmedi	78	89	5	Yok	Yok	FLU+Bu+ATG+Cs A+MTX	TUAD	Var	Var
7	T. P.	17	DBA	2007	14	Boy<%3 Kilo %25-50 T2P2	Uterus T4 Sağ over T3 Sol over T2	Hiç görmedi	22	18	10	Yok	Yok	Bu+CY+Cs A	TUA	Var	Yok
8	G. Ö.	15	KS	2009	13	Boy %50-75 Kilo %25-50 T1P2	Dış merkezde normal	Hiç görmedi	83	33	13	Yok	Yok	Bu+CY+ATG+Cs A+MTX	TUA	Yok	Yok
9	N. Ö.	13	KS	2009	11	Boy %3-10 Kilo %25-50 T2P2	Uterus T3 Sağ over T2 Sol over T1	Hiç görmedi	53	22	13	Yok	Yok	Bu+CY+Cs A+ATG+MTX	TUAD	Yok	Yok
10	H. L.	13	Man	2009	11	Boy %3-10 Kilo %25-50 T2P1	Yok	Nakil önc. düzensiz, sonr. yok	89	25	20	Yok	Yok	Bu+CY+Cs A+ATG+MTX	TUAD	Yok	Yok

Tablo 4.1. Gonadal yetmezlik gelişen hastaların özellikleri.

No	Adı Soyadı	Yaş	Tanı	KİT Tarihi	Nakil Yaşı	Fizik Muayene	USG Bulguları	Adet Hikayesi	FSH	LH	E2	KİT Öncesi RT	KİT Öncesi KT	Hazırlık Rejimi	Kök Hücre Kaynağı	HRT Kullanımı	GVHH
1	N.T.	16	AA	2002	7	Boy %10-25 Kilo %75 T5P5	Yok	Son 3 yıldır düzenli	-	-	-	Yok	Yok	CY+ATG	TUA	Yok	Yok
2	B.B.	16	AA	2009	14	Boy %75-90 Kilo %50 T4P4	Yok	Son 1 yıldır düzenli	-	-	-	Yok	Yok	CY+ATG+Cs A+MTX	TUAD	Yok	Yok
3	R.İ.	19	FAA	2005	13	Boy <%3 Kilo <%3 T5P5	Uterus T5 Sağ over T4 Sol over T4	Son 2 yıldır düzenli	3	4	160	Yok	Yok	FLU+CY+ATG	TUA	Yok	Yok
4	E.T.	17	FAA	2005	11	Boy %3-10 Kilo %10-25 T5P5	Yok	Son 3 yıldır düzenli	-	-	-	Yok	Yok	CY+FLU+ATG+Cs A	TUAD	Yok	Yok
5	S.A.	12	FAA	2008	9	Boy %25 Kilo %10-25 T3P3	Yok	Son 2 yıldır düzenli	-	-	-	Yok	Yok	FLU+CY+ATG+Cs A	TUA	Yok	Yok
6	H.S.	21	FAA+KJML	2008	18	Boy <%3 Kilo <%3 T5P5	Yok	Son 2 yıldır düzenli	13	10	74	Yok	Var	FLU+CY+ATG+MTX+Cs A	9/10 AD	Yok	Var
7	S.K.	15	AMT	1998	2	Boy %50-75 Kilo %25-50 T4P4	Yok	Son 2 yıldır düzenli	-	-	-	Yok	Yok	CY+ATG	TUA	Yok	Yok

Tablo 4.2. Gonadal yetmezlik gelişmeyen hastaların özellikleri.

5. TARTIŞMA

Günümüzde HKHN, birçok hastalığın tedavisinde giderek artan sıklıkta yapılmaktadır. Kök hücre nakli son yirmi yılda, özellikle hematolojik maligniteler ve kronik hemolitik hastalıklar için çok önemli bir tedavi seçeneğidir. KT ve RT, malign hastalığın tedavisi için ve nakil öncesi hazırlık rejiminde konak immün sisteminin baskılanması için kullanılmaktadır (58). Transplantasyon yapılmış olgularda, gerek primer hastalığın tedavisi için, gerekse hazırlık rejimi için kullanılan KT ve RT'ye bağlı komplikasyonlara sık rastlanmaktadır (59). Nakil sonrası destekleyici tedavilerin gelişmesiyle sağ kalım süresi uzamış, bununla birlikte komplikasyonların görülme sıklığı ve bunların önemi de artmıştır. Komplikasyonların en sık görülenlerinden biri endokrin sistemle ilgili olanlardır. Endokrin komplikasyonlardan da en sık hipotiroidi, puberte gecikmesi, gonad yetersizliği ve büyüme gelişme geriliği ortaya çıkar (60,61). Bundan dolayı transplantasyon yapılmış olguların transplantasyon sonrasında endokrinolojik komplikasyonlar açısından düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir.

Çocuklarda nakil sonrasında gonadal harabiyet gelişebilir, bunun derecesi; çocuğun yaşına, RT ve KT sırasında overde bulunan oosit sayısına, nakil öncesi dönemde uygulanan KT'nin ve RT'nin dozuna ve uygulama yerine göre değişir (62). Alkilleyici ajanların gonadlar üzerine etkileri daha fazladır. Overlerdeki sitotoksik harabiyet sonucunda overyan disfonksiyon gelişir, bu da prematür overyan yetmezlik (POY), primer, sekonder amenore, östradiol sentez bozukluğu ve infertilite şeklinde ortaya çıkabilir (14). Postpubertal hastalarda gonadal fonksiyon, FSH ve LH ile kontrol edilir. Bu hormonların yükselmesi, gonad harabiyetini gösterir. KT, testislerin germinal epiteline, overlere göre çok daha fazla toksik kabul edilmektedir (63). Gonadal yetmezliğin en sık nedenleri arasında TBI, CY ve Bu bulunmaktadır. Çocukluk çağında, malignite tedavisi veya nakil öncesi hazırlık rejimi için KT ve/veya RT alan ve sonrasında normal overyan aktivite görülen kız hastalar, gelecekte erken menapoz riski altındadır (64). TBI tedavisinin, büyüme gelişme ve final boy üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Bunun sebepleri arasında hipotiroidizm, büyüme hormonu yetmezliği ve epifizdeki büyüme kıkırdağının hasarı sayılabilir (59). Kraniyal RT, prematür puberte ya da hipogonadotropik hipogonadizm yapabilir (63). Yapılan bir çalışmada, hipotalamo-hipofizyer-gonadal aks içinde RT ve KT'den en fazla etkilen organın gonadlar olduğu, hipotalamus veya hipofiz disfonksiyonun çok daha nadir görüldüğü ve genellikle kraniyal RT ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (60).

Hastalarda kök hücre naklinin uygulanma yaşı gonadal yetmezlik gelişiminde önemli bir belirleyici faktördür. Nakil ne kadar erken yaşta yapılırsa, over fonksiyonlarının korunma ihtimali de o kadar artar (65). Bir çalışmada, nakil yapılan hastanın yaşının 25 ve altında olmasının overyan düzelme oranını arttırdığını gösteren veriler bulunmuştur (66). Çok merkezli yapılan bir çalışmada, 13 yaşından önce KT ve/veya RT alan kızlarda POY riskinin artmadığı, buna karşılık 13-19 yaşları arasında KT ve/veya RT alan kız hastalarda riskin iki kat arttığı bulunmuştur. Bunun nedeni, prepubertal dönemde overlerde daha fazla foliküllerin olmasıdır (67). Yapılan diğer bir çalışmada, on yaşın altında KT alan kızlarda %50 oranında, on yaşın üzerinde KT alan kızlarda ise %100 oranında overyan yetmezlik ortaya çıkmıştır (66). Coutu-Silva ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmaya HKHN yapılmış 34 kız hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama nakil yapılma yaşı 7.2'dir. Nakil yapıldığında hastaların 31'i prepubertal dönemdeyken üçünde puberte başlamıştır. Hastaların 12'sinde (%20) spontan menarş görülmüştür, bu 12 hastanın yedisinde normal overyan fonksiyonlar varken, beşinde düzenli mentruasyonla birlikte yüksek serum FSH-LH düzeyleri ile birlikte olan parsiyel overyan yetmezlik tespit edilmiştir. Geriye kalan 22 hastada (%64) tam overyan yetmezlik görülmüş, bu hastaların 18'ine HRT verilmiş, dört hasta yaşı küçük olduğundan verilmemiştir. Hastaların nakil yaşlarıyla serum FSH düzeyleri arasında ve serum FSH ile LH düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Nakil yapılan kız hastaların nakil yaşları büyüdükçe FSH düzeyi de artmaktadır.

Bakker ve arkadaşlarının (59) yaptığı bir çalışmada, lösemi nedeniyle HKHN yapılmış 19 kız hasta, gonadal yetmezlik açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. On hastaya prepubertal dönemde, dokuz hastaya pubertal dönemde nakil yapılmıştır. Prepubertal dönemde nakil yapılan hastaların altısında spontan olarak normal pubertal gelişim ve menarş (ortalama menarş yaşı 12.7) görülmüş, kalan dördünde pubertal gecikme ve amenore tespit edilmiş ve HRT'ye ihtiyaç duyulmuştur. Gonadal yetmezlik tanısıyla takip edilen dört hastadan birinde gonad fonksiyonlarının düzeldiği ve gebelik görüldüğü, fakat spontan abortusla sonuçlandığı bildirilmiştir. Pubertal dönemde nakil yapılan dokuz hastanın ise hepsinde gonadal yetmezlik gelişmiş ve hastalar HRT'ye ihtiyaç duymuştur. Gonadal fonksiyonlar, prepubertal dönemde nakil yapılan kız hastalarda, pubertal dönemde veya sonrasında nakil yapılan hastalara göre daha az etkilenmiştir. Bunun nedeni, prepubertal dönemdeki overlerin KT ve RT'ye daha dirençli olmasıdır. Bizim hastalarımızdan, gonadal yetmezlik gelişmeyen grupta olanlardan üçünde adet düzensizliği veya amenore görülmüş, bu dönemde serum gonadotropinlerine bakılmamış, daha sonra spontan olarak menarş görülmüştür.

M. Matsumoto ve arkadaşlarının (69), menarş öncesinde HKHN yapılmış 18 kız hasta ile yaptığı bir çalışmada menarş zamanı ve serum FSH düzeyleri incelenmiştir. Hastaların 12'sinde nakilden sonra menarş olmuş, ortalama menarş yaşı 12.8 olarak hesaplanmış, kalan altı hastada menarş olmamış ve bu hastalarda serum FSH düzeylerinin menapozal düzeylere ulaştığı tespit edilmiştir. Ortalama nakil yaşı, menarş görülen grupta 7.2 iken menarş görmeyen grupta 11.1 bulunmuştur. HKHN'nin daha erken yaşta yapıldığı kızlarda menarş görülme sıklığı daha yüksektir ve bu, gonadal fonksiyonların korunduğunu göstermektedir. Sarafoglou ve arkadaşları (70) tarafından yapılan bir çalışmada, akut lösemi tanısıyla prepubertal dönemde HKHN yapılan 16 kız hastada gonadal fonksiyonlar incelenmiş, hastaların ortalama nakil yaşı 7.1 olarak hesaplanmıştır. Hastaların dokuzunda spontan puberte ve ortalama 13 yaşında menarş görülmüştür. Bu dokuz hastanın altısında serum FSH ve LH seviyeleri yüksek bulunmuş ama dört ila yedi yıl arasında normal düzeylere gerilemiş, kalan yedi hastada, klinik ve biyokimyasal olarak overyan yetmezlik kanıtlandığı için HRT'ye ihtiyaç duyulmuştur. Over yetmezliği olan kız hastaların ortalama nakil yaşı 8.6 iken spontan puberte ve menarş görülen, gonadal fonksiyonları normal kabul edilen hastaların ortalama nakil yaşı 6.1 olarak tespit edilmiştir. Rodriguez ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yaşları 13 ile 20 arasında değişen, prepubertal dönemde nakil yapılan ve nakil üzerinden iki ila dokuz yıl geçen 19 postpubertal hasta çalışmaya alınmıştır. Ondokuz hastanın 12'sinde primer gonadal yetmezlik tespit edilmiş ve hastaların nakil yapıldığı sırada prebubertal dönemde olmasının, KT'nin veya RT'nin indüklediği gonadal hasara karşı koruyucu rol oynamadığı sonucu çıkartılmıştır. Bizim hastalarımızda, gonadal yetmezlik gelişenlerin ortalama nakil yaşı 12.5 iken gonadal yetmezlik gelişmeyenlerin ortalama nakil yaşı 10.5 bulundu.

Birçok çalışmada, hazırlık rejiminde kullanılan kemoteropatik ajanlar, overyan yetmezlik açısından suçlanmıştır. Özellikle busulfanın ve siklofosfamidin overyan yetmezliğe neden olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (72). Bu sonuç, hem puberte öncesi hem de puberte sonrası dönemde tedavi alan hastalarda gözlenir. Yapılan bir çalışmada, hazırlık rejiminde busulfan ve siklofosfamid kombinasyonu kullanılan hastalarda, FSH ve LH düzeylerinin menapozal seviyelerde olduğu, klinik olarak puberte gecikmesi ve amenore görüldüğü tespit edilmiş ve HRT gereksinimi olmuştur (73).

Bir çalışmada, yaşları 11 ile 21 arasında değişen 21 malign tümörü olan kız hastada pubertal gelişim ve overyan fonksiyonlar araştırılmıştır. 12 hastada klinik ve hormonal olarak kanıtlanmış overyan yetmezlik tespit edilmiş, geriye kalan dokuz hastada normal gonad fonksiyonları ve yaşa uygun pubertal gelişim gözlenmiştir. Normal pubertal gelişim gösteren dokuz kız hastanın sekizinde normal gonadotropin seviyeleri görülürken bir hastada yüksek gonadotropin seviyeleri görülmüştür. Busulfan alan on hastanın hepsinde ciddi ve kalıcı overyan yetmezlik gelişmiştir. Bu nedenle, nakil öncesi hazırlık rejiminde busulfan kullanılması, bu hastalardaki overyan yetmezliğin en önemli nedenlerinden birisi olarak kabul edilmektedir (74). Bizim çalışmamızda, hazırlık rejiminde busulfan kullanılan hastaların hepsinde gonadal yetmezlik gelişirken, busulfan kullanılmayan hastaların hiçbirinde gonadal yetmezlik gelişmemiştir. Busulfan, gonad yetersizliği gelişen grupta kullanılıp gonadal fonksiyonları normal kabul edilen grupta hiç kullanılmadığı için literatür bilgisine paralel olarak overyan yetmezliği arttırdığı düşünüldü. Siklofosfamid, hasta sayımız az olmakla beraber, adet gören ve görmeyen olgularda ortak ilaç olduğu için overyan yetmezlik açısından etkin bir şekilde yorumlanamamıştır.

Hastaya RT uygulanma yaşı, overyan yetmezlik gelişimi için belirleyici bir faktördür (73). Yapılan bir çalışmada, TBI verilen prepubertal kız çocuklarının %50'sinde overyan yetmezlik görülmüş, çalışmaya katılan hastaların üçte ikisinde serum gonadotropin seviyeleri yüksek bulunmuştur. TBI ile tedavi edildiklerinde on yaşından büyük olan kız hastaların hepsinde overyan yetmezlik görülmüştür, bu hastaların

normal seksüel gelişimi ve adet görebilmesi için hormon desteği gerekmiştir (73). Başka bir çalışmada, puberteden sonra HKHN yapılmış ve nakil öncesi dönemde TBI almış kız hastaların tamamında overyan yetmezlik görülmüştür (75). Bizim hastalarımızdan, 10 yaşında iken nakil yapılan ve nakil öncesinde fraksiyone RT alan 16 yaşındaki ALL hastasında primer amenore gelişmişti. Hastanın şu andaki boyu 3. persentilin altındaydı. Bu, lösemi tedavisi için kullanılan KT ve kraniyal RT'nin neden olduğu hipofiz yetmezliğine bağlandı. Thomas ve arkadaşlarının (76) yaptığı bir çalışmada, HKHN öncesi TBI tedavisi alan 49 hasta, RT'nin fraksiyone veya tek doz olmasına göre gonadal fonksiyon bozukluğu açısından incelenmiştir. Bu çalışmada, RT'nin bölünmüş dozlarda verilmesinin gonadlara daha az zarar verdiği gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada, kız hastalara nakil öncesinde verilen RT'nin bölünmüş dozlarda uygulanmasının, tek doz RT tedavisine göre overlere toksik etkisinin beş kat daha az olduğu tespit edilmiştir (65).

De Boers ve arkadaşlarının (77) yapmış olduğu bir çalışmada, kök hücre nakli yapılan iki grup hasta değerlendirilmiştir. Birinci grupta, lösemi tanısı ile takip edilen altı kız hastaya KT ve TBI tedavilerinin ardından nakil yapılmış, ikinci grupta bulunan aplastik anemi tanısıyla izlenen beş kız hastaya ise hazırlık rejimi sonrasında nakil yapılmıştır. Lösemi tanılı hastaların tümünde nakilden sonra serum gonadotropin seviyeleri yükselmiştir. Aplastik anemili beş hastanın ikisinde yüksek gonadotropin seviyeleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada, primer hastalıkları olan lösemi tedavisi için KT ve RT alan kızların nakilden sonra gonadal fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilendiği tespit edilmiştir. Aplastik anemili hastalar, primer hastalıkları için RT veya KT almadıkları için, nakilden sonra gonadal fonksiyonlar açısından daha az oranda etkilenmişlerdir. Bizim çalışmamıza dahil olan 17 hastanın altısı aplastik anemi tanılı idi ve hiçbirisinde gonadal yetmezlik gelişmedi.

Puberte öncesinde nakil yapılan ve nakil öncesinde RT ve/veya KT verilen hastaların çoğunda, puberteyi indüklemek için sex hormon replesman tedavisi gerekmektedir. Nakil sonrası hipergonadotropik hipogonadizm gelişen ve spontan pubertesi başlamayan kız hastalarda östrojen tedavisi, meme ve endometriyum gelişimini sağlamak için 12-13 yaşlarında düşük dozlarda başlanmalıdır (64). Östrojen dozu giderek artırılıp bir iki yıl sonra siklik östrojen-progesteron tedavisine geçilmelidir. HKHN sonrasında gonadal disfonksiyon ve erken menapoz riski nedeniyle hastalara düzenli takip önerilmelidir (62,65). Bizim çalışmamızda, gonadal yetmezlik gelişen on hastanın altısı HRT almakta iken, dört hasta ise dış merkezde takip ediliyordu.

Afify ve arkadaşlarının (78) yaptığı ve sekiz AML tanılı kız hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların dördünde spontan puberte görülmüş, kalan dört hastada pubertede gecikme saptanmıştır. Hastaların hepsinde hazırlık rejiminde Bu kullanıldığı, bütün hastalarda nakil sonrasında yüksek serum gonadotropin seviyelerinin olduğu saptanmıştır. Hastaların nakil sonrası takiplerinde, beşinde puberte gecikmesi, amenore ve gonadotropin yüksekliğiyle birlikte olan gonadal yetmezlik tespit edilmiştir. Hastalarda, gerek AML hastalığına bağlı KT aldıkları için, gerekse nakil öncesi dönemde Bu kullanıldığı için yüksek oranda hipergonadotropik hipogonadizm geliştiği sonucuna varılmıştır. Başka bir çalışmada, Bu içermeyen hazırlık rejimleri uygulanan hastalarda nakil sonrasında normal serum gonadotropin seviyelerinin görüldüğü bildirilmiştir (79). Bizim hastalarımızdan ikisi AML tanısı olan hastalardı, ikisi de Bu tedavisi almış ve nakil sonrasında serum gonadotropin seviyeleri yüksek bulunmuştu ve klinik olarak gonadal yetmezlik tespit edilmişti.

Hows ve arkadaşlarının (80) yaptığı çok merkezli bir çalışmada HKHN yapılmış 463 kız ve erkek hasta, gönüllü unrelated donörden (URD) ve HLA uyumlu donörden (HLA matched sibling donor-MSD) nakil yapılmış olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonunda, iki grup arasında gonadal disfonksiyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdaki hastaların hepsine HLA tam uyumlu donörden nakil uygulanmıştı, gonadal yetmezlik gelişen on hastanın beşine akrabadan, beşine akraba dışı donörden nakil yapılmıştı. Gonadal fonksiyonları normal olan yedi hastanın dördüne akrabadan, kalan üçüne ise akraba dışı donörden nakil yapılmıştı. Hasta sayısı yeterli olmadığı için istatiksel bir karşılaştırma yapılamamakla birlikte gonadal fonksiyonlar açısından fark görülemedi.

ALL ve AML gibi hematolojik malignite tanısıyla takip edilen hastalarda, primer hastalığın tedavisi için uygulanan KT ve RT nedeniyle geç dönemde gelişen endokrin komplikasyonların görülme riski yüksektir (81). Hastalara, nakil öncesinde malignite için uygulanan KT ve RT'nin, gonadal toksisite üzerine kümülatif etkisi göz önüne alınmalıdır (58). Nakil yapılan ve sonrasında gonadal yetmezlik gelişen hematolojik maligniteli hastalarda; gonadal etkilenmenin, primer hastalığın tedavisi için verilen RT ve/veya KT'ye mi, nakil öncesi hazırlık rejimlerine mi bağlı olduğu, veya gonadal fonksiyon bozukluğunun, ikisinden de etkilenip

etkilenmediği tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuyla ilgili yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (58,82). Bizim hastalarımızdan altısı lösemi tanısıyla takip edilen hastalardı. Bunlardan ikisi AML, üçü KML ve biri ALL idi. AML ve ALL hastaları, primer hastalıklarına bağlı KT almışlardı ve hepsinde gonadal yetmezlik gelişti. KML hastaları KT almamışlardı, ikisinde gonadal yetmezlik gelişirken birinde gelişmedi.

Tauchmanova ve arkadaşlarının (82) üreme çağındaki erişkin kadınlarda yaptığı bir çalışmada, lösemi ve lenfoma tanısı almış 45 hasta, HKHN yapıldıktan sonra overyan morfoloji ve fonksiyonlar açısından, nakilin allojenik veya otolog olmasına göre değerlendirilmiş ve sağlıklı premenapozal kadınlarla karşılaştırılmışlardır. Bu çalışma ile allojenik nakil yapılan hastalarda, otolog nakil yapılanlara göre overyan yetmezliğin daha sık ve daha şiddetli olduğu, bunun da GVHH gelişmesine ve immünsüpresif tedavi kullanılmasına bağlandığı bildirilmiştir. Literatüre bakıldığında, bu konuda çocuklarda yapılmış bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda ise, hastaların hepsinde allojenik HKHN yapılmıştır.

Gonadal yetmezlik gelişme riski yüksek olduğu için nakil yapılan hastalardan, özellikle malign hastalıklar nedeniyle nakil yapılanlardan, nakil öncesi dönemde ovum saklanması ile ileride fertilizasyon sağlanabilir.

6. SONUÇLAR

1. Talasemi dışındaki hastalıklar nedeniyle nakil yapılmış olan 17 kız hastanın onunda, klinik ve laboratuar olarak gonadal yetmezliğin geliştiği tespit edildi.

2. Gonadal yetmezlik gelişenlerin ortalama nakil yaşı 12.5 iken gonadal yetmezlik gelişmeyenlerin ortalama nakil yaşı 10.5 bulundu.

3. Hazırlık rejiminde busulfan kullanılan hastaların hepsinde gonadal yetmezlik gelişirken, busulfan kullanılmayan hastalarda gonadal yetmezlik gelişmemiştir. AML tanısı olan iki hastada hazırlık rejiminde Bu tedavisi almış ve nakil sonrasında gonadal yetmezlik tespit edilmişti.

4. Nakil öncesi dönemde RT verilmiş tek hastamız ALL tanısı ile takip ediliyordu ve hastada gonadal yetmezlikle boy kısalığı gelişmişti.

5. Aplastik anemi için nakil yapılan altı hastamızda gonadal yetmezlik gelişmedi.

6. Gonadal yetmezlik gelişen on hastanın altısı HRT almakta iken, dört hasta ise dış merkezde takip ediliyordu.

7. Hastaların hepsi HLA tam uyumlu ve allojenik idi, gonadal yetmezlik gelişen on hastanın beşine akrabadan, beşine akraba dışı donörden nakil yapılmıştı. Gonadal fonksiyonları normal olan yedi hastanın dördüne akrabadan, kalan üçüne ise akraba dışı donörden nakil yapılmıştı.

8. Hastalardan altısına lösemi nedeniyle nakil yapılmıştı. Nakilden önce KT alan hastaların hepsinde ve KT almayan üç hastanın ikisinde gonadal yetmezlik gelişti.

7. KAYNAKLAR

1. Grossi M. Management and long-term complications of pediatrics cancer. Ped Clin North Am 1998; 45: 1637-49.

2. PescovitZ OH, Eugster EA. Pediatric Endocrinology: Mechanism, Manifestations, and Manangment. In: Bourguignon JP. Control of the onset of puberty. Philadephia USA: Lippincott Williams and Wilkins 2004; 285-98.

3. Dattani MT, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, Savage MO. Clinical Pediatric Endocrinology USA: Blackwell Publishing 2005; 183-210.

4. Ebling FJP. The neuroendocrine timing of puberty. Reproduction 2005; 129: 675-83.

5. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res 2002; 57: 2-14.

6. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Puberte ve puberte bozuklukları. Büyükgebiz A. Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri 2010; 16(9): 1218-23.

7. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. Trends in Endocrinology and Metabolism 2006; 17: 7-12.

8. Behrman RE, Kjiegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Garibaldi L. Phsiology of Puberty. Pennsylvania, USA: Saunders, Elsevier Science 2004; 1862.

9. Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18(5): 487-91.

10. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends and Changes after Migration. Endocrine Reviews 2003; 24: 668-93.

11. Olcay N, Ertuğrul TY. Büyüme ve gelişme ve bozuklukları. Olcay N, Günöz H. Pediatri 2. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 1993: 1: 69-130.

12. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Human Reproduction Update 2005; 11(4):391-410.

13. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. J Obstet Gynaecol 2007; 27: 16-9.

14. Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effect of cancer terapy in girls. Cancer 1985; 55: 2364-72.

15. Spoudeas H. The late endocrine consequence of curing childhood cancer. Clinical Pediatrics Endocrinology 2001; 267-86.

16. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary 2006; 9: 335-42.

17. Wierman ME. Diseases of the pituitary: diagnosis and treatment. In: Pickett CA, Gutierrez-Hartmann A. Molecular and cellular ontogeny of distinct pituitary cell types. Humana Press Totowa 1997; 1: 1-33.

18. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 121-30.

19. Huhtaniemi I, Jiang M, Nilsson C, Pettersson K. Mutations and polymorphisms in gonadotropin genes. Mol Cell Endocrinol 1999; 151(1-2): 89-94.

20. Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA. Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. N Engl J Med 2007; 357: 897-904.

21. Wierman ME. Diseases of the pituitary: diagnosis and treatment. In: Lillehei KO. Neurosurgical approach to pituitary adenomas. Humana Press Totowa 1997; 361-76.

22. Golkowski F, Trofimiuk M, Czepko R. Two rare cases of pituitary metastases from breast and kidney cancers. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115: 537-40.

23. Wierman ME. Diseases of the pituitary: diagnosis and treatment. In: McDermott M. Infiltrative diseases of the pituitary gland. Humana Press Totowa 1997; 305-22.

24. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. Mol Cell Endocrinol 2006; 254: 60-9.

25. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Rosemary R, Thresher PD, Acierno JS, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med 2003; 349: 1614-27.

26. Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 10972-6.

27. Tuncer M, Cinaz P. Gecikmiş puberte. Özbek MN, Yüksel B. Güncel Çocuk Sağlığı 2008; 1(3): 64-76.

28. Wierman ME. Diseases of the pituitary: diagnosis and treatment. In: Lee EJ, Jameson JL. Gonadotropin (FSH and LH) pituitary tumors. Humana Press Totowa 1997; 247-72.

29. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66: 309-21.

30. Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Semin Reprod Med 2007; 25: 272-86.

31. Rothman MS, Wierman ME. Female hypogonadism: evaluation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Pituitary 2008; 11(2): 163-9.

32. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987; 330: 645-7.

33. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, **Habbema JF, Hompes PG, Broekmans FJ,** et al. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2163-8.

34. Thomas E. History of haemotopetik cell transplantation. Br J Hematol 1999; 105; 330-9.

35. Watanabe T, Takaue Y, Kawano Y, Koike K, Kikuta A, Imaizumi M, et al. HLA-identical sibling peripheral blood stem cell transplantation in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8(1): 26-31.

36. Özkan A. Çocuklarda kök hücre nakli. Anak S, Sarıbeyoğlu ET. Klinik Gelişim 2007; 20(2): 164-77.

37. **Karasu G, Yeşilipek MA.** Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2009; 3: 13-35.

38. Ottinger HD, Müler CR, Goldmann SF, Albert E, Arnold R, Beelen D, et al. Second German concensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. Ann Hematol 2001; 80: 706-14.

39. Gluckmann E. Hematopoietic stem-cell transplants using umblical cord. N Engl J Med 2001; 344: 1860-1.

40. Rocha V, Cornish J, Sievers EL. Comparison of outcome of unrelated bone marrow and umblical cord blood transplants in children with acute leukemia. Blood 2001; 97: 2962-71.

41. Stewart FM, Crittenden RB, Lowry PA, Pearson-White S, Quesenberry PJ. Long-term engraftment of normal and post-5-fluorouracil murine marrow into normal nonmyeloablated mice. Blood 1993; 81: 2566-71.

42. Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: Report of the European experience 1968-1999. Lancet 2003; 361: 553-60.

43. Buckley R, Schiff S, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 1999; 340: 508-16.

44. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplantation. In: Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Science 1999; 764-75.

45. Slattery JT, Clift RA, Buckner CD, Radich J, Storer B, Bensinger WI, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: The influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. Blood 1997; 89: 3055-60.

46. Degg HJ, Storer B, Slattery JT, Anasetti C, Doney KC, Hansen A, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hematopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. Blood 2002; 100: 1201-7.

47. Hassan Z, Ljungman P, Ringden O Winiarski J, Nilsson C, Aschan J , et al. Pharmacokinetics of liposomal busulfan in man. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 479-85.

48. Russel JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: Study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8: 467-8.

49. Sandmaier BM, Bethge WA, Wilbur DS, Hamlin DK, Santos EB, Brechbiel MB, et al. Bismuth 213-labeled anti-CD45 radioimmunoconjugate to condition dogs for nonmyeloablative allogeneic marrow grafts. Blood 2002; 100: 318-26.

50. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establishment of complete and mixed chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 tandem meetings. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7: 473-85.

51. Socie G, Cayeula JM, Raynal B, Espereu H, Fund X, Raffoux C, et al. Influence of CD34 cell selection on the incidence of mixed chimaerism and minimal residual disease after allogeneic unrelated donor transplantation. Leukemia 1998; 12: 1440-6.

52. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, Angelucci E, et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 401-4.

53. Van der Straaten HM, Fijnheer R, Dekker AW, Nieuwenhuis HK, Verdonck LF. Relationship between graft-versus-host disease and graft-versus-leukaemia in partial T cell-depleted bone marrow transplantation. Br J Haematol 2001; 114: 31-5.

54. Amrolia P, Gaspar H, Hassan A, Webb D, Jones A, Sturt N, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immundeficiences. Blood 2000; 96: 1239-46.

55. Boiron JM, Cotteret S, Cony-Makhoul P, Merel P, Micheau M, Perel Y, et al. Stable mixed chimerism without relapse after related allogeneic umblical cord blood transplantation in a child with severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 819-21.

56. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott P, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med 1996; 335: 369-428.

57. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Laboratuvar Testlerinde Referans Aralığı ve Prosedürler. Nicholson JF, Pesce MA. Nelson Pediatri. Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 2: 2396-426.

58. Somali M, Mpatakoias V, Avramides A, Sakellari I, Kaloyannidis P, Smias C, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. Gynecol Endocrinol 2005; 21(1): 18-26.

59. Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. Eur J Pediatr 2000; 159: 31-7.

60. Tauchmanovà L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. Cancer 2002; 95: 1076-84.

61. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 223-7.

62. Kauppila M, Koskinen P, Irjala K, Remes K, Viikari J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. Bone Marrow Transplantation 1988; 22(4): 331-7.

63. Brauner R, Thibaud E, Rappaport R. Gonadal function after cancer treatments in childhood. Ann Pediatr (Paris) 1990; 37(7): 437-43.

64. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplantation 2008; 41: 43-8.

65. Gérard S, Salooja N, Cohen A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2003; 101(9): 3373-85.

66. **Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, et al.** Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. Journal of Clinical Oncology 1988; 6: 813-8.

67. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. Am J Obstet Gynecol 1992; 166(3): 788-93.

68. Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J, Brauner R. Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. Bone Marrow Transplantation 2001; 28: 67-75.

69. Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child* 1999; **80**: 452-4.

70. Sarafoglogu K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. J Pediatr 1997; 130(2): 210-6.

71. Pérez Rodríguez MJ, Alonso Blanco M, Otheo De Tejada Barasoain E, Maldonado Regalado MA, Muñoz Villa A, Barrio Castellanos R. Evaluation of gonadal function in post-pubertal patients after bone marrow transplantation during childhood objective. An Esp Pediatr 2000; 53(4): 324-9.

72. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. Br J Haematol 2002; 118(1): 58-66.

73. Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. Front Biosci 2001; 1: 17-22.

74. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. Bone Marrow Transplant 1998; 22(10): 989-94.

75. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Gibson BE, Wallace WH, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* 1992; **67**: 1107-10.

76. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD. Endocrine function following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation in childhood. Acta Endocrinol (Copenh) 1993; 128(6): 508-12.

77. Clement-De Boers A, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM. Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. J Pediatr 1996; 129(4): 544-50.

78. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant 2000; 25(10): 1087-92.

79. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. Bone Marrow Transplant 1998; 21(3): 287-90.

80.Hows JM, Passweg JR, Tichelli A, Locasciulli A, Szydlo R, Bacigalupo A, et al. Comparison of long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched sibling and unrelated donors. Bone Marrow Transplantation 2006; 38: 799-805.

81. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witherspoon RP, et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. Blood November 1986; 68: 1129-35.

82. Tauchmanovà L, Selleri C, De Rosa G, Esposito M, Orio F Jr, Palomba S, et al. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies. Hum Reprod 2003; 18(7): 1410-6.

Presentation ID / Sunum No= 145

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-5558-6489

Mazot Aspirasyonuna Bağlı Lipoid Pnömoni Olgusunda Yankot Uygulaması ve Pnömotoraks ile Komplike Olan Klinik Seyir

Asst. Prof. Dr. Erhan Berk[1], Assoc. Prof. Dr. Nagehan Aslan[2]

[1]Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
[2]Malatya Turgut Özal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Özet

Giriş Lipoid pnömoniler ekzojen ve endojen olarak gelişebilir. İlk defa 1971 yılında Gerbeaux tarafından tanımlanan ekzojen lipoid pnömoni gaz yağı, mazot, benzin gibi petrol ürünleri yada hayvansal-bitkisel yağların aspirasyonu sonucu gelişen bir hidrokarbon pnömonisidir. Lipoidpnömoni komplikasyonlu klinik seyir ile mortal de seyredebilen nadir ancak önemli klinik bir tablodur. Biz burada çocuk yaşta sanayide çalışan bir hastanın ağzı ile mazot kontrolü esnasındaki aspirasyona bağlı gelişen pnömoni ve pnömotoraks komplikasyonlu uzamış yoğun bakım yatışından bahsederek bu önemli klinik antiteye dikkat çekmek istedik. Olgu sunumu 16 yaş erkek hasta öksürük ve ardından gelişen solunum sıkıntısı ile acil servise başvurdu. Öyküsünden sanayide çalıştığı ve bir taşıtın yakıt deposuna hortum sarkıtıp ağzı ile mazot çekmeye çalışırken mazotu aspire ettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde kalp tepe atımı:115/dk, solunum sayısı 42/dk, oda havasında oksijen saturasyonu %90 idi. Vücut ısısı 39,2 °C saptandı. Dinlemekle her iki hemitoraksta yaygın ince raller duyuldu. Laboratuvar tetkiklerinde lökositozis ve CRP yüksekliği mevcuttu. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) bilateral bazallerde belirgin konsolidasyonlar görüldü. Mazot aspirasyonuna bağlı lipoid pnömoni tanısı koyulan ve solunum iş yükü artmış olan hastaya yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT) başlandı. YANKOT desteğinin 10. gününde oksijen ihtiyacı hala devam eden hastaya çekilen kontrol toraks BT'de sol akciğerdeki konsolide alanda hava-sıvı seviyesi gösteren nekrotik alanlar ve pnömotoraks tespit edildi. Tüp torakostomi endikasyonu oluşmadı. Drene edilmemiş pnömotoraksta YANKOT kontrendike olduğu için YANKOT stoplandı ve rezervuarlı maske ile oksijen tedavisine geçildi. Antibiyoterapi 21 güne tamamlanan hastanın oksijen desteği ve steroid tedavisi kademeli azaltılarak kesildi. Tartışma ve sonuç Nadir görülen bir klinik antite olan lipoid pnömonide öykü ve hızlı müdahale oldukça önemlidir. Sonuç olarak lipoidpnömoni nadir de olsa ağır solunum yetmezliğine yol açıp hayatı tehdit etmektedir. Vakamızda komplikasyonlu klinik seyir, uzamış yoğun bakım yatışı ve uzun dönem izlemindeki solunum şikayetleri lipoid pnömoninin sekel bırakarak iyileştiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Lipoid Pnomoni, Pnomotorax

Yankot Application and Clinical Course Complicated by Pneumothorax in a Case of Lipoid Pneumonia Due to Diesel Fuel Aspiration

Abstract

Introduction Lipoid pneumonias can develop exogenously and endogenously. Exogenous lipoid pneumonia, first described by Gerbeaux in 1971, is a hydrocarbon pneumonia that develops as a result of aspiration of petroleum products such as kerosene, diesel oil, gasoline, or animal-vegetable oils. Lipoid pneumonia is a rare but important clinical picture that can be fatal with a complicated clinical course. Here, we wanted to draw attention to this important clinical entity by talking about the prolonged intensive care hospitalization of a child working in the industry with pneumonia and pneumothorax complications due to aspiration during fuel oil control case report A 16-year-old male patient presented to the emergency department with cough and subsequent respiratory distress. It was learned from his story that he worked in the industry and aspirated the diesel while trying to draw diesel with his mouth by hanging a hose into the fuel tank of a vehicle. In her physical examination, her heart rate was 115/min, respiratory rate was 42/min, and her oxygen saturation in room air was 90%. Body temperature was found to be 39.2 °C. On listening, diffuse thin crackles were heard in both hemithorax. Laboratory examinations revealed leukocytosis and elevated CRP. In the thorax computed tomography (CT), significant consolidations were seen in the bilateral bases. High flow nasal cannula oxygen therapy (YANKOT) was initiated to the patient who was diagnosed with lipoid pneumonia due to diesel fuel aspiration and had increased respiratory workload. On the 10th day of YANKOT support, the patient's need for oxygen still continued. In the control thorax CT, necrotic areas showing air-fluid level and pneumothorax were detected in the consolidated area of the left lung. Tube thoracostomy indication did not occur. Since YANKOT is contraindicated in undrained pneumothorax, YANKOT was stopped and oxygen therapy with a reservoir mask was started. Antibiotherapy was completed for 21 days, and oxygen support and steroid therapy were gradually tapered and discontinued. Discussion and conclusion History and prompt intervention are very important in lipoid pneumonia, which is a rare clinical entity. As a result, although rare, lipoid pneumonia causes severe respiratory failure and threatens life. In our case, the complicated clinical course, prolonged intensive care hospitalization, and respiratory complaints in the long-term follow-up indicate that lipoid pneumonia healed with sequelae.

Keywords: Lipoid Pnomonia, Pnomotorax

Giriş

Lipoid pnömoniler ekzojen ve endojen olarak gelişebilir. İlk defa 1971 yılında Gerbeaux tarafından tanımlanan ekzojen lipoid pnömoni gazyağı, mazot, benzin gibi petrol ürünleri yada hayvansal-bitkisel yağların aspirasyonu sonucu gelişen bir hidrokarbon pnömonisidir(1). Lipoid pnömoni komplikasyonlu klinik seyir ile mortal de seyredebilen nadir ancak önemli klinik bir tablodur(2). Biz burada çocuk yaşta sanayide çalışan bir hastanın ağzı ile mazot kontrolü esnasındaki aspirasyona bağlı gelişen pnömoni ve pnömotoraks komplikasyonlu uzamış yoğun bakım yatışından bahsederek bu önemli klinik antiteye dikkat çekmek istedik.

Olgu sunumu

16 yaş erkek hasta öksürük ve ardından gelişen solunum sıkıntısı ile acil servise başvurdu. Öyküsünden sanayide çalıştığı ve bir taşıtın yakıt deposuna hortum sarkıtıp ağzı ile mazot çekmeyeçalışırken mazotu aspire ettiği öğrenildi. Çocuk servisine yatırılan ve izlemde dirençli ateş yüksekliği ve oksijen ihtiyacı gelişen hasta yakın takip ve ileri oksijen desteği amacı ile çocuk yoğun bakıma devralındı. Fizik muayenesinde kalp tepe atımı:115/dk, solunum sayısı 42/dk, oda havasında oksijen saturasyonu %90 idi. Vücut ısısı 39,2 °C saptandı. Dinlemekle heriki hemitoraksta yaygın ince raller duyuldu. Laboratuvar tetkiklerinde lökositozis ve CRP yüksekliği mevcuttu, biyokimyasal parametreler normaldi. Kan gazında hiperkapnisi mevcuttu. Postero-anterior (P/A) akciğer grafisinde sol hemitoraksta daha yaygın infitrasyon ve sol kostodiafragmatik sinüs kapalılığı izlendi(Resim1). Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) bilateral bazallerde belirgin konsolidasyonlar görüldü (Resim-2). Mazot aspirasyonuna bağlı lipoid pnömoni tanısı koyulan ve solunum iş yüküartmış olan hastaya yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT) başlandı. Geniş spektrumlu vankomisin, meropenem antibiyoterapisi ve metilprednizolon tedavisi başlandı. Dirençli ateş yüksekliği olan ve antibiyoterapi ve YANKO desteğinin 10. gününde oksijen ihtiyacı hala devam eden hastaya çekilen kontrol

toraks BT'de sol akciğerdeki konsolide alanda hava-sıvı seviyesi gösteren nekrotik alanlar ve pnömotoraks tespit edildi(Resim-3). Tüp torakostomi endikasyonu oluşmadı. Drene edilmemiş pnömotoraksta YANKOT kontrendike olduğu için YANKOT stoplandı ve rezervuarlı maske ile oksijen tedavisine geçildi. Enfeksiyöz parametreleri yüksek seyreden hastanın antibiyoterapisine atipik etkenlere yönelik olarak klaritromisin tedavisi eklendi. Antibiyoterapi 21 güne tamamlanan hastanın oksijen desteği ve steroid tedavisi kademeli azaltılarak kesildi. Taburculuk sonrası izleme alınan hastanın aspirasyon sonrası 39. günde çekilen toraks BT'sinde sol akciğer alt lob anterobazal segmentlerde sekel ile uyumlu fibro-atelektatik değişiklikler saptandı. Hastanın özellikle eforla solunum güçlüğü yaşadığı öğrenildi.

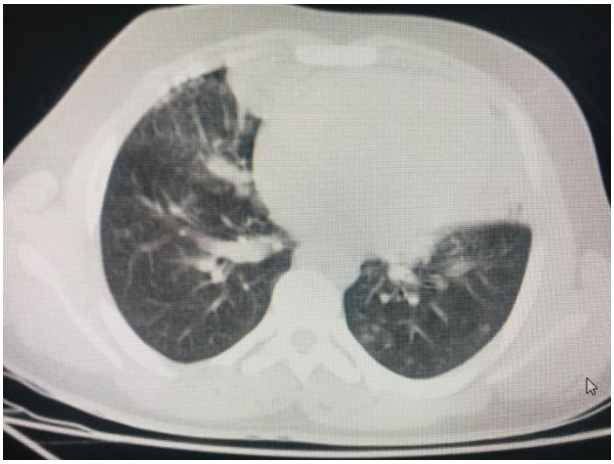
Tartışma ve sonuç

Nadir görülen bir klinik antite olan lipoid pnömonide öykü ve hızlı müdahale oldukça önemlidir. Lipoid pnömonilerde antibiyoterapi uygulanması tartışmalıdır (3). Vakamızda aspirasyon sonrası akut dönemde solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacı gelişmiş ve dirençli ateş yüksekliği, enfeksiyöz parametrelerin yüksek seyretmesi nedeni ile hastamızda sekonder bakteriyel enfeksiyon düşünülmüştür. Hastaya gram pozitif, gram negatif ve atipik pnömoni etkenlerine yönelik olarak antibiyoterapi uygulanmıştır ve fayda görmesi üzerine devam edilmiştir. Benzer şekilde metilprednizolon tedavisi tartışmalı olmasına rağmen biz kortikosteroidlerin akciğer hasarındaki olumlu etkisi nedeni ile steroid tedavisine devam ettik(4).

Lipoid pnömonili vakalarda radyolojik görüntülemede genel olarak saptanan bulgular incelendiğinde toraksBT'de en sık alt loblarda alveoler konsolidasyon, buzlu cam görünümü ve alveoler nodül görüldüğü saptanmıştır(1,2,5). İlerleyen dönemde akciğer apsesi, pnömatosel, pnömotoraks ve plöreziile komplike olabilir. Olgumuzda önce konsolidasyon daha sonra doku nekrozu ve pnömotoraks gözlenmiştir. YANKOT'a bağlı bildirilen pnömotoraks vakaları da mevcuttur ancak hastamızda pnömotoraks geliştiği esnada YANKOT akımının düşük olması ve daha önce bu düşük akım ile pnömotoraks gelişen hasta tecrübemiz olmadığı için biz pnömotoraksı ön planda akciğer parankiminde lipoid pnömoniye bağlı akciğer hasarına bağladık.

Sonuç olarak lipoid pnömoni nadir de olsa ağır solunum yetmezliğine yol açıp hayatı tehdit etmektedir. Vakamızda komplikasyonlu klinik seyir, uzamış yoğun bakım yatışı ve uzun dönem izlemindeki solunum şikayetleri lipoid pnömoninin sekel bırakarak iyileştiğini göstermektedir.

Resim-1. Yoğunbakıma yatışında çekilen P/A akciğer grafisi



Resim-2. Yoğun bakıma yatışında çekilen toraksBT'de konsolide alanlar

Resim-3. Yatışın 10. gününde çekilen toraks BT'de sol akciğerdeki nekrotik alanlar ve pnömotoraks

Kaynaklar

1. Hadda V, Khilnani GC. Lipoidpneumonia: an overview. ExpertRevRespirMed. 2010;4(6):799-807.
2. Petrescu IO, Coşoveanu CS, Popa A, Stanca L, Petrescu F, Tudoraşcu RD, Boldeanu MV, Forţofoiu M. FatalEvolution in thePneumoniaCausedbyDieselFuelAspiration - Case Report. CurrHealthSci J 2016;42(3):293-7.
3. Junge B, Popp W, Ruehm S, Rettenmeier AW, Dührsen U, Rünzi M. Fire eater's risk: lipoidpneumoniafollowingaspiration of a liquidhydrocarbonmixture. Pneumologie 2002; 56:547–9.
4. Segev D, Szold O, Fireman E, Kluger Y, Sorkine P. Kerosene- induced severe acuterespiratoryfailure in neardrowning: re- ports on fourcases of theliterature. CritCareMed. 1999; 27:1437–40.
5. Franquet T, Gomez-Santos D, Gimenez A, Torrubia S, Monill JM. Fire eater'spneumonia: radiographicand CT fin- dings. J ComputAssistTomogr 2000; 24 (3): 448-50.

Presentation ID / Sunum No=

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Beyhan Ceylaner Bıçakcı

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyasyaon Onkolojisi,beyhanceylaner@yahoo.com

Primeri Bilinmeyen Skuamöz Hüceli Baş Boyun Tümörleri

(Squamous Cell Head And Neck Cancers With Unknown Primary)

Giriş

Primeri bilinmeyen skuamöz hücreli baş boyun tümörleri, yapılan tüm evreleme tetkikleri ve muayenelere rağmen tümör orijininin tespit edilemediği ve klinikte supraklavikuler bölgenin daha üstündeki boyun seviyelerinde lenf nodu tutulumu ile presente olan tümörlerdir. Supraklavikuler bölgede skuamöz hücreli tümör tespit edilen lenf nodu varlığında davranış ve prognozları primer baş-boyun kaynaklı kanserlerden farklılık gösteren sıklıkla cilt kökenli veya klavikula altındaki primer bölgelerden (akciğer, meme, kolon, prostat, yemek borusu, serviks, üreteral ve lenfoma gibi) kaynaklanan tümörler akla gelmelidir(1)

Birçok olguda tedavinin ilerleyen döneminde primer tümör odağı tespit edilebilirken gerçek primeri bilinmeyen skuamöz hücreli baş boyun tümörü nadirdir. Retrospektif serilere göre primeri bilinmeyen skuamöz hücreli baş-boyun kanseri görülme sıklığı tüm baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerin %1-3 'ü kadardır. (1)

Günümüzde ilerleyen teknolojik gelişmelere paralel olarak bilgisarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemlerinin tanı koyma gücünün artması bunun yanında biopsi ile elde edilen tümörün patolojik özelliklerine ait bilgiler tümörün orijini hakkında daha çok bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Cerrahi pratiğinin artması ve trans-oral lingual tonsillektomi, özellikle primeri bilinmeyen baş boyun tümörlerinde en sık tümör orijini saptanan bölgelerden olan tonsillerin değerlendirilmesini ve orofarenks tümörlerinin saptanmasını kolaylaştırmıştır(2-3). Patolojik değerlendirmelerde de biopside tespit edilen HPV varlığı orofarenks tümörlerini(sıklıkla tonsil ve dil kökü)(4); EBV-DNA varlığı nazofarenks kanserini(5) işaret eder.

Bu makalede, boyunda izole lenf nodu tutulumu ile klinik başvuru yapan patolojik olarak primer odağı tespit edilemeyen skuamöz hücreli baş boyun tümörlerine genel yaklaşım, tanı ve tedavi yönetimi tartışılmıştır.

Klinik başvuru ve Tanı

Hastaların klinik başvurusu servikal bölgede büyümüş lenf nodu ile olmaktadır. İnce iğne aspirasyon biopsisi tanıda ilk başvuracağımız yöntemdir. Primeri bilinmeyen boyun metastazı tanısı alan hastalarda olası diğer nedenleri dışlayarak sonuca vardığımız akılda tutulmalıdır. Olguların hepsinde tutulu lenf nodu ile ilgili yüksek olasılıklı primer odak araştırılmış ve yapılan tüm tetkiklere rağmen tümör orijini bulunamamıştır. Biopsi ile skuamöz hücreli kanser tanısı almış bu olgularda ayrıntılı anamnez alınmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve görüntüleme tetkiklerinde yararlanılmalıdır. Anamnezde bir mukozal yüzeyi işaret edebilecek semptomlar açısından(ses kısıklığı, kanama, nazone konuşma, otalji, disfaji…) hasta sorgulanmalıdır. Fizik muayenede baş boyun cildi ve skalp, kutanöz metastatik lenf nodu ayrımı için dikkatlice değerlendirilmelidir.

Tüm mukozal yüzeylerin değerlendirilmesi panendoskopi ile yapılmalı dil kökü, tonsiller, farengeal duvarlar, nazofarenks, larenks, hipofarenks, sinonasal kavite değerlendirilmeli ve kör biopsiler yapılmalıdır. Tonsil plikaları arasında var olabilecek küçük tümör odaklarının bu incelemelere rağmen bulunamadığı olgularda tonsillektominin tanı koydurucu olabileceği akılda tutulmalıdır. İnce iğne aspirasyon biopsisi spesimeninde viral etyoloji açısından özellikle human papilloma virus (HPV)/p16 durumu, Ebstein-barr virus (EBV) gibi primer odak açısından yol gösterici incelemeler yapılmalıdır.

Tanısal görüntüleme tetkikleri elimizdeki tetkik çeşitliliğine göre seçilmeli pozitron emisyon tomografisi (**PET),** tüm vücut bilgisarlı tomografi(BT) elimizde bu tetkikler mevcut değil ise 2D akciğer grafisi+ tüm batın Ultrasonografisi(USG)+ kemik sintigrafisi ile sistemik tarama ve BT, kontrastlı magnetik rezonans (MR), USG tetkikleri ile lokal bölgesel hastalık uzanımları değerlendirilmelidir. Görüntüleme tetkikleri şüpheli alanlardan biopsi yapılmasını yönlendirerek hastalık kaynağını bulmada yol gösterici olmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda, PET içeren görüntülemelerin diğer görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek oranda lokal ve sistemik hastalık tanısı saptayabildiği ve PET/BT tetkikleri ile de tek başına PET görüntülemeden daha fazla primer odak saptanabildiği vurgulanmıştır (6-9).

Panendoskopi, anestezi altında yapılan cerrahi evreleme endoskopisidir. Orofarenks, larinks ve hipofarenks, nazofarenks yapıları değerlendirilir. İşlem sırasında anestezi altında hasta dokuları gevşemişken derin palpasyon ile daha kapsamlı bir değerlendirme yapılabilir. Kör biopsiler bu değerlendirme sırasında klinik şüphe duyulan tüm alanlardan; düzensiz görünen, komşu mukozal yüzeyden sert, frajil ve kanamaya eğilimli alanlardan yapılmalıdır. Kör biopsiler ile tanıya ulaşılamayan durumlarda tek taraflı yada bilateral tonsillektomi önerilmektedir ve primeri bilinmeyen %26-35 olguda tonsilde incidental tümöre rastlandığı farklı çalışmalarda raporlanmıştır(10-12). Yeni serilerde, palatin tonillektomi ile de tanı konamayan durumlarda, trans oral robotik cerrahi ile lingual tonsillektomi yapılmasının, bilinen en sık primeri bilinmeyen tümör orijini olan orofarenks tümörlerinin tanısını kolaylaştırdığı gösterilmiştir(13, 14). Graboyes ve ark. 72 vakalık çalışmasında 43 olguda primer dil kökünde, 28 olguda ise tonsillerde tespit edilmiştir(15).

Tüm incelemelere rağmen tanı konamayan olgularda ince iğne aspirasyon biopsisi yol gösterici olabilir. Özellikle HPV, EBV varlığı tümörün orijini konusunda bilgi vermektedir. HPV pozitifliğinin orofarengeal SCC'li olguların %70'inde tespit edildiği bildirilmiştir. HPV pozitifliğine ek olarak immunhistokimyasal yöntemle p16 pozitifliği saptanması orofarengeal kanser lehine daha güçlü kanıt sağlamıştır (16). Benzer şekilde ince iğne aspirasyon biopsisinde EBV-DNA tespit edilen olgularda nazofarenks kanseri ilk akla gelen bölge olmalıdır(17) .

Evreleme sistemi

Lenf nodundaki hastalığın evrelemesinde kullanılan Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) 2017 evreleme sistemi Tablo.1'de verilmiştir(18).

Tablo.1. 2017 AJCC lenf nodu kanser evreleme

Evre	Tanım
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Lenf bölgesel nod metastazı yok
N1	Tek bir ipsilateral lenf düğümünde metastaz, en büyük ln boyutu ≤ 3 cm ve ekstranodal genişleme (ENE) (-)
N2	Metastaz tek bir ipsilateral düğümde >3 cm'den büyük ≤6 cm ve ENE (-); veya birden fazla ipsilateral düğümde metastazlar, ≤ 6 cm ve ENE (-); veya bilateral veya kontralateral lenf düğümlerinde, ≤ 6 cm ve ENE (-)
N2a	Metastaz tek bir ipsilateral düğümde >3 cm'den büyük ≤ 6 cm ve ENE (-);
N2b	birden fazla ipsilateral düğümde metastazlar, ≤ 6 cm ve ENE (-);
N2c	bilateral veya kontralateral lenf düğümlerinde, ≤ 6 cm ve ENE (-)

N3 En büyük boyutu > 6 cm lenf düğümünde metastaz ve ENE (-); veya tek bir ipsilateral düğüm ENE (+) veya çoklu ipsilateral, kontralateral veya bilateral düğümlerdeki metastazlar, ENE (+) ile herhangi biri

N3a En büyük boyutu > 6 cm lenf düğümünde metastaz ve ENE (-);

N3b İpsilateral tek veya çoklu ipsilateral, kontralateral veya bilateral düğümlerdeki metastazlar, ENE (+) ile herhangi biri ile

Tedavi

Primer bilinmeyen baş ve boyun SCC'si olan hastaların optimal tedavisi belirsizdir (19). Tedavi iki farklı şekilde planlanabilmektedir. Cerrahi yaklaşım yada definitif radyoterapi en sık tercih edilen tedavi modaliteleridir. Bu modaliteleri karşılaştıran prospektif çalışmalar yoktur. Tedavi başarısı boyunda tutulu bölgenin ve olası primer odağın doğru tedavisi ile mümkündür. Primer odağın bulunamadığı/doğru tahmin edilemediği durumlarda tümörü gerçek anlamda tedavi etmek güçtür. Erken dönem nükslerin çok büyük olasılıkla hastalığın primer odak noktasından kaynaklanıyor olabileceği ve tedavi sahası kenarında yada radyoterapi dozu düşük bölgelerde çıkan nüks / gizli tümör odaklarının tedavisinin çok daha zor olacağı akılda tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalarda, prognozu etkileyen en önemli faktörün N pozitifliğinin derecesi olduğu vurgulanmış, N pozitifliği arttıkça sağkalımın azaldığı gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalım N1 olguda %61 iken N3 olgularda %26 tespit edilmiştir(20).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) 7. evreleme sistemine göre tedavi önerileri;

Kapsül dışı uzantısı olmayan ENE(-) N1 ve seçilmiş N2a hastalığı olan hastalar için, tek modalite ile tedavi (cerrahi veya radyasyon) önerilmektedir(21-23). ENE(-) N1 hastalığı olan hastalar için, ameliyat yeterli görülmekte ancak primer odağın tedavi edilmediği akılda tutulmalıdır. Nieder ve ark.'nın yaptığı dört çalışmanın birleşik analizinde, risk altındaki mukoza; ışınlanmadıysa, birincil ortaya çıkma oranının % 25 olduğu; ışınlanırsa, mukozal kontrolün neredeyse her zaman sağlanabildiği bildirilmiştir(24).

Cerrahi yapıldıktan sonra N2-3 hastalık tespit edilen olgular için genel öneri, cerrahi sonrası radyoterapi ile mukozal yüzeylerin ve boyun bölgesinin tedavi edilmesi yönündedir. Cerrahi sonrası postoperatif kemoradyoterapi uygulanan Argiris ve ark.(25) 'nın 25 hastalık serisinde 5 yıllık sağkalım %75 bulunmuş ve mukozal primer ortaya çıkmamıştır. Shehadeh ve ark. da 42 aylık takip ettikleri serilerinde %89 sağkalım rapor ettiler ve mukozal primer ortaya çıkmadığını bildirdiler(26).

Klinik olarak N2b (≤ 6 cm ve ENE (-) birden fazla ipsilateral lenf nodu tutulumu) tespit edilen olgularda ise definitif kemoradyoterapi önerilmektedir. Uygun vakalarda takiplerde ortaya çıkan nüksler cerrahi ile tedavi edilebilmektedir. Bu hasta grubunda cerrahi sonrası postoperatif radyoterapi önerilmemektedir. Radyoterapi ile tedavi sahası tüm mukozal yüzeyleri ve bilateral boyun bölgesini kapsayabildiği için tümör kontrolünde önemli bir yere sahiptir.

Post operatif radyoterapi ve postoperatif eşzamanlı kemoradyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Postoperatif yada definitif radyoterapi uygulanan olgularda radyasyon alanlarının kapsamı ve optimal radyasyon dozu belirsizliği devam etmektedir. Özellikle son yıllarda yürütülen HPV ile ilişkili tümör varlığında daha küçük saha ve daha düşük doz hedefleyen çalışmalar ile bu belirsizlik daha da artmıştır.

Definitif kemoradyoterapi ile ilgili en geniş seri Danimarka baş ve boyun onkolojisi derneği tarafından yayınlanmıştır. 352 olgunun değerlendirildiği bu seride yalnızca radyoterapi yapılan olgularda gizli primerin ortaya çıkma oranı yalnızca cerrahi uygulanan olgulardan daha düşük izlenmiştir. Mukozal yüzey ve bilateral boyun radyoterapisi ile ipsilateral radyoterapi kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık saptanmasa da sağkalım, lokal bölgesel kontrol, mukozal primer ortaya çıkma açısından mukoza ve bilateral boyuna radyoterapinin daha avantajlı olduğu tespit edilmiştir(27). Radyoterapi ile olası primerin de kontrol edildiği bu çalışma ile doğrulanmaktadır.

Radyoterapi sahası, teknik ve doz

Robotik Cerrahi tekniğinin, görüntüleme tetkiklerinin gelişmesi ve moleküler analizlerin artması ile primer odağı daha yüksek oranda tespit etmek ve tedavi sahası kararını netleştirmek daha mümkün hale

gelmiştir. Primer odak bulunamayan olgularda ise radyoterapi sahası ve radyasyon dozu belirsizliğini korumaktadır. Definitif tedavide amaç tüm mukozal yüzeyleri ve boyun lenfatiklerini tedavi etmektir. Başvuruda tümör tespit edilen lenfatik bölgeler, tedavi sahamızı şekillendirmemizde yol göstericidir. **Tablo.2** de boyun lenfatik drenaj bölgeleri ve tutulum sıklığı gösterilmiştir(28). Çoğu hastada çok geniş bir tedavi hacmine radyoterapi uygulamak gerekmektedir. Saha içinde, yumuşak damak, tonsiller, dil kökü, faringeal duvarlar, retrofaringeal lenf düğümleri, orofarenks ve boyun lenfatikleri yer almaktadır. Bu geniş alanların beraberinde toksisiteyi arttırdığı akılda tutulmalıdır. Nazofarenks bölgesinin tedavisi ancak nazofarengeal kanser şüphesi olan olgularda önerilmektedir. Yalnızca orofarenks ve bilateral boyuna radyoterapi uygulayan tek merkeze ait verilerin yayınlandığı bir çalışmada 3. yılda lokal bölgesel kontrol >%95 üzerinde bildirilmiştir ve orofarenkse uygulanan radyoterapi dozu 70 Gy tanımlanmıştır(29). Farklı radyasyon alanı tasarımlarını doğrudan karşılaştıran hiçbir veri yoktur.

Gelişen radyoterapi teknikleri normal dokuları daha iyi korumamızı ve tümör bölgesinde daha yüksek doz hedefine ulaşmamızı sağlamaktadır. Radyoterapi doz kararları baş-boyun tümörleri deneyimlerine benzer şekildedir. Tümör bölgesine 70 Gy, yüksek riskli primer şüpheli alan ve tümör pozitif lenfatik alana komşu lenfatik bölgelere 60Gy, olası primer bölgesine ve subklinik hastalık bölgesine 50 Gy radyoterapi genellikle uygulanmaktadır. 50 Gy üzerinde geniş mukozal alanların (veya 30 fraksiyonda 54 Gy) tedavisinde toksisite açısından dikkatli olunmalıdır(30).

Tablo.2.Baş boyun bölgesinin drene olduğu lenf nodları

Lenf Nodu Bölgesi	Drenaj Bölgesi	Tutulum sıklığı (%)
Oksipital LN	Posterior skalp	
Postauriküler LN	Posterior skalp, mastoid, posterior auriküler bölge	
Intraglanduler parotid LN	Anterior skalp bölgesi ve parotid gland	
Ekstraglanduler parotid LN	Anterior skalp bölgesi	
Retrofarengeal LN	Nazal kavite posterior bölgesi, sfenoid ve etmoid sinüs, sert-yumuşak damak, nazofarenks, posterior faringeal duvar	
Level 1A LN	Mentum, alt dudak orta 2/3'lük kısım, anterior gingiva, anterior dil	% 8
Level 1B LN	İpsilateral alt dudak ve üst dudak, çene, burun, medial kantus, oral kavite	% 12
Level 2A-2B LN	Oral kavite, nazal kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larinks, parotid gland	% 71
Level 3 LN	Oral kavite, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, larinks	% 22
Level 4 LN	Hipofarinks, larinks, tiroid, servikal özefagus	
Level 5A-5B LN	Nazofarinks, orofarinks, posterior skalp ve boyun cildi	%12
Level 6 LN	(pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal, delphian) Tiroid gland, transglottik-subglottik larinks, priform sinüs apeksi, servikal özefagus	

Kaynakça

1. 1. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the

2. assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. Cytopathology 2003; 14:201.

3. 2. Syrjänen S. Human papillomaviruses in head and neck carcinomas. N Engl J Med 2007; 356:1993.

1. 3. Motz K, Qualliotine JR, Rettig E, et al. Changes in Unknown Primary Squamous Cell Carcinoma of the Head and

2. Neck at Initial Presentation in the Era of Human Papillomavirus. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016; 142:223.

4. 4. Keller LM,GallowayTJ,Holdbrook T,et al.p16 status, pathologic and clinical characteristics, biomoleculer

5. signature,and long-term outcomes in head and necksquamous cell carcinomas of unknown primary. Head and Neck

6. 2014;36:1677

7. 5. McDowell LJ,Young RJ,Johnston ML, et al. p16 positive lymph node metastasis from head and necksquamous cell

8. carcinoma: No association with high risk human papillomavirus or prognosis and implications fort he workup of the

9. unknown primary. Cancer2016;122:1201

1. 6. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous

cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. Head Neck 2011; 33:935.

2. 7. Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, et al. Role of 18F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary

3. unknown carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267:1785.

4. 8.. Miller FR, Karnad AB, Eng T, et al. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a

negative PET scan and negative panendoscopy. Head Neck 2008; 30:28.

5. 9. Keller F, Psychogios G, Linke R, et al. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between

6. positron emission tomography (PET) and PET/CT. Head Neck 2011; 33:1569.

7. 10. Lapeyre M, Malissard L, Peiffert D, et al. Cervical lymph node metastasis from an unknown primary: is a

8. tonsillectomy necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:291.

11. Mendenhall WM, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Squamous cell carcinoma metastatic to the neck from an unknown

head and neck primary site. Am J Otolaryngol 2001; 22:261.

12. Waltonen JD, Ozer E, Schuller DE, Agrawal A. Tonsillectomy vs. deep tonsil biopsies in detecting occult tonsil

tumors. Laryngoscope 2009; 119:102.

13 .Mehta V, Johnson P, Tassler A, et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors

of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. Laryngoscope 2013; 123:146.

14. Durmus K, Rangarajan SV, Old MO, et al. Transoral robotic approach to carcinoma of unknown primary. Head Neck

2014; 36:848.

15. Graboyes EM, Sinha P, Thorstad WL, et al. Management of human papillomavirus-related unknown primaries of the

head and neck with a transoral surgical approach. Head Neck 2015; 37:1603.

16. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in

the United States. J Clin Oncol 2011; 29:4294.

17. Jannapureddy S, Cohen C, Lau S, et al. Assessing for primary oropharyngeal or nasopharyngeal squamous cell

carcinoma from fine needle aspiration of cervical lymph node metastases. Diagn Cytopathol 2010; 38:795

18. Patel SG, Lydiatt WM, Ridge JA, et al. Cervical lymph nodes and unknown primary tumors of the head and neck. In:

AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.67.

19. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown

Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020; 38:2570.

20. Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA. Cancer of unknown primary: does treatment modality make a

difference? Laryngoscope 2012; 122:1279.

21. Strojan P, Ferlito A, Langendijk JA, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown

primary to the neck: II. a review of therapeutic options. Head Neck 2013; 35:286.

22. Coster JR, Foote RL, Olsen KD, et al. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin:

indications for withholding radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:743.

23. Iganej S, Kagan R, Anderson P, et al. Metastatic squamous cell carcinoma of the neck from an unknown primary:

management options and patterns of relapse. Head Neck 2002; 24:236.

24. Nieder C, Gregoire V, Ang KK. Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a

tree to get an apple? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:727.

25. Argiris A, Smith SM, Stenson K, et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the

head and neck from an occult primary. Ann Oncol 2003; 14:1306.

26. Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, et al. Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown

primary squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 2006; 28:1090.

27. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results

from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol 2000; 55:121.

28. Başal Y, Eryılmaz A . Current Approaches to Primary Unknown Neck Metastases. Van Tıp Derg 2016; 23:295-300

29. Mourad WF, Hu KS, Shasha D, et al. Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic

squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. Anticancer Res 2014; 34:243.

30. Sher DJ, Balboni TA, Haddad RI, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy using intensity-modulated

radiotherapy for unknown primary of head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80:1405.

Presentation ID / Sunum No= 180

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1281-942X

The Assessment of Myocardial Repolarization Parameters in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Dr. Tolga Doğan[1], Dr. Mucahit Yetim[2]

[1]SBU Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
**Corresponding author: Tolga DOĞAN*

Abstract

Purpose: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common cause of end-stage renal disease (ESRD). In this disease, cardiovascular complications are the most important cause of morbidity and mortality. The coexistence of hypertension and left ventricular hypertrophy (LVH) is common in ADPKD. Potentially arrhythmogenic changes occur in LV electrophysiology. Myocardial repolarization can be assessed by calculating QT dispersion (QTd), corrected QT dispersion (cQTd), and transmural repolarization dispersion (TDR) with a 12-lead electrocardiogram (ECG). The aim of this study was to evaluate the repolarization parameters in patients with ADPKD without significant cardiac and renal involvement. Methods: This prospective and observational study enrolled 61 (35 female) ADPKD patients and 42 (24 female) control patients who were admitted to Hitit University Department of Cardiology between June 2018 and December 2018. The participants were divided into control and patient groups. Standard 12-lead ECGs were obtained from all patients, laboratory analyzes and echocardiographic imaging of the patients were performed. Results: Systolic and diastolic blood pressure and the frequency of hypertension were significantly higher in patients with ADPKD. Among the echocardiographic parameters, LVEF, LVESD, LVEDD, A and a' amplitudes and E/e' ratios were not significantly different between the groups. All other echocardiographic parameters, including LAD, IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, IVRT, e' amplitude and LVH prevalence, E amplitude and E/A ratio were significantly lower in ADPKD patients compared to controls. TP-e interval (80.8±7.1 vs. 74.7±10.8; p<0.001), Tp-e/QT ratio (0.20±0.24 vs. 0.19±0.26, p<0.001), Tp-e/QTc ratio (0.19) ± 0.17 vs. 0.17±0.32, p=0.004) Tp-e dispersion was significantly lower in ADPKD patients than in the control group (14.01±9.72 vs. 24.33 ±11.36, p<0.001) Discussion: Evaluation of ECG parameters of ADPKD patients with left ventricular hypertrophy may help to identify patients with high risk profiles before progressing to end-stage renal disease disease. More electrophysiological studies are needed in this regard.

Keywords: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, Left Ventricular Hypertrophy, TP-e Interval, TP-e/QTc Ratio

INTRODUCTION

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary cause of end stage renal disease (ESRD), and is typified by renal cysts that can begin early in life, although clinical complications typically manifest in the 3rd or 4th decade of life (1). Patients with ADPKD face a progressive disease course that often culminates in kidney failure, which necessitates dialysis or kidney transplantation (2).

ADPKD is a systemic disease with extra-renal manifestations involving the cardiovascular system including hypertension, intracranial aneurysms, arrhythmias and dilated cardiomyopathy (3-6). Moreover, left ventricular hypertrophy (LVH) is also a common sign in normotensive ADPKD patients (7). LVH is a well-recognized risk factor for cardiovascular disease, and is associated with malignant ventricular arrhythmias, leading to sudden cardiac death (8). Several animal studies have demonstrated that LVH can lead to alterations of ion channel density and expression, prolonged action potential duration and transmural dispersion of repolarization (TDR) (9, 10).

Myocardial repolarization can be assessed by calculating QT dispersion (QTd), corrected QT dispersion (cQTd) and TDR by 12 lead electrocardiography (ECG) (11). Tp-e interval is defined as the transmural dispersion index of ventricular repolarization and it is known that a large increase in TDR triggers arrhythmia (12). Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios are new index that are not affected by heart rate variability, being more important than other repolarization parameters in determining ventricular repolarization dispersion (13).

The aim of this study is to evaluate the repolarization parameters in patients with ADPKD without apparent cardiac and renal involvement.

MATERIALS AND METHODS

This prospective and observational study enrolled 61 (35 female) ADPKD patients and 84 (39 female) control patients who were admitted to Hitit University Department of Cardiology between June 2018 and December 2018. The study protochol was approved by the Local Ethics Committee. ADPKD was diagnosed and defined according to the ultrasonographic criteria published previously (14). Patients with heart failure and coronary artery disease, renal failure, left ventricular systolic dysfunction previously determined by echocardiography moderate or severe heart valve disease, atrial fibrillation were excluded. Office blood pressure measurements and transthoracic echocardiography were performed in each patient and blood samples for laboratory analyses were obtained.

Echocardiographic assessment

All patients were evaluated by transthoracic echocardiography which was performed by two cardiologists by using Vivid S5 system (GE medical systems, Andover, MA, USA) device in left supine position and parasternal short axis scanning. B-Mode, M-mode, pulse wave and tissue Doppler parameters were measured according to the American Society of Echocardiography guidelines (15). The left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), end-diastolic interventricular septal thickness (IVST) and posterior wall thickness (PWT) were measured on the parasternal long-axis view. Left ventricular ejection fractions (LVEF) of the patients were calculated by using biplane Simpson's method (16). The early diastolic peak flow velocity (E), late diastolic peak flow velocity (A), E/A ratio and E wave deceleration time (DT) were measured by transmitral Doppler imaging in the apical 4-chamber view. Mitral annular velocities were measured by tissue Doppler imaging performed in the apical views. Septal e' and a' velocities were measured and E/e' ratio was calculated to estimate left ventricular filling pressures (17).

Electrocardiography

The standard 12-lead ECGs were obtained at a paper speed of 25 mm/s, amplitude of 10 mm/mv, and a filter range 0.04 to 40 Hz from all patients. QT and Tpe measurements in ECGs were performed by two independent and experienced cardiologists using ruler and magnifier.

The rates of Pmax and Pmin durations were measured and p wave dispersion (P-WD) was calculated through the difference between Pmax and Pmin duration. QT interval was measured from the onset of QRS to the end of the T-wave. The end of the T-wave was defined as the point of return to the isoelectric line. Correction of the QT interval for heart rate (QTc) was performed using Formula (18). QT dispersion (cQTd) was defined as the difference between the longest and the shortest QT distance in a 12-lead ECG. TP-e interval, the peak of T wave to the end point was measured with a ruler (The Tp-e interval was measured as the averages of all leads from the peak of T wave to the end). Tp-e dispersion (Tp-ed) was defined as the difference between the longest and shortest Tp-e distance in a 12-lead ECG. Tp-e/QT ratio, was calculated from these measurements.

Laboratory Analysis

The fasting blood samples were collected and centrifuged at 1500 x g for 15 min. Routine serum biomarkers such as glucose, urea, creatinin, creatinine clearance, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), sodium, potassium, calcium, phosphorus, uric acid, total protein, albumin, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride, total cholesterol and complete blood count were measured by standart laboratory methods (Beckmann Coulter aU5800 Autoanalyser, Beckmann Coulter Inc, Brea, California, US.).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. (IBM Corp. Armonk, NY). The variables were investigated using analytical methods (Kolmogorov–Smirnov/Shapiro–Wilk test) to determine whether or not they were approximately normally distributed. Descriptive statistics were reported as mean with standard deviation for continuous variables with normal distribution, median and 25th-75th percentile values for continuous variables without normal distribution, and frequencies with percentages for the categorical variables. Group comparisons for continuous variables were tested using Student t test when data distribution was normal and using Mann-Whitney U test when data distributions were not normal. Comparisons for categorical variables were evaluated by $\chi 2$ test. Significance level was accepted as $p<0.05$ in all statistical analyses. A multiple variable logistic regression analysis was also conducted to predict the presence of fragmented QRS using significant univariate predictors. The cut-off values were estimated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

RESULTS

The study population was composed of 61 patients with ADPKD (35 women, mean age: 49.9±14.1 years) and 84 control patients (39 women, mean age: 48.5±8.2 years). A comparison of the demographical, clinical, and laboratory characteristics between ADPKD patients and controls was shown in Table 1. The groups had similar gender and age distribution. No significant difference was found in body mass index, the frequencies of diabetes mellitus, coronary artery disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and smoking status between the groups (Table 1). Systolic and diastolic blood pressure and the frequency of hypertension were significantly higher in patients with ADPKD.

Table 1. Comparison of demographic characteristics and laboratory parameters between the study groups.

Variables	ADPKD (n=61)	Controls (n=84)	p value
Demographic parameters			
Age (years)	49.9±14.1	48.5±8.2	0.463
Gender, female, n(%)	35 (57.4)	39 (46.4)	0.193
Body mass index (kg/m2)	28.9±4.6	28.1±3.6	0.256
Systolic blood pressure (mmHg)	132.9±18.3	123.8±14.3	**<0.001**
Diastolic blood pressure (mmHg)	86.4±12.5	77.9±8.2	**<0.001**
Hypertension, n(%)	26 (42.6)	20 (23.8)	**0.016**
Diabetes Mellitus, n(%)	12 (19.7)	14 (16.7)	0.641
Coronary Artery Disease, n(%)	8 (13.1)	6 (7.1)	0.229
Congestive Heart Failure, n(%)	3 (4.9)	7 (8.3)	0.423
COPD, n(%)	6 (9.8)	5 (6)	0.383
Smoking, n(%)	9 (14.8)	17 (20.2)	0.395
Laboratory parameters			
WBC ($x10^3$/mL)	6.5±1.6	6.4±1.5	0.693
Haemoglobin (g/dL)	13.4±1.5	13.8±1.3	0.197
Platelet ($x10^3$cells/dL)	242.7±58.7	259.4±60.4	0.099

MPV, fL	10.4±0.9	10.3±0.5	0.373
Glucose (mg/dL)	95.2±14.3	90.4±20.9	0.126
BUN (mg/dL)	19 (14-29)	13 (11-16)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.1 (0.8-1.7)	0.7 (0.6-0.8)	<0.001
Creatinine Clearance (mL/min)	70 (35-97)	106 (96-111)	<0.001
Aspartate aminotransferase (U/L)	15 (11-24)	17 (12-23)	0.151
Alanine aminotransferase (U/L)	19 (15-23)	19 (16-24)	0.354
Sodium (mEq/L)	139.5±2.8	140.6±1.5	0.149
Potasium (mEq/L)	4.4±0.4	4.3±0.3	0.185
Calcium (mg/dL)	9.3±1.5	9.6±1.3	0.001
Phosphorus (mg/dL)	3.6±0.6	3.5±0.4	0.581
Uric Acid (mg/dL)	6.2±1.6	5.1±1.1	<0.001
Total Protein (g/dL)	6.9±1.1	7.1±0.8	0.787
Albumin (g/dL)	3.9±0.9	4.2±0.5	0.010
Total cholesterol (mg/dL)	197.8±41.6	202.9±43.7	0.479
Triglyceride (mg/dL)	136.7±59.9	139.4±62.8	0.746
Low-density lipoprotein (mg/dL)	123.2±34.2	126.5±35.2	0.664
High-density lipoprotein (mg/dL)	48.9±9.4	51.5±11.3	0.165
C-reactive Protein (mg/L)	3.7 (3.1-4.5)	3.2 (2.7-3.8)	0.002
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/h)	25 (9-36)	9 (7-17)	<0.001

Abbreviations: ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, BUN: Blood Urea Nitrogen, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, MPV: Mean Platelet Volume, WBC: White Blood Cell

The laboratory parameters were compared between ADPKD patients and controls. There was no significant difference in terms of routine serum biomarkers including fasting blood glucose, sodium, potassium, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, phosphorus, triglyceride, low density lipoprotein, total cholesterol, high density lipoprotein and complete blood count parameters including white blood cells, haemoglobin, platelet count and mean platelet volume. On the other hand, blood urea nitrogen, creatinine, uric acid, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate were significantly higher while creatinine clearance, calcium and albumin were significantly lower in patients with ADPKD as compared to the controls.

The echocardiographic parameters were compared between ADPKD patients and controls. Among echocardiographic parameters, no significant difference was found in LVEF, LVESD, LVEDD, A and a' amplitudes and E/e' ratio between the groups. All other echocardiographic parameters including LAD, IVST, PWT, LVM, LVMI, DT, IVRT, e' amplitude and the LVH prevalence were significantly higher while E amplitude and E/A ratio were significantly lower in ADPKD patients as compared to controls.

Comparison of electrocardiographic parameters are summarized in the Table 2. There was no significant difference in terms of heart rate, P wave duration, P wave dispersion, PR interval, QRS duration, QT interval, corrected QT (QTc) interval, and QTc dispersiyon between the groups. However, TP-e interval (80.8±7.1 vs. 74.7±10.8; p<0.001), Tp-e/QT ratio (0.20±0.24 vs. 0.19±0.26, p<0.001), Tp-e/QTc ratio (0.19±0.17 vs. 0.17±0.32, p=0.004) were significantly higher while Tp-e dispersion was significantly lower (14.01±9.72 vs. 24.33 ±11.36, p<0.001) in ADPKD patients than the control group (Figure 1).

Table 2. Comparison of echocardiographic and electrocardiographic parameters between the study groups.

Variables	ADPKD (n=61)	Controls (n=84)	p value
Echocardiographic parameters			
Left atrial diameter (mm)	37.1±4.3	34.2±3.9	0.001
LV ejection fraction (%)	62.6±4.6	60.7±7.3	0.572
LV end-diastolic diameter (mm)	43.7±3.7	42.4±5.7	0.323
LV end-systolic diameter (mm)	28.3±3.3	27.4±5.9	0.139
Interventricular septal thickness(mm)	11.2±1.5	9.5±1.3	<0.001
Posterior wall thickness (mm)	11.1±1.4	9.4±1.5	<0.001
LV Mass (g)	106.9±42.3	133.7±49.4	0.001
LV Mass Index (g/m^2)	88.4±24.7	69.6±26.2	<0.001
LV Hypertrophy, n(%)	33 (54.1)	17 (20.2)	<0.001
E (m/s)	0.65±0.19	0.75±0.16	0.001
A (m/s)	0.76±0.15	0.73±0.19	0.186
E/A ratio	0.84±0.39	1.06±0.41	0.002
DT (ms)	179.1±45.3	172.2±39.8	<0.001
IVRT (ms)	114.1±29.8	84.4±23.5	<0.001
e' (cm/s)	7 (5-10)	9 (7-13)	<0.001
a' (cm/s)	9 (6-11)	9.5 (7-11.5)	0.291
E/e' ratio	8.3 (6.4-11.5)	7.8 (5.8-10)	0.112
Electrocardiographic parameters			
Heart Rate (bpm)	74.1±13.2	71.9±10.1	0.253
P wave duration (msec)	102.8±15.1	104.8±18.6	0.478
P wave dispersion (msec)	29.9±6.1	31.3±9.2	0.664
PR interval (msec)	206.4±77.9	197.2±78.8	0.375
QRS duration (msec)	96.2±17.4	92.2±17.1	0.188
QT interval (msec)	371.1±50.5	381.3±28.6	0.123
Corrected QT interval (msec)	411.8±24.2	416.1±28.5	0.321
QTc dispersiyon (msec)	34.9±52.1	37.6±21.7	0.668
Tp-e interval (msec)	80.8±7.1	74.7±10.8	<0.001
Tp-e dispersiyon (msec)	14.1±9.7	21.3±11.4	<0.001
Tp-e/QT ratio	0.20±0.02	0.19±0.03	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.19±0.02	0.17±0.03	0.004

Abbreviations: ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, DT: Deceleration Time, IVRT: Isovolumic Relaxation Time, LV: Left Ventricle

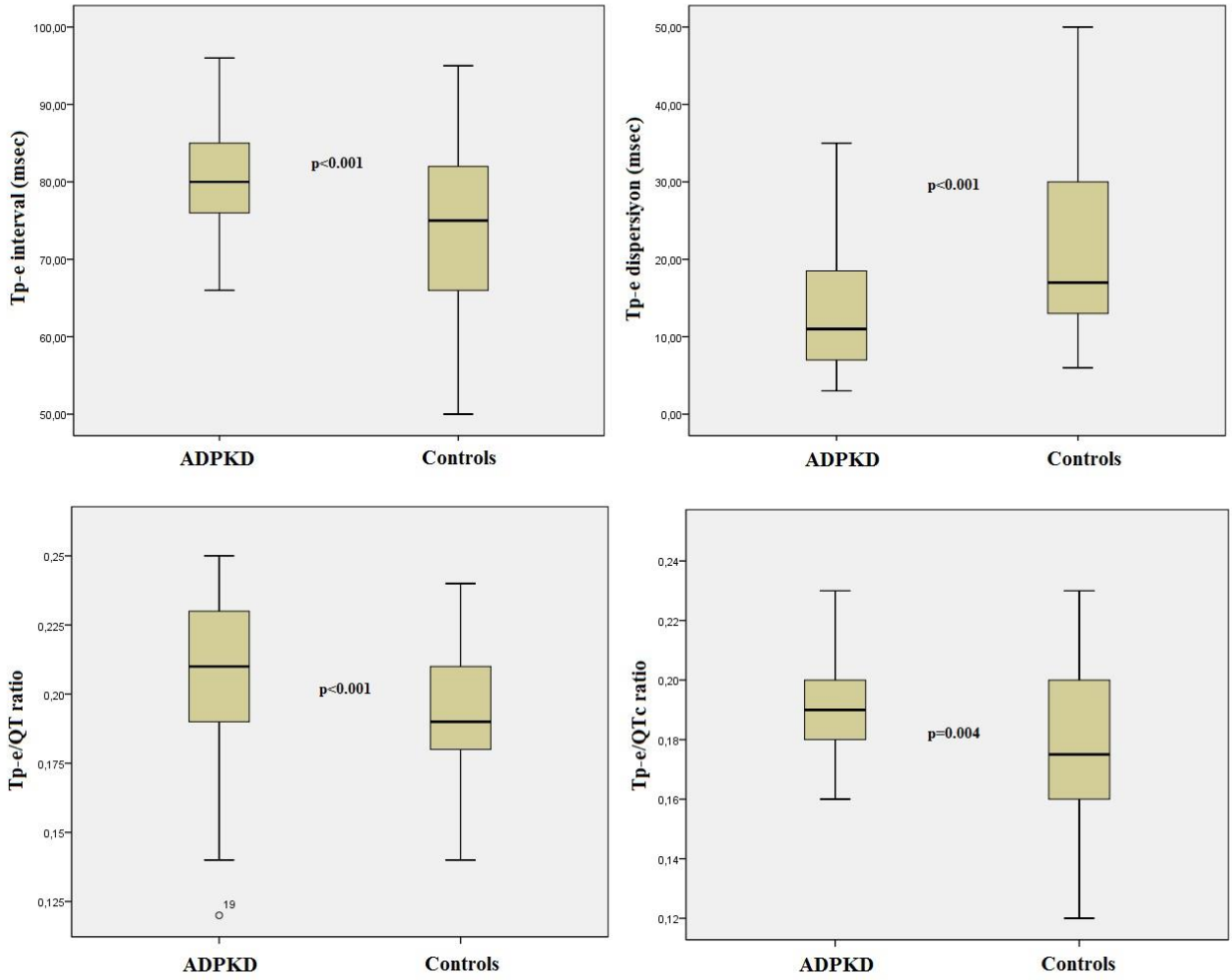


Figure 1. Tp-e interval,Tp-e dispersion , Tp-e/Qt ratio and Tp-e/QTc ratio between in the groups

DISCUSSION

The major finding of the study is that Tp-e interval, Tp-e / QT and Tp-e / QTc ratios were significantly higher while Tp-e dispersion was significantly lower in patients with ADPKD as ventricular repolarization parameters compared to the control group. We also observed that LV diastolic parameters, including the E/A ratio, DT, and IVRT were impaired in ADPKD patients.

LVH, one of the most important risk factors for cardiac mortality, is also common in patients with ADPKD and is an indicator of poor prognosis for ESRD. Prolonged action potential duration secondary to LVH is considered to be the cause in the mechanism of arrhythmia (19-24). Previously, some studies have demonstrated that LVH resulted in a marked increase in ventricular repolarization time (25, 26). Because the end of repolarization of the M cells coincides with the end of the T wave, and the end of repolarization of the epicardial cells coincides with the peak of the T wave. The Tp-e interval has been accepted as an easy, assessable measure of TDR, which is related to arrhythmogenesis. Although Tp–e interval is affected by heart rate and body surface area, Tp–e/QTc ratio is represented as a more accurate index of ventricular repolarization (13). This suggests that in LVH there is a high transmural heterogeneity of repolarization, and hence has high arrhythmic risk. Previously, Zhao reported that LVH increased the QT interval, Tp-e interval and Tp-e/QT ratio of the body surface ECG (27). In addition, QT and QTc intervals known to be associated with ventricular arrhythmias have been reported to increase in hemodialysis and peritoneal dialysis patients (28, 29). However, in our study, although other repolarization parameters were similar to this study, the QT interval was not statistically significant. Recently, in a study from Turkey, Yenercağ et al demostrated that the Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio, which are increased in Fabry patients without LVH. Moreover, another significant finding was the positive correlation found between these repolarization parameters and LV diastolic dysfunction (30). We believe that the cause of significant elevation of ventricular repolarization parameters in

patients with ADPKD is due to LVH related systemic effects such as RAAS activation, oxidative stress, endothelial dysfunction, vascular inflammation and that LVH is caused by increased heterogeneity in ventricular repolarization. In addition, high sedimentation level and serum neutrophil/lymphocyte ratio in the ADPKD group reflect the role of inflammation in this pathophysiology. Early detection of LVH, which is a poor prognostic indicator that signals the presence of end organ damage and can be seen before renal dysfunction, and early initiation of anti-hypertensive treatment that inhibits RAAS activation may reduce malignant arrhythmias and other cardiovascular complications.

Diastolic dysfunction develops secondary to cardiac involvement and hypertension of ADPKD patients (5). A study by Martinez-Vea has shown increased left ventricular diastolic dysfunction response during exercise even in young normotensive patients with ADPKD with well-preserved renal function (31). These findings suggest that cardiovascular involvement starts very early in the course of ADPKD. Previously, Oflaz et al indicated that both hypertensive and normotensive patients with ADPKD show significant biventricular diastolic dysfunction, suggesting cardiac involvement very early in the course of ADPKD. Moreover, left ventricular deceleration time and IVRT were significantly prolonged in normotensive patients with ADPKD compared with healthy subjects (32). However, despite these results, Almeide et al reported that diastolic dysfunction is not a prominent sign in young normotensive patients with ADPKD (33). We detected both early subclinical cardiac involment of ADPKD and evaluated the diastolic dysfunction. In our study, in this patient group, diastolic dysfunction was positively correlated with Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio. We have shown that increase left ventricular diastolic dysfunction in pre-hypertrophic phase is associated with an increase in repolarization parameters. This suggests that the cardiomyocyte involvement may be associated with the conduction system involvement. In addition, the severity of diastolic dysfunction increases as a result of hypertrophy and fibrosis in the left ventricle. Therefore, we can say that diastolic dysfunction without LVH in ADPKD patients may increase the risk of ventricular arrhythmia since it creates an arrhythmogenic environment. The significant correlation between affected repolarization parameters and LV diastolic dysfunction in our study significantly supports this hypothesis. These results may contribute to the prevention of heart failure and malignant arrhythmias in the early stage of the disease and the earlier initiation of medical therapy.

CONCLUSION

Consequently; evaluation of ECG parameters of ADPKD patients with left ventricular hypertrophy may help detect patients with high-risk profiles before progressing to ESRD and prevent worse outcomes such as cardiac arrhythmias and sudden death. More electrophysiological studies are needed.

REFERENCES

1. Torres VE, Harris PC. Strategies targeting cAMP signaling in the treatment of polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2014; 25:18-32.
2. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 1993; 329:332-342.
3. Alam A, Perrone RD. Left ventricular hypertrophy in ADPKD: changing demographics. Current hypertension reviews 2013; 9:27-31.
4. Helal I, Reed B, Mettler P, Mc Fann K, Tkachenko O, Yan XD, Schrier RW. Prevalence of cardiovascular events in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Nephrol 2012; 36:362-70.
5. Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. Nature reviews Nephrology 2009; 5:221-8.
6. Ecder T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. Current hypertension reviews 2013; 9:2-11.
7. Chapman AA. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1997; 8:1292–1297.
8. De Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J 2008; 29:741-7

9. Luo X, Lin H, Pan Z, Xiao J, Zhang Y, Lu Y, et al. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart. J Biol Chem 2008; 283:20045-52.

10. Marionneau C, Brunet S, Flagg TP, Pilgram TK, Demolombe S, Nerbonne JM. Distinct cellular and molecular mechanisms underlie functional remodeling of repolarizing K+ currents with left ventricular hypertrophy. Circ Res 2008; 102:1406-15.

11. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. Circulation. 1998; 97:467-72.

12. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? Heart Rhythm 2007; 4:1114-6.

13. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol 2008; 41:567-74.

14. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. J Am Soc Nephrol. 2009;20(1):205-212.

15. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978; 58:1072.

16. Peter W Wood, Jonathan B Choy, Navin C Nanda, Harald Becher. Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method. Echocardiography 2014; 31: 87–100

17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277–314.

18. Bazett H. An analysis of time relations of electrocardiograms. Heart 1920; 7:353-70.

19. Aronson RS. Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. Circ Res 1980; 47:443–454.

20. Aronson RS. Afterpotentials and triggered activity in hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. Circ Res 1981; 48:720–727.

21. Kowey PR, Friechling TD, Sewter J, Wu Y, Sokil A, Paul J, et al. Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade. Circulation 1991; 83: 2067–2075.

22. Ben-David J, Zipes DP, Ayers GM, Pride HP. Canine left ventricular hypertrophy predisposes to ventricular tachycardia induction by phase 2 early afterdepolarizations after administration of BAY K 8644. J Am Coll Cardiol 1992; 20:1576–1584.

23. Rials SJ, Wu Y, Ford N, Pauletto FJ, Abramson SV, Rubin AM, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart. Circulation 1995; 91:426–430.

24. Wolk R, Sneddon KP, Dempster J, Kane KA, Cobbe SM, Hicks MN. Regional electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy in isolated rabbit hearts under normal and ischaemic conditions. Cardiovasc Res 2000; 48:120–128

25. Guo D, Young L, Patel C, Jiao Z, Wu Y, Liu T, et al. Calcium-activated chloride current contributes to action potential alternations in left ventricular hypertrophy rabbit. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 295:H97- 104.

26. Salles GF, Cardoso CR, Leocadio SM, Muxfeldt ES. Recent ventricular repolarization markers in resistant hypertension: are they different from the traditional QT interval? Am J Hypertens 2008; 21:47-53.

27. Zhao Z, Yuan Z, Ji Y, Wu Y, Qi Y. Left Ventricular Hypertrophy Amplifies the QT, and Tp-e Intervals and the Tp-e/ QT Ratio of Left Chest ECG. J Biomed Res 2010; 24:69-72.

28. Jaroszynski AJ, Zaluska WT, Ksiazek A. Effect of haemodialysis on regional and transmural inhomogeneities of the ventricular repolarisation phase. Nephron Clinical Practice 2005; 99:c24–c30

29. Morris ST, Galiatsou E, Stewart GA, et al. QT dispersion before and after hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1999; 10:160–163

30. Yenerçağ M, Arslan U. Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio and Their Association With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Fabry Disease Without Left Ventricular Hypertrophy. J Electrocardiol 2020; 59:20-24.

31. Martinez-Vea A, Bardaji A, Gutierrez C, et al. Exercise blood pressure, cardiac structure, and diastolic dysfunction in young normotensive patients with polycystic kidney disease: A prehypertensive state. Am J Kidney Dis 44:216–223, 2004

32. Oflaz H, Alisir S, Buyukaydin B, Kocaman O, Turgut F, Namli S, et al. Biventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. Kidney Int 2005; 68:2244-9.

33. Almeida EA, de Oliveira EI, Lopes JA, Almeida A, Prata MM. Tissue Doppler Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Function in Young Adults With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2006; 47:587-92.

Table 1. Comparison of demographic characteristics and laboratory parameters between the study groups.

Variables	ADPKD (n=61)	Controls (n=84)	p value
Demographic parameters			
Age (years)	49.9±14.1	48.5±8.2	0.463
Gender, female, n(%)	35 (57.4)	39 (46.4)	0.193
Body mass index (kg/m2)	28.9±4.6	28.1±3.6	0.256
Systolic blood pressure (mmHg)	132.9±18.3	123.8±14.3	**<0.001**
Diastolic blood pressure (mmHg)	86.4±12.5	77.9±8.2	**<0.001**
Hypertension, n(%)	26 (42.6)	20 (23.8)	**0.016**
Diabetes Mellitus, n(%)	12 (19.7)	14 (16.7)	0.641
Coronary Artery Disease, n(%)	8 (13.1)	6 (7.1)	0.229
Congestive Heart Failure, n(%)	3 (4.9)	7 (8.3)	0.423
COPD, n(%)	6 (9.8)	5 (6)	0.383
Smoking, n(%)	9 (14.8)	17 (20.2)	0.395
Laboratory parameters			
WBC (x10^3/mL)	6.5±1.6	6.4±1.5	0.693
Haemoglobin (g/dL)	13.4±1.5	13.8±1.3	0.197
Platelet (x10^{3}cells/dL)	242.7±58.7	259.4±60.4	0.099
MPV, fL	10.4±0.9	10.3±0.5	0.373
Glucose (mg/dL)	95.2±14.3	90.4±20.9	0.126
BUN (mg/dL)	19 (14-29)	13 (11-16)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.1 (0.8-1.7)	0.7 (0.6-0.8)	<0.001
Creatinine Clearance (mL/min)	70 (35-97)	106 (96-111)	<0.001
Aspartate aminotransferase (U/L)	15 (11-24)	17 (12-23)	0.151
Alanine aminotransferase (U/L)	19 (15-23)	19 (16-24)	0.354
Sodium (mEq/L)	139.5±2.8	140.6±1.5	0.149
Potasium (mEq/L)	4.4±0.4	4.3±0.3	0.185
Calcium (mg/dL)	9.3±1.5	9.6±1.3	0.001
Phosphorus (mg/dL)	3.6±0.6	3.5±0.4	0.581

Uric Acid (mg/dL)	6.2±1.6	5.1±1.1	<0.001
Total Protein (g/dL)	6.9±1.1	7.1±0.8	0.787
Albumin (g/dL)	3.9±0.9	4.2±0.5	0.010
Total cholesterol (mg/dL)	197.8±41.6	202.9±43.7	0.479
Triglyceride (mg/dL)	136.7±59.9	139.4±62.8	0.746
Low-density lipoprotein (mg/dL)	123.2±34.2	126.5±35.2	0.664
High-density lipoprotein (mg/dL)	48.9±9.4	51.5±11.3	0.165
C-reactive Protein (mg/L)	3.7 (3.1-4.5)	3.2 (2.7-3.8)	0.002
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/h)	25 (9-36)	9 (7-17)	<0.001

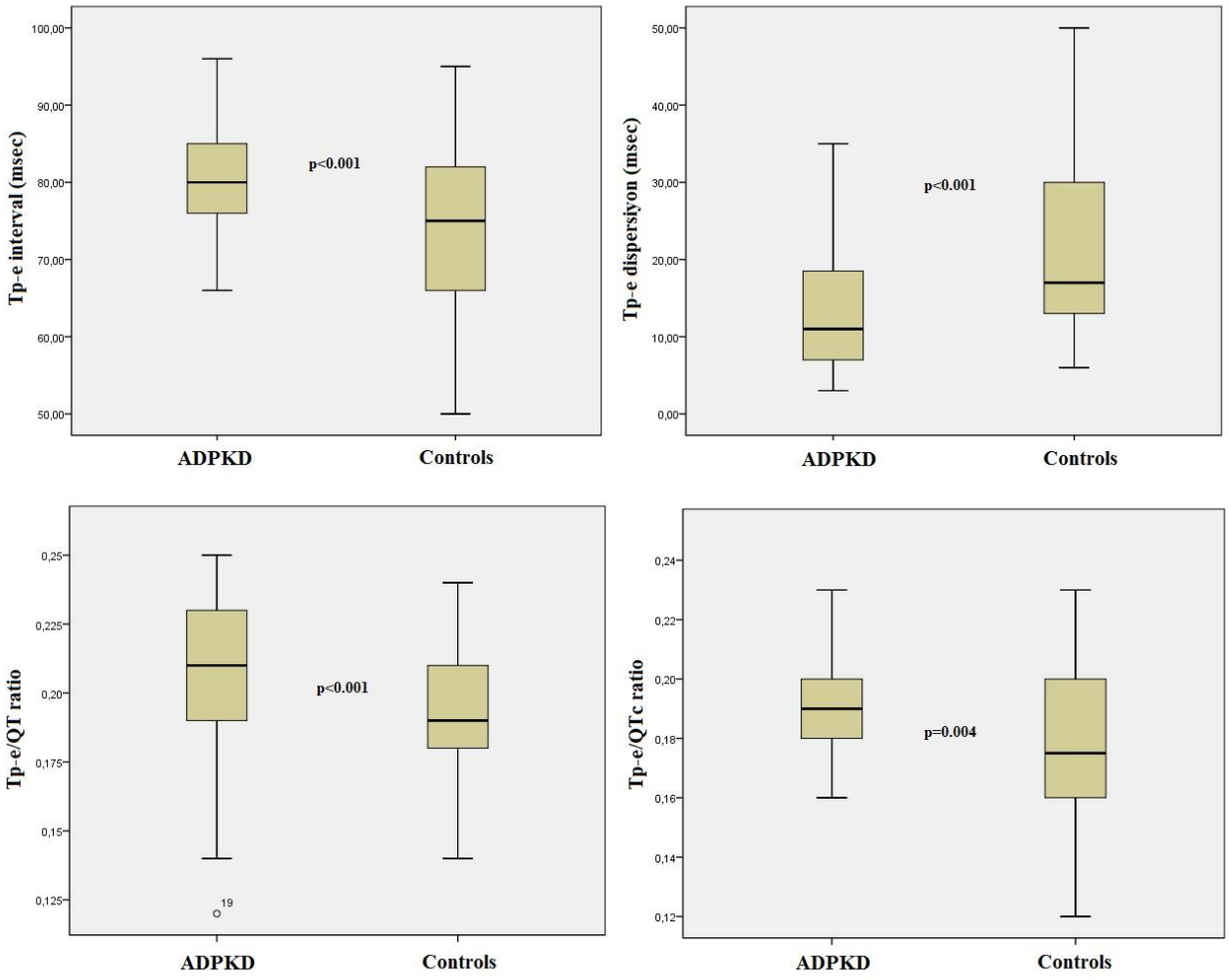
Abbreviations: ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, BUN: Blood Urea Nitrogen, COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, MPV: Mean Platelet Volume, WBC: White Blood Cell

Table 2. Comparison of echocardiographic and electrocardiographic parameters between the study groups.

Variables	**ADPKD (n=61)**	**Controls (n=84)**	**p value**
Echocardiographic parameters			
Left atrial diameter (mm)	37.1±4.3	34.2±3.9	0.001
LV ejection fraction (%)	62.6±4.6	60.7±7.3	0.572
LV end-diastolic diameter (mm)	43.7±3.7	42.4±5.7	0.323
LV end-systolic diameter (mm)	28.3±3.3	27.4±5.9	0.139
Interventricular septal thickness(mm)	11.2±1.5	9.5±1.3	<0.001
Posterior wall thickness (mm)	11.1±1.4	9.4±1.5	<0.001
LV Mass (g)	106.9±42.3	133.7±49.4	0.001
LV Mass Index (g/m^2)	88.4±24.7	69.6±26.2	<0.001
LV Hypertrophy, n(%)	33 (54.1)	17 (20.2)	<0.001
E (m/s)	0.65±0.19	0.75±0.16	0.001
A (m/s)	0.76±0.15	0.73±0.19	0.186
E/A ratio	0.84±0.39	1.06±0.41	0.002
DT (ms)	179.1±45.3	172.2±39.8	<0.001
IVRT (ms)	114.1±29.8	84.4±23.5	<0.001
e' (cm/s)	7 (5-10)	9 (7-13)	<0.001
a' (cm/s)	9 (6-11)	9.5 (7-11.5)	0.291
E/e' ratio	8.3 (6.4-11.5)	7.8 (5.8-10)	0.112
Electrocardiographic parameters			
Heart Rate (bpm)	74.1±13.2	71.9±10.1	0.253

P wave duration (msec)	102.8±15.1	104.8±18.6	0.478
P wave dispersion (msec)	29.9±6.1	31.3±9.2	0.664
PR interval (msec)	206.4±77.9	197.2±78.8	0.375
QRS duration (msec)	96.2±17.4	92.2±17.1	0.188
QT interval (msec)	371.1±50.5	381.3±28.6	0.123
Corrected QT interval (msec)	411.8±24.2	416.1±28.5	0.321
QTc dispersiyon (msec)	34.9±52.1	37.6±21.7	0.668
Tp-e interval (msec)	80.8±7.1	74.7±10.8	<0.001
Tp-e dispersiyon (msec)	14.1±9.7	21.3±11.4	<0.001
Tp-e/QT ratio	0.20±0.02	0.19±0.03	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.19±0.02	0.17±0.03	0.004

Abbreviations: ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, DT: Deceleration Time, IVRT: Isovolumic Relaxation Time, LV: Left Ventricle



Presentation ID / Sunum No= 182

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-7513-5872

Koroner Arter Hastalığı Olan Bireylerde Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığının Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi

Ph.d. Cand. Yahya Tahta[1], Asst. Prof. Dr. Hasan Akkaya[2], Assod. Prof. Dr. Mehtap Nisari[3], Dr. Mehtap Şahingöz Tahta[4], Ph.d. Cand. Mustafa Öztürk[5]

[1]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Seviye Yoğun Bakım
[2]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
[3]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
[4]Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde Zübeyde Hanım Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İlk ve Acil Yardım Programı
[5]Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi, Acil Servis Kriz-Koordinasyon
**Corresponding author: YAHYA TAHTA*

Özet

Amaç: Dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan koroner arter hastalığının yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır. Hastalık durumunda takip ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde kullanılabilen antropometrik ölçüm değerleri giderek önem kazanmakta ve KAH gibi kronik hastalıkların tahmini konusunda da kullanışlı olabilmektedir. KAH tanısında ve takibinde epikardiyal yağ doku kalınlığının önemine rağmen, insanlarda yapılan tanımlayıcı çalışmaların ve epikardiyal yağ dokusunun antropometrik ölçümlerle ilişkisine dair bilgilerin sınırlı olmasından dolayı bu çalışma, KAH olan bireylerin epikardiyal yağ doku kalınlığı ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır. Materyal ve metod: Araştırmaya kardiyoloji bölümüne başvurmuş onamları alınmış ek bir hastalığı olmayan, 18 yaş ve üstü koroner arter hastalığı tanısı konulmuş olan 117 (62 erkek, 55 kadın) birey dahil edilmiştir. Epikardiyal yağ doku kalınlıkları standart teknik ile transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüştür. Antropometrik ölçümlerde tartı, mezura ve stadiometre kullanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, ortalama, min.-max.) ile epikardiyal yağ doku kalınlığının antropometrik ölçümlerle ilişkisin incelenmesinde pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerin %53.0'ının cinsiyeti erkek %47.0'ının kadındır, yaş ortalaması ise 57.21±10.61 yıldır. Antropometrik ölçümler ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, araştırmaya katılan bireylerin boy uzunluğu ($r=0.333$; $p<0.001$), kilo ($r=0.431$; $p<0.001$), BKİ ($r=0.330$; $p<0.001$), boyun çevresi ($r=0.400$; $p<0.001$), göğüs üst yarımının çevresi ($r=0.466$; $p<0.001$), bel çevresi ($r=0.352$; $p<0.001$) ve BelÇ/KÇ ($r=0.307$; $p<0.05$) ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönlü orta düzeyli anlamlı bir ilişki, boyun uzunluğu ($r=0.248$; $p<0.05$) ve saggital bel yüksekliği ($r=0.270$; $p<0.05$) ile de epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur. Sonuç: Sonuç olarak, antropometrik ölçüm değerleri arttıkça epikardiyal yağ doku kalınlığı da anlamlı bir şekilde artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Hastalığı, Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı, Antropometrik Ölçüm

Giriş

Dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan (1) koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerin aterosklerotik plaklarla tıkanması sonucu besledikleri miyokard alanının iskemisine bağlı olarak belirti ve bulguların görülmesi ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (2) ve yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır (1). Ülkemizde KAH'a bağlı ölümler tüm ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 yılı verilerine göre Türkiye'nin de içinde bulunduğu Avrupa Bölgesinde ölüm oranları %25.4 olarak belirtilmiştir (4). KAH her iki cinsiyette tüm ölümlerin en sık nedeni olmasının yanında, neden olduğu hastalıklar ve tedavi maliyetinin topluma getirdiği sosyoekonomik yük nedeniyle de önemli bir sağlık sorunudur (5). Gelişmiş ülkelerde yıllık KAH mortalitesinin 45 yaş üstü erkeklerde 0.02-0.09, kadınlarda 0.006-0.03 arasında olduğu, TEKHARF çalışmasına göre ise aynı yaş grubunda KAH'a bağlı mortalite oranı erkeklerde 0.09, kadınlarda 0.05 olarak bulunmuştur (6).

KAH risk faktörlerinden değiştirilemez risk faktörleri yaş, cinsiyet, ırk, aile öyküsü; değiştirilebilir risk faktörleri ise tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara, kronik böbrek hastalığı (KBY), obezite ve metabolik sendrom, dislipidemidir (7,8). Değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile KAH önlenebilmekte, kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranlarında ciddi düşüşler elde edilebilmektedir (9). Bu sebeplerden dolayı, bilim adamları ve endüstri sektörü KAH'a ilgi duymaktadır ve her geçen gün de KAH'ın tanı ve tedavisine yönelik araştırmalar yapılarak, gelişmeler takip edilmektedir (10).

Literatürde KAH ile ilişkili olduğu ifade edilen (11,12) epikardiyal yağ dokusu kalp ve koroner arterlerin etrafında yerleşmiş, parakrin, vazokrin ve enflamatuvar etkilere sahip visseral bir yağ dokusudur (13-15). Epikardiyal yağ dokusu sağlıklı durumlarda damar fonksiyonlarının koruyucu yönde düzenlenmesi ve enerji ihtiyacının sağlanması için önemli olmasına rağmen epikardiyal yağ dokusu artışı onun lipolitik, protrombotik ve proenflamatuvar bir organ haline dönüşmesine sebep olabilir (16). İnsan vücudunda bulunan anatomik ve işlevsel patolojileri görüntülemek için birçok yöntem vardır ancak bu yöntemler çoğunlukla uzmanlık gerektirir, uygulamak zaman alır ve yüksek maliyetlidir. Antropometrik ölçümler ise geçerliliği kanıtlanmış, yüksek duyarlılıklı, sonucu kısa sürede veren ve ucuz bir yöntemdir ve bu yönleriyle değerlendirildiğinde de oldukça avantajlıdır (17).

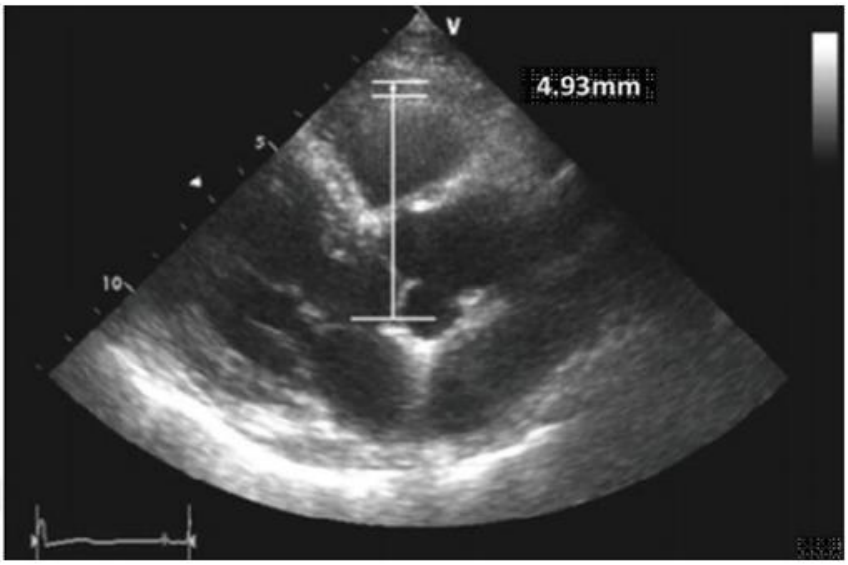
Hastalık durumunda takip ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde kullanılabilen antropometrik ölçüm değerleri giderek önem kazanmakta ve KAH gibi kronik hastalıkların tahmini konusunda da kullanışlı olabilmektedir (18). Bu yönde rutin olarak kullanılmayan yaş, cinsiyet, BKİ, boyun uzunluğu, boyun çevresi, göğüs üst yarısının çevresi bel çevresi, kalça çevresi, saggital bel yüksekliği gibi antropometrik ölçümler mevcuttur. KAH tanısında ve takibinde epikardiyal yağ doku kalınlığının önemine rağmen, insanlarda yapılan tanımlayıcı çalışmaların ve epikardiyal yağ dokusunun antropometrik ölçümlerle ilişkisine dair bilgilerin sınırlı olmasından dolayı bu çalışma, KAH olan bireylerin epikardiyal yağ doku kalınlığı ile antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve metod

Araştırmaya Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji bölümüne başvuran onamları alınmış ek bir hastalığı olmayan, 18 yaş ve üstü koroner arter hastalığı tanısı konulmuş olan 117 (62 erkek, 55 kadın) birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin epikardiyal yağ doku kalınlıkları standart teknik ile transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüştür.

Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlıkları Ölçümü

Araştırmaya dahil edilen bireylerin, epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları Transtorasik ekokardiyografi işlemleri, Kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Transtorasik ekokardiyografi görüntüleri, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji bölümündeki HD11XE (Philips-Hollanda) marka ekokardiyografi cihazı ve S4-2 transdüser (frekans aralığı, 2-4 MHz olan ekokardiyografi probu, Philips-Hollanda) ile parasternal ve apikal pencerelerden elde edilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri, iki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile parasternal uzun aks görüntülerinden ve anatomik işaret noktası olarak belirlenen aortik anulusa olabildiğince dik bir şekilde çizilen doğrunun geçtiği sağ ventrikül serbest duvarı ile perikard arasında kalan alandan, sistol sonunda yapılmıştır. Araştırmaya katılan bireylerden ekokardiyografik olarak görüntüsü net seçilemeyenler araştırmaya dahil edilmemiştir.



Şekil 1. Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusunun ölçümü

Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya katılan bireylerde; yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), boyun uzunluğu, boyun çevresi, göğüs üst yarısının çevresi, bel çevresi, kalça çevresi, saggital bel yüksekliği gibi değerler ölçülmüştür. Bu ölçümlerden bazılarının birbirine oranlanması ile de bel kalça oranı (BelÇ/KÇ) ve boyun çevresi-boyun uzunluğu (BÇ/BU) oranı hesaplanmıştır. Antropometrik ölçümlerde tartı, mezura ve stadiometre kullanılmıştır.

Kullanılan parametreler ve antropometrik ölçüm noktaları;

- **Boyun Uzunluğu(cm):** M. sternocleidomastoideus boyunca art. sternoclavicularis ile proc. mastoideus arasından;
- **Boyun Çevresi(cm):** bel ve sırtı dik olarak, öne karşıya doğru bakması sağlandıktan sonra prominentia laryngea seviyesinden geçen çevre uzunluğundan;
- **Bel Çevresi(cm):** Sonuncu costa kenarı ile crista iliaca arasındaki mesafenin ortasından;
- **Kalça çevre ölçümü (cm):** Önden symphysis pubis, arkadan ise gluteal kaslarının üzerinden geçen en geniş çevresinden;
- **Bel/kalça oranının Değerlendirilmesi:** Bel/kalça oranı ise, bel çevresi değerinin (cm) kalça çevresi değerine (cm) bölünmesiyle;
- **Göğsün Üst Yarımının Çevresi:** Fossa axillaris'in en üst seviyesinden;
- **Sagital Bel Yüksekliği**: Crista iliaca ile sonuncu costa arasındaki mesafenin ortası ile umblikus düzeyi arasından ölçülmüştür.
- **BKİ**: Kg/m2

Çalışmaya dahil edilen bireylerde ölçümlerin doğru ve net olması için dikkat edilen hususlar (19):

- Antropometrik ölçümler sırasında bireylerin kıyafetlerinin az, ince ve rahat olmasına;
- Ölçüm öncesi bireylere ölçümlerin içeriği, amacı ve uygulaması hakkında bilgi verilmesine;
- Aletlerin doğruluğunun her ölçüm öncesinde kontrol edilerek ölçümlere başlanmasına;
- Sağlıklı bir ölçüm yapılabilmesi için bireylerin aynı anda ve aynı ortamda ölçülmemesine;
- Ve ölçümlerin aynı kişi tarafından yapılmasına dikkat edilmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 24.00 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, ortalama, min.-max.) ile epikardiyal yağ doku kalınlığının antropometrik ölçümlerle ilişkisin incelenmesinde pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı, bağımsız değişken ile bağımlı değişken arasındaki ilişkinin gücünü gösterir. Korelasyon katsayısı "r" ile gösterilir ve -1.00-+1.00 arasında değer alır. Korelasyon katsayısının aldığı değerler (r=.10-.29 arasında ise küçük (zayıf), r=.30-.49 arasında ise orta ve r=.50-1.00 arasında ise büyük (güçlü)) korelasyon ilişkisinin

gücünü gösterir. Korelasyon katsayısının önündeki eksi ve artı işaretleri ilişkinin gücünü değil yönünü ifade eder (20). Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Koroner arter hastalığı olan bireylerde epikardiyal yağ doku kalınlığının antropometrik ölçümlerle ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada bireylerin %53.0'ının cinsiyeti erkek %47.0'ının kadındır, yaş ortalaması ise 57.21±10.61 yıldır. Boy uzunluğu ortalaması 168.14±7.64 cm, kilo ortalaması 75.95±13.00 kg, BKİ ortalaması 26.72±3.24 kg/m^2, boyun uzunluğu ortalaması 14.88±1.17 cm, boyun çevresi ortalaması 37.25±1.72 cm, BU/BÇ ortalaması 0.40±0.03, göğüs üst yarımının çevresi ortalaması 104.08±5.53 cm, Bel Çevresi ortalaması 106.60±9.89 cm, kalça çevresi ortalaması 108.71±4.25 cm, BelÇ/KÇ ortalaması 0.98±0.83cm, saggital bel yüksekliği ortalaması 26.08±1.47 cm ve epikardiyal yağ doku kalınlığı ortalaması 3.32±0.75 mm bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo1. Antropometrik ölçümlerden alınan değerlerin dağılımı

Antropometrik Ölçümler	**X̄ ±SS**	**Medyan (Min.-Max.)**
Yaş (Yıl)	57.21±10.61	56.00 (37.00-85.00)
Boy (cm)	168.14±7.64	167.00 (149.00-187.00)
Kilo (kg)	75.95±13.00	75.00 (50.00-129.00
BKİ (kg/m2)	26.72±3.24	26.40 (19.10-37.80)
Boyun Uzunluğu (cm)	14.88±1.17	15.00 (11.50-18.00)
Boyun Çevresi (cm)	37.25±1.72	37.00 (34.00-45.50)
BU/BÇ	0.40±0.03	0.40 (0.32-0.47)
Göğüs Üst Yarımının Çevresi (cm)	104.08±5.53	103.00 (94.00-120.00)
Bel Çevresi (cm)	106.60±9.89	106.00 (88.00-142.00)
Kalça Çevresi (cm)	108.71±4.25	108.00 (103.00-126.00)
BelÇ/KÇ	0.98±0.83	0.97 (0.82-1.23)
Saggital Bel Yüksekliği (cm)	26.08±1.47	26.00 (23.00-31.00)
Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı (mm)	3.32±0.75	3.10 (2.50-6.80)

X̄: Aritmetik Ortalama, SS: Standard Sapma, BÇ/BU: Boyun çevresi/Boyun uzunluğu oranı, BelÇ/KÇ: Bel çevresi/Kalça çevresi oranı

Antropometrik ölçümler ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasındaki ilişki Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2 incelendiğinde, araştırmaya katılan bireylerin yaş (r=0.018; p= p>0.05), BU/BÇ (r=0.029; p= p>0.05) ve kalça çevresi (r=0.142; p= p>0.05) ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında ilişki bulunmadığı görüldü. Cinsiyet

ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki bulunmaktadır (r=0.228; p= p<0.05). Boy uzunluğu (r=0.333; p<0.001), kilo (r=0.431; p<0.001), BKİ (r=0.330; p<0.001), boyun çevresi (r=0.400; p<0.001), göğüs üst yarımının çevresi (r=0.466; p<0.001), bel çevresi (r=0.352; p<0.001) ve BelÇ/KÇ (r=0.307; p<0.05) ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında pozitif yönlü orta düzeyli anlamlı bir ilişki, boyun uzunluğu (r=0.248; p<0.05) ve saggital bel yüksekliği (r=0.270; p<0.05) ile de epikardiyal yağ doku kalınlığı arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu görülmektedir (Tablo 2).

Tablo2. Antropometrik ölçümler ile epikardiyal yağ doku kalınlığı arasındaki ilişki

Parametreler	**Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı (mm)**	
	r değeri	**p değeri**
Yaş (Yıl)	0.018	0.847
Cinsiyet	-0.228*	0.014
Boy (cm)	0.333**	0.000
Kilo (kg)	0.431**	0.000
BKİ (kg/m2)	0.330**	0.000
Boyun Uzunluğu (cm)	0.248**	0.007
Boyun Çevresi (cm)	0.400**	0.000
BU/BÇ	0.029	0.756
Göğüs Üst Yarımının Çevresi (cm)	0.466**	0.000
Bel Çevresi (cm)	0.352**	0.000
Kalça Çevresi (cm)	0.142	0.126
BelÇ/KÇ	0.307**	0.001
Saggital Bel Yüksekliği (cm)	0.270**	0.003

**p<0.05 **p<0.001*

Sonuç

Sonuç olarak, epikardiyal yağ doku kalınlığı ile boy uzunluğu, kilo, BKİ, boyun çevresi, göğüs üst yarımının çevresi, bel çevresi, BelÇ/KÇ, boyun uzunluğu ve saggital bel yüksekliği ile epikardiyal yağ doku kalınlığı değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğunu bulduk. Bu değerler arttıkça epikardiyal yağ doku kalınlığı da anlamlı bir şekilde artmaktadır. Bu sonuçlara göre koroner arter hastalığının belirlenmesinde epikardiyal yağ doku kalınlığının hesaplanmasına ek olarak bu antropometrik ölçümler de yapılabilir. Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde KAH takibinde ve gerektiğinde üst basamak sağlık hizmetlerine yönlendirilmesinde kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Buğan B, Çelik T. Koroner arter hastalığı risk faktörleri. J Clin Anal Med. 2014; 5(2): 159-163.
2. Lutgens E, Van Suylen RJ, Faber BC, Gijbels MJ, Eurlings PM, Bijnens AP. Atherosclerotic plque rupture: local or systemic process. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 2123-2130.
3. Abacı A. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol. 2011; 39(4): 1-5.
4. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles, 2018. https://www.who.int/nmh/countries/2018/tur en.pdf?ua=1. Erişim tarihi: 18.08.2021
5. Koyuncu İ. Egzersizle indüklenen miyokardiyal iskemiyi saptamada p-dalga süresi ve kalp hızı toparlanmasının kullanımı. Tıpta uzmanlık tezi, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2011, İzmir.

6. Onat A, Soydan I, Tokgozoglu L, Sansoy V, Koylan N, Domanic N, et al. Guideline implementation in a multicenter study with an estimated 44% relative cardiovascular event risk reduction. Clin Cardiol. 2003; 26(5): 243-9.
7. Maleki A, Ghanavati R, Montazeri M, Forughi S, Nabatchi B. Prevalence of Coronary Artery Disease and the Associated Risk Factors in the Adult Population of Borujerd City, Iran. The journal of Tehran Heart Center. 2019; 14(1): 1-5.
8. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2019; 12(6): 5375-6.
9. Aytimur D. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin önem sıralamasında cinsiyete göre farklılıklar. Tıpta uzmanlık tezi, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010, İzmir.
10. Güleç S. Kalp damar hastalıklarında global risk ve hedefler. Türk Kardiyol Dern Arş. 2009; 37: 1- 10
11. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. Heart. 2008; 94:e7.
12. Eroglu S, Sade LE, Yildirir A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009; 19: 211-7.
13. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005; 2: 536-43.
14. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J. 2007; 153: 907-17.
15. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. Trends Endocrinol Metab. 2011; 22: 450-7.
16. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. Diabetes Care. 2011; 34(2): 371-9.
17. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm-Special Topics. 2008; 1(1): 5-10.
18. Ononamadu CJ, Ezekwesili, CN, Onyeukwu OF, Umeoguaju UF, Ezeigwe OC, Ihegboro GO. Comparative analysis of anthropometric indices of obesity as correlates and potential predictors of risk for hypertension and prehypertension in a population in Nigeria. Cardiovascular Journal of Africa. 2017; 28(2): 92–99. DOI: 10.5830/CVJA-2016-061
19. Weiner JS, Lourie JA. Practical Human Biology. Academic Press, 1981.
20. Cohen JW. Statistical Power Analysisfor The Behavioral Sciences (2nd End). Hillsdale, NJ:Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

Presentation ID / Sunum No= 186

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5309-0351

The Evaluation of Activities of Daily Living in Patients With Mild Cognitive Impairment

Asst. Prof. Dr. Şeyda Çankaya[1]

[1]*Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine*

Abstract

Background: Mild Cognitive Impairment (MCI) refers to the transitional state between forgetfulness due to normal aging and dementia. People with MCI are much more likely to develop dementia, especially Alzheimer's disease. Although these patients have less cognitive impairment, their daily living activities are adversely affected. In order to improve the quality of life of patients, it is very important to examination of daily life parameters and take precautions in addition to cognitive evaluation. Aim: In this study, we aimed to draw attention to the deterioration in activities of daily living in MCI patients and to increase the awareness of clinicians on this issue. Method: Alzheimer's Disease Cooperative Study /Activities of Daily Living scale (ADCL) was applied to 30 MCI patients who applied to the neurology outpatient clinic to measure their activities of daily living. Taking notes, using the phone, going shopping, taking regular medication, finding belongings, talking about current events, watching television, starting complex activities, dating or It was determined that following the meetings, reading books, walking outside the home, and driving were impaired. Conclusion: Even in MCI, which is accepted as the stage before dementia, daily activities are significantly affected. Early detection of functional changes in MCI patients will increase the quality of life of patients by enabling early measures to be taken.

Keywords: Mild Cognitive Impairment, Activities of Daily Living, Quality of Life

Introduction

Related to progressive aging of the population, there is increasing concern about autonomy and quality of life in the elderly. The concept of Mild Cognitive Impairment (MCI) has characterized with a transitional state between normal cognitive aging and dementia [1]. Patients with MCI have cognitive complaints and decreased the independency in daily life [2]. MCI is a condition that often progresses to dementia; in particular Alzheimer's disease (AD).[2] Thus, diagnosis of MCI and detecting the deteriorated daily life may lead to an early intervention allows raising the quality of life (QoL) of patients and their families [3]. The studies have shown patients with MCI who have functional impairment had greater risk for dementia in the future. Despite there is a strong recommendation for applying the neuropsychological evaluation with functional measures in MCI patients, the application of the approved instruments is still not enough in the routine clinics.[4-6]

The Alzheimer's Disease Cooperative Study /Activities of Daily Living scale (ADCS-ADL) is a functional evaluation scale for MCI patients, based on the information provided by an informant/carer, that tells the performance of patients in daily living.

The main aim of this study was to detect the impaired functional daily capacity in patients with MCI. Also, the relationship between ADL and cognitive impairment has been investigated. Furthermore, it has been aimed that raising awareness among clinicians of the need for examining the activities of daily life of patients.

Method

Participants were patients with MCI attending to Neurology outpatient clinic at Alanya Research and Training Hospital. The ADCS-ADL scale was administered to caregivers of patients diagnosed with MCI by Neurologist in line with the criteria recommended by the European Alzheimer's Disease Consortium MCI Working Group.[6,7]

The study was approved by the local ethics committee. Before any procedure, the participants gave their informed consent. To be eligible for the study, 60 years or older participants had been recruited.

ADCS-ADL scale is a functional scale based on the information provided by an informant/caregiver that describes the performance of patients in several activities of daily living [8]. The version with 24 items (score of 0 to 69) has 6 further items.

Mini Mental State Examination (MMSE) widely used for brief evaluation of the mental state and screening of dementia (23). Subjects had to score above 22 if they had ≤11 years of education, or above 27 if they had >11 years of education. These cut-off values adjusted to the education levels were similar to those found in other studies.[9,10]

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0, SPSS Inc: Chicago, IL). A significance level = 0.05 was used in all analyses. The normality of distribution of continuous variables was tested by one-sample Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables with normal distribution were presented as mean (standard deviation [SD]). The correlation between ADCS-ADL and MMSE has been analysed with Pearson correlation test.

Results

Thirty participants (20 women and 10 men) were included the study. There were no statistical differences among the groups regarding the demographical variables (Table 1). Regarding evaluation of the relationship between cognitive impairment and ADL, there was a significant correlation between ADCS-ADL and MMSE (Table 1). The frequencies of the scores in distinct items of ADCS-ADL are shown in Table 2.

Table 1. Demographical variables and results in the scales in patients with MCI

	MCI (N=30)	p-value
Age Mean (SD)	70.1 (6.5)	0.064
Sex Men Women	N=10 N=20	0.073
MMSE	24.4 (3.3)	< 0.001*
ADCS-ADL	46.7 (8.3)	

ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study / Activities of Daily Living scale; MCI: Mild cognitive impairment; MMSE: Mini Mental State Examination; N: Number of patients. *p<0.05: the correlation between ADCS-ADL and MMSE score (Spearman correlation). The scale scores are presented as mean (SD)

Table 2. Performances in the distinct items of ADCS/ADL scale in MCI patients. The mean (SD) scores are shown.

Item	MCI
1– finding personal belongings	2.6 (0.5)
2 – selecting one's clothes	2.5 (1.0)
3 – getting dressed	4.0 (0.2)
4 – cleaning a room	1.3 (0.9)
5 – balancing the cheque book	0.9 (0.9)
6 – writing notes	0.8 (0.8)
7 – doing the laundry	1.3 (0.9)
8– keeping appointments	1.8 (1.0)
9 – using a telephone	2.7 (2.4)
10 – making a meal or snack	2.4 (0.9)
11 – travelling out of home	2.5 (0.9)
12 – talking about current events	2.7 (1.1)
13 – reading for over 5 minutes	1.5 (1.2)
14 - watching television	2.2 (1.0)
15 – shopping	1.4 (0.7)
16 – being left on one's own	2.9 (0.4)
17 – using household appliances	3.7 (0.8)
18 – practicing hobbies	2.4 (1.2)
19 – driving a car	0.6 (1.1)
20 – taking medications	3.1 (1.1)
21– carrying through complex activities	0.9 (1.4)
22 – initiating complex activities	0.5 (1.1)
23 – time taken to perform complex tasks	2.2 (0.6)
24 – extraordinary circumstances	13%

MCI: Mild cognitive impairment

Discussion

Clinicians may have difficulties detecting ADL decline in patients with MCI in routine clinical practice. But, the detection of functional disturbances could allow better professional support such as environmental, psychosocial to the individuals. The present study showed that the impaired ALD had high frequency and getting worse with cognitive decline.

The activities that it has been found to decline in aMCI patients[1] as compared to healthy controls were controlling the cheque book, using a telephone, going shopping, taking medications regularly, finding objects, talking about current events, watching television, initiating complex activities, keeping appointments or meetings, reading and carrying through complex activities. Interestingly, this decline was also found in previous studies, even when using different scales.[3,11]

Conclusion

The detection of functional changes with appropriate scales may contribute to raise the QoL of patients. Detection of functional changes with appropriate scales may contribute to improving the quality of life of patients. Such as recommending regular physical activity, healthy eating, social activity, hobbies, and intellectual stimulation that can help slow cognitive decline. It can also be referred to national and community resources, including individual and carer support groups. It is important for the caregiver to learn and use respite care. Altogether, allow timely and targeted interventions to improve everyday function or prolong independence.

References

1. Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, et al. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people—the ADCS/MCI/ADL scale. *The journal of nutrition, health & aging.* 2010;14(8):703-709.

2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology.* 1999;56(3):303-308.

3. Cromwell DA, Eagar K, Poulos RG. The performance of instrumental activities of daily living scale in screening for cognitive impairment in elderly community residents. *Journal of clinical epidemiology.* 2003;56(2):131-137.

4. Nygård L. Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurologica Scandinavica.* 2003;107:42-46.

5. Peres K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo J, Dartigues J, Barberger-Gateau P. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology.* 2006;67(3):461-466.

6. Portet F, Ousset P, Visser P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006;77(6):714-718.

7. Artero S, Touchon J, Ritchie K. Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2001;16(11):1092-1097.

8. Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders.* 1997.

9. Uhlmann RF, Larson EB. Effect of education on the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1991;39(9):876-880.

10. Ostrosky-Solís F, López-Arango G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied neuropsychology.* 2000;7(1):25-31.

11. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1992;40(11):1129-1134.

Presentation ID / Sunum No= 196

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0969-3961

Çocuklarda İdrar Kültüründe Üreyen Etkenlerin Değerlendirilmesi

Dr. Reyhan Öztürk[1]

[1]*Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi*

Özet

Giriş: Dünya çapında artan antimikrobiyal direnç oranları göz önüne alındığında, idrar yolu enfeksiyonları (İYE) için tedavi seçimi, mümkün olduğunca toplum direnç modellerine göre yönlendirilmeli, her hastane kendi etkenlerini ve direnç paternlerini belirlemelidir. Gereç ve Yöntem: Ağustos 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında İYE şikayetleri ile hastanemize başvuran ve idrar kültüründe 105 CFU/mL üreme olan 18 yaş altı hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hasta verileri gerekli izinler alınarak hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelendi, üreyen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi. Bulgular: Çalışmamıza 126 hasta dahil edilmiştir. Üreyen etkenlerin %66.66'sı E.coli, %7,93'ü Klebsiella spp, %7.14'ü Staphylococcus spp idi. Bunu Proteus spp, Pseudomonas spp., Enterococcus spp, Enterobacter spp takip etti. 11 etkende (%8.73) ESBL pozitifliği saptandı. Bunların 8 tanesi E.coli, 3 tanesi Klebsiella spp. idi. E. coli'de ESBL pozitiflik oranı %9.52, Klebsiella'da %30 idi. 11 etkende (%8.73) ESBL pozitifliği ve tek bir suşta çoklu aminoglikozid direnci (Klebsiella spp) görüldü. Karbapenemaz pozitif üreme olmadı. ESBL pozitiflerinin 8 tanesi E.coli iken, 3 tanesi Klebsiella spp idi. E. coli'de ESBL pozitiflik oranı %9.52, Klebsiella'da %30 idi . E.coli suşlarında ampisilin direnci %51.35, seftriakson direnci %16.66 olarak saptanırken, sefuroksim, siprofloksasin, TMX, gentamisin, nitrofurantoin duyarlılıkları bu iki antibiyotikten daha yüksek olarak saptandı (duyarlılıklar sırasıyla %77, %87, %79.5, %97, %98.6). Klebsiella spp.'nin en duyarlı olduğu antibiyotik %87.5 ile siprofloksasin olurken bunu %75 ile gentamisin takip etti. Klebsiella spp'de ampisilin ve sefuroksim direnci %87.5 gibi iken TMX ve nitrofurantoin direnci %37.5 olarak saptandı. Nitrofurantoine ESBL pozitif E. coli suşlarının tamamı duyarlı, Klebsiella suşlarının tamamı dirençliydi. Tüm ESBL pozitif suşlar arasında en yüksek duyarlılık gentamisin iken (%90.90) bunu nitrofurantoin (%81.81), siprofloksasin (%66.66), TMX (%41.66) takip etti. Sonuç: İYE'nin uygun tedavisi için her hastanenin kendi etken ve direnç profilini belirlemesi, uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımın önüne geçecek, direnç oluşumunu da engelleyecektir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Direnci, Etiyolojik Ajan, İdrar Yolu Enfeksiyonu, İdrar Kültürü.

Giriş: İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), hastaneye başvuru nedenleri arasında en sık nedenlerdendir. Dünya çapında artan antimikrobiyal direnç oranları göz önüne alındığında, İYE için tedavi seçimi, mümkün olduğunca toplum direnç modellerine göre yönlendirilmelidir. İdrar yolu enfeksiyonlarının erken ve uygun tedavisi, direnç gelişiminin ve enfeksiyona sekonder oluşacak sorunların önlenmesi açısından çok önemlidir. Bölgesel olarak en sık görülen etiyolojik ajanların ve direnç paternlerinin saptanması etkin ve uygun tedavinin planlanmasını sağlayacaktır. Bu nedenle her hastanenin kendi etken profilini ve direnç paternlerini belirlemesi, ampirik tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için elzemdir. Çalışmamızda hastanemize başvuran

çocuklarda en sık idrar yolu enfeksiyonu etkenleri ve onların duyarlılıklarını belirlemeyi ve kültür sonucunu beklemeden başlayacağımız ampirik tedavi protokollerimizi belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ağustos 2020 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında hastanemize idrar yolu enfeksiyonu şikayetleri ile ayaktan başvuran ve idrar kültürü alınıp üreme olan18 yaş altı hastalar dahil edildi. Üçten fazla farklı türde üreme olduğunda kontaminasyon kabul edildi. Kültür sonuçlarından 10^5 CFU/mL ve üzerinde üreme olması durumunda hastalar çalışmamıza dahil edildi Hasta verileri gerekli izinler alınarak hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelendi, üreyen etkenler ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi.

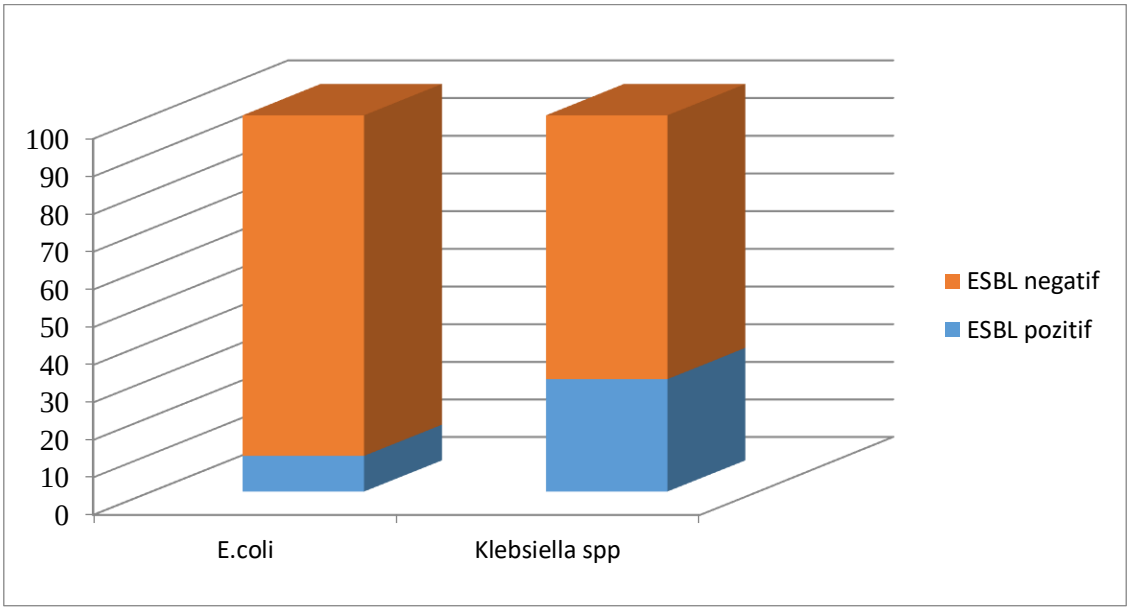
Bulgular:Çalışmamıza idrar kültüründe üreme olan 126 hasta dahil edildi. Hastaların %75.40'ı kız çocuğu %24.60'ı erkek çocuğu idi. Katılımcıların ortalama yaşı 4.96 idi (0-17). Üreyen etkenlerin 84 tanesi (%66.66) E.coli, 10 tanesi Klebsiella spp (%7,93), 9 tanesi Staphylococcus spp (%7.14), 7 tanesi Proteus spp (%5.55),4 tanesi Pseudomonas spp. (%3.20), 4 Enterococcus spp (%3.20), 3 tanesi Enterobacter spp (%2.40) ve 5 tanesi diğer bakteriler idi (%3.92) (Tablo 1.).

Tablo 1. Etkenlerin görülme sıklığı

Kültürde Üreyen Etken	Görülme sıklığı (%)
E.coli	66.66
Klebsiella spp	7,93
Staphylococcus spp	7.14
Proteus spp	5.55
Pseudomonas spp.	3.20
Enterococcus spp.	3.20
Enterobacter spp	2.40
Diğer	3.92

11 etkende (%8.73) ESBL pozitifliği ve tek bir suşta çoklu aminoglikozid direnci (Klebsiella spp) görüldü. Karbapenemaz pozitif üreme olmadı. ESBL pozitiflerinin 8 tanesi E.coli iken, 3 tanesi Klebsiella spp idi. Tüm ESBL'lerin %72.70'i E. coli suşlarında iken, %27.30'u Klebsiella spp de idi ve diğer suşlarda ESBL pozitifliği saptanmadı. E. coli'de ESBL pozitiflik oranı %9.52, Klebsiella'da %30 idi (Grafik 1).

Grafik 1.Suşlardaki ESBL pozitiflik oranı (%)



Etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarını değerlendirdiğimizde E.coli suşlarında ampisilin direnci %51.35, seftriakson direnci %16.66 olarak saptanırken, sefuroksim, siprofloksasin, TMX, gentamisin, nitrofurantoin duyarlılıkları bu iki antibiyotikten daha yüksek olarak saptandı (duyarlılıklar sırasıyla %77, %87, %79.5, %97, %98.6).

İkinci sıklıkta görülen etiyolojik ajan Klebsiella spp.'nin en duyarlı olduğu antibiyotik %87.5 ile siprofloksasin olurken bunu %75 ile gentamisin takip etti. Klebsiella spp'de ampisilin ve sefuroksim direnci sırasıyla %87.5 ve %87.5 gibi yüksek oranlarda saptanırken TMX ve nitrofurantoin direnci %37.5 olarak saptandı.

ESBL pozitif E. coli suşlarının tamamının nitrofurantoine duyarlı, Klebsiella suşlarının tamamının dirençli olduğu saptandı. Tüm ESBL pozitif suşlar arasında duyarlılığı en yüksek olan antibiyotik %90.90 ile gentamisin olurken bunu %81.81 nitrofurantoin takip etti. siprofloksasin duyarlılığı %66.66, Trimetoprim/sulfametoksazol duyarlılığı (TMX) %41.66 olarak belirlendi.

Tartışma: Enterobacteriaceae, komplike olmayan İYE'nin en yaygın nedenidir. E. coli en sık görülen ajan olup erişkinlerde %69-80.5 olarak bildirilirken (1,2,3), çocuklarda da %80-85 oranlarında en sık etken olarak bildirilmiş ve bunu Klebsiella spp., Proteus spp., Enterococcus spp., Pseudomonas spp. Enterobacter spp. ve Staphylococcus spp takip etmiştir (4,5,6). Çalışmamızda da benzer şekilde E. coli en sık etken olarak saptanmış, Klebsiella spp, Staph spp, Proteus spp, Pseudomonas spp ve Enterococcus spp diğer sık görülen etkenler olarak belirlenmiştir.

Türkiye'den farklı çalışmalarda, E. coli kökenlerinin %7.2-53 ve Klebsiella spp üremelerinin %32-54'ünde ESBL pozitifliği saptanmıştır (7,8,9,10). Çalışmamızda E. coli'de ESBL pozitiflik oranı %9.52, Klebsiella'da %30 olup ESBL pozitif E. coli suşlarının tamamının nitrofurantoine duyarlı, Klebsiella suşlarının tamamının dirençli olduğu saptandı. Tüm ESBL pozitif suşlar arasında duyarlılığı en yüksek olan antibiyotik gentamisin olurken bunu nitrofurantoin takip etti. siprofloksasin duyarlılığı %66.66, Trimetoprim/sulfametoksazol duyarlılığı (TMX) %41.66 olarak belirlendi. Tunus'ta yapılan bir çalışmada ESBL pozitif E. coli suşlarında nitrofurantoin en duyarlı antibiyotik olarak saptanırken, TMP-SMX ve siprofloksasin duyarlılığı çalışmamızdan daha düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla %36.4 ve %38.1) (11). Hastaneden hastaneye ESBL pozitiflik oranları ve suşların antibiyotik duyarlılıkları değişeceğinden dolayı hastanelerin ESBL pozitiflik oranlarını ve direnç paternlerini belirlemesi ve surveyans çalışmalarının yapılması önem arzetmektedir.

Çalışmamızda E.coli suşlarında sefuroksim, siprofloksasin, TMX, gentamisin, nitrofurantoin duyarlılıklar sırasıyla %77, %87, %79.5, %97, %98.6. Literatürde Gentamisin duyarlılığı bazı çalışmalarda %37-%45.65 gibi düşük oranlarda bildirilirken (12, 13), Daoud ve arkadaşları ve Dash ile arkadaşlarının çalışmalarında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla %91,3 ve %94.1) (11, 14). Türkiye'de yapılan bir çalışmada E.coli üreyen poliklinik hastalarında siprofloksasin (%22,1) ve sefalosporinlere (sefepim % 23,5, seftazidim %22,5 seftriakson %26,3) yüksek direnç olduğu, nitrofurantoin (%4,7) ve amoksilin-klavunat'a (%16,4) direncin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (15). Nitrofurantoin duyarlılığı ise Kidwai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük olmakla birlikte (%59) (12), pek çok çalışmada yüksek olarak saptanmıştır (%86.45-94) (11, 13, 14, 16).

Sonuç:Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi için çeşitli protokoller belirlenmesine ve kılavuzlar oluşturulmasına rağmen, ülkeden ülkeye hatta aynı ülkedeki bir bölgeden başka bölgeye bile etken duyarlılıkları değişiklikler gösterebilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonlarının uygun tedavisinin sağlanması için her hastanenin kendi etken profilini ve antibiyotik duyarlılığını belirlemesi, uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımın önüne geçecek, direnç oluşumunu da engelleyecektir.

References

1. Ağca H. İdrar Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Kocatepe Tıp Dergisi, Cilt 12, No:2, Mayıs 2011.

2. Uslu M , Bağcıoğlu M , Tekdoğan ÜY , Kocaaslan R, Çeçen K. Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri. Kafkas J MedSci 2019; 9(2):90–96.

3. Raka L, Mulliqi-Osmani G, Berisha L, Begolli L, Omeragiq S, Parsons L, Salfinger M, Jaka A, Kurti A, Jakupi X. Etiology and susceptibility of urinary tract isolates in Kosova. Int J Antimicrob Agents. 2004 Mar;23 Suppl 1:S2-5.

4. Feld LG, Mattoo TK. 2010. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. Pediatr Rev 31:451–463.

5. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. Microbiol Spectr. 2016 Oct;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016. PMID: 28087926.

6. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. Pediatr Nephrol. 2016 Aug;31(8):1253-65. doi: 10.1007/s00467-015-3168-5. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26238274.

7.Topkaya AE, Kurç MA, Tombak Ö, Gülen D. Kan Kültürlerinde Üreyen Enterobactericeae İzolatlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı Ve Karbapenemaz Varlığının Araştırılması. Namık Kemal Tıp Dergisi 2018; 6(3): 88-95

8. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, Şamlıoğlu P, Şirin MC, Derici YK, Hancı SY. Antimicrobial susceptibilities of Escherichia coli isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). Turk J Urol. 2016 Mar;42(1):32-6.

9. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O, Eraç B, Gültekin M, Oğünç D, Söyletir G, Unal N, Uysal S. Türkiye'de hastane izolati gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HITIT sürveyansinin sonuçlari [Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study]. Mikrobiyol Bul. 2008 Oct;42(4):537-44.

10. Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane infeksiyonu etkeni enterobakterilerde beta-laktam antibiyotiklere duyarlılık ve ESBL sıklığının araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004:11(1)/6-9

11. Daoud N, Hamdoun M, Hannachi H, Gharsallah C, Mallekh W, Bahri O. Antimicrobial Susceptibility Patterns of Escherichia coli among Tunisian Outpatients with Community-Acquired Urinary Tract Infection (2012-2018). Curr Urol. 2020 Dec;14(4):200-205.

12. Kidwai SS, Nageen A, Ghaznavi S, Bashir F, Ara J. Antibiotic susceptibility in commonly isolated pathogens from urinary tract infection in a cohort of subjects from low socioeconomic strata. Pak J Med Sci. 2017 Mar-Apr;33(2):254-259.

13. Shaifali I, Gupta U, Mahmood SE, Ahmed J. Antibiotic susceptibility patterns of urinary pathogens in female outpatients. N Am J Med Sci. 2012 Apr;4(4):163-9.

14. Dash M, Padhi S, Mohanty I, Panda P, Parida B. Antimicrobial resistance in pathogens causing urinary tract infections in a rural community of Odisha, India. J Family Community Med. 2013 Jan;20(1):20-6.

15. Uslu M , Bağcıoğlu M , Tekdoğan ÜY , Kocaaslan R, Çeçen K. Kars Bölgesindeki İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Antibiyotik Dirençleri. Kafkas J MedSci 2019; 9(2):90–96.

16. Rizvi ZA, Jamal AM, Malik AH, Zaidi SMJ, Abdul Rahim NU, Arshad D. Exploring Antimicrobial Resistance in Agents Causing Urinary Tract Infections at a Tertiary Care Hospital in a Developing Country. Cureus. 2020;12(8):e9735.

Presentation ID / Sunum No= 211

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4812-3371

Akut Abdomen Ön Tanılı Hastalarda Ultrasonografinin Tanı Değeri

Dr. Karabekir Ercan[1]

[1]*Ankara Şehir Hastanesi Radyoloji Bölümü*

Özet

GİRİŞ VE AMAÇ: Akut karın ağrısı nedeniyle başvuran, akut batın düşünülen ve izlemdeyken akut batın tablosu gelişen hastalarda ultrasonografinin tanı değerini araştırmak amaçlanmıştır. YÖNTEM VE GEREÇLER: Akut batın ağrısı ile acil servise başvuran 115 hasta çalışmaya alınmıştır. Ultrasonografik inceleme için bir ön hazırlık yapılmamıştır. Pelvik inceleme için mesane doluluğu sağlanmaya çalışılmıştır. Batın multiplanar supin ve sağ -sol dekubitis pozisyonlarda incelenmiştir. Ultrasonografi sonuçları laparatomi ve operasyon sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulardan duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları saptanmıştır. BULGULAR: Olgular 5-75 yaş aralığında, 61'i kadın (%53), 54'ü (%47) erkekti. Olguların 14'ü (%12.17) ultrasonografik ve klinik gözlem sonucu normal bulundu. Ultrasonografik muayene sonucunda doğru pozitif 77 olgu (%66.95), yanlış pozitif 3 olgu (% 2.60), doğru negatif 14 olgu (%12.17) ve yanlış negatif 21 olgu (%18.26) tespit edilmiştir. Duyarlılık %78.50, özgüllük %82 ve doğruluk oranı %79 olarak bulunmuştur. TARTIŞMA VE SONUÇ: Acil servislerde akut batın olgularında ultrasonografi yüksek güvenilirlik sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Akut Batın, Ultrasonografi

Giriş ve Amaç:

Akut abdomen ağrısı, acil servise başvurunun en sık nedenlerinden biridir ve tüm acil servis hastalarının %4-5'ini oluşturur.[1] 7 günden kısa öyküsü olan ağrılar akut abdomen ağrısı olarak tanımlanır.[2]

Abdominal görüntüleme, acil servislerde travmatik ve travmatik olmayan akut abdominal ağrısı olan hastaların tanısal incelemesinde önemli bir rol oynar. Geniş bir hastalık yelpazesinden kaynaklanan akut abdominal ağrı klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile doğru tanı koymak için yetersizdir.[3,4]

Ultrasonografi (US) invaziv olmayan, radyasyon oluşturmayan ve kontrast madde gerektirmeyen, kolay temin edilebilir, tekrarlanabilir, ucuz ve hızlı bir inceleme yöntemidir.

Mayıs 1990- şubat 1992 arasında Ankara Numune hastanesinde tez çalışması olarak yayımlanan akut abdomen ön tanılı hastalarda yapılan ultrasonografi incelemesi güncel literatür eşliğinde yeniden gözden geçirilmiş, eski döneme ait duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları güncel çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

Yapılan tez çalışmasında acil genel cerrahi ve kadın doğum polikliniklerine başvuran 115 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada akut karın ağrısı nedeniyle hastaneye başvuran klinik hekimin akut abdomen düşündüğü olgularda ve klinik izlemdeyken akut abdomen tablosu gelişen hastalarda ultrasonografinin tanı değeri araştırılmıştır.

Güncel modern bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerine karşın, geçmişte ve günümüzde ultrasonografik incelemenin yeri ve önemi belirlenmeye çalışılmış, sonuçlar tartışılmıştır. Ankara Numune Hastanesi Radyoloji Kliniğinde 1990-1992 yılları arasında yapılan araştırma tez çalışmasında elde edilen bulgular güncel literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler:

Acil ultrasonografik inceleme yapılan hastalarda bir ön hazırlık uygulanmamıştır. Pelvik inceleme için mesane mümkün olduğu kadar doluyken çalışma yapılmıştır.

Batın transvers, oblik ve sagittal kesitlerde supin, sağ ve sol lateral dekübitis pozisyonlarda incelenmiştir. Gaz artifaktı kademeli kompresyon yöntemiyle dağıtılmaya çalışılmıştır. Subdiyafragmatik bölgelerin daha iyi görüntülenmesi amacıyla interkostal pencereler kullanılmıştır. Batındaki aşırı intraluminal gaz çalışmayı engellediyse radyolojik rapora eklenmiştir.

Olguların ultrasonografik incelemesinde akut abdomeni düşündüren bulgular saptanmaya çalışılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde ultrasonografik bulgular laparatomi, peroperatif gözlem ve klinik laboratuvar takip ile karşılaştırılmıştır.

İnceleme yönteminde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk parametreleri kullanılmış ve şu formüllerle hesaplanmıştır.

Duyarlılık: [Doğru pozitif olgu / (Doğru pozitif olgu + Yanlış negatif olgu)] x 100

Özgüllük: [Doğru negatif olgu / (Doğru negatif olgu + Yanlış pozitif olgu)] x 100

Doğruluk: [(Doğru pozitif olgu + Doğru negatif olgu) /Tüm olgular] x 100.

Doğru pozitiflik ultrasonografide tespit edilen patolojik morfolojik tanımla operasyon,laparatomi, endoskopi ve klinik gözlem ile doğruluğu saptanan olgulardır. Yanlış negatiflik ultrasonografide herhangi bir patolojik morfolojik görünüm tespit edilmezken operasyon ve laparotomide patoloji saptanan olguları temsil eder. Doğru negatiflik ise ultrasonografide herhangi bir patolojik morfolojik görünüm saptanmazken klinik ve laboratuar takip ile doğrulanan olguları kapsamaktadır. Yanlış pozitiflik ultrasonografide saptanan morfolojik görünümün, laparotomi ve klinik gözlem ile saptanmaması durumudur.

Bulgular:

Tüm olguların 61'i (53%) kadın, 54 erkek (47%) olarak kaydedilmiştir.

Olguların en küçüğü 5 yaş, en büyüğü 80 yaşındaydı. Olguların yaş dağılımı tablo 1. de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların yaş dağılımı

	Olgu sayısı (115)	Oran (100%)
0-9	3	2.60
10-19	19	16.52
20-29	19	16.52
30-39	20	17.39
40-49	22	19.13
50-59	13	11.30
60-69	10	8.69
70 ve üstü	9	7.82

İncelenen 115 olgunun ultrasonografik sonuçları operasyon, laparotomi ve klinik gözlem ile karşılaştırılmış ve olguların klinik dağılım sonuçları tablo 2.'de gösterilmiştir.

Akut abdomen semptomları gösteren olgularda saptanan patolojilerin en çoğunu 23 olgu ile akut appendisit oluşturmaktadır(%20). Appendiks patolojisi ise plastrone appendisit ile birlikte % 25.20 ile en sık

nedeni oluşturmaktadır. Olguların yanlış negatif kabul edilenlerde ise tanıya katkısal sonuçlar saptanmış ancak bunlar çalışmaya sonuçları etkilememesi için yanlış negatif olarak geçirilmişlerdir.

Tablo 2. Olguların klinik dağılımı

	Olgu sayısı (115)	Oran (100 %)
Normal	14	12.17
Akut pankreatit	10	8.69
Torsiyone over kisti	2	1.77
Akut kolesistit	11	9.56
Koledokolitiazis	3	2.60
Akut appendisit	23	20
Plastrone appendisit	6	5.21
İntraabdominal abse	8	6.95
Sigmoid kolon torsiyonu	1	0.87
İleus	3	2.60
Kolon tümörü	4	3.47
İntraabd. vasküler tromboz	2	1.74
GİS perforasyonu	8	6.95
Kontuze akciğer	2	1.74
Böbrek laserasyonu	1	0.87
Pankreas psödokisti	1	0.87
Subkapsüler karaciğer hematomu	1	0.87
Dalak laserasyonu	2	1.74
Ektopik gebelik	2	1.74
Hematokolpos	1	0.87
Oddi stenozu	1	0.87
İnternal herni	1	0.87
Mesane tümörü	1	0.87
Portal hipertansiyon	2	1.74
Pelvik inflamatuar hastalık	2	1.74
Rektumda soliter ülser	1	0.87
Peritonitis karsinomatoza	1	0.87
Karaciğer hidatik kisti	1	0.87

Ultrasonografik muayene sonucunda dopru pozitif 77 olgu, yanlış pozitif 3 olgu, doğru negatif 14 olgu ve yanlış negatif 21 olgu saptanmıştır. (Tablo.3)

Tablo 3. Ultrasonografik muayene sonuçları

	Olgu (115)	Oran (% 100)
Doğru pozitif	77	66.95
Yanlış pozitif	3	2.60
Doğru negatif	14	12.17
Yanlış negatif	21	18.26

Ultrasonografi ve operasyon- laparotomi, klinik gözlem ve endoskopide patoloji bulunan olgularda patolojik morfolojik değişikliklerin lokalizasyonu tablo 4.'de gösterilmiştir. Patolojik morfolojik değişiklikler en sıklıkla sağ alt kadran yerleşimli olup , en az sol üst kadranda rastlanılmıştır.

Tablo 4. Patolojik değişikliklerin lokalizasyonu.

	Olgu (101)	Oran (87.80 %)
Sağ üst kadran	24	20.86
Sol üst kadran	3	2.60
Sağ alt kadran	36	31.30
Sol alt kadran	2	1.74
Üst abdominal kadranlar	20	17.40
Alt abdominal kadranlar	5	4.34
Pelvik	7	6.08
Yaygın	4	3.48

Olguların % 70'i (% 60.86) operasyon ile, 36'sı (% 31.30) klinik gözlem ile, 7'si (% 6.08) laparotomi ile ve 2'si (% 1.74) de endoskopi ile değerlendirilmiş ve sonuçları ultrasonografi ile karşılaştırılmıştır.

Ultrasonografik tanının duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları tablo 5.'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Ultrasonografik sonuçlar.

Duyarlılık	78.50 %
Özgüllük	82 %
Doğruluk	79 %

Tartışma:

Akut abdomen kliniği hızlı tanı konulması ve hızlı girişimin yapılması gereken kompleks patoloji grubudur. Tanı ve dolayısıyla tedavideki gecikmeler yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle ultrasonografi incelemesi, avantajları da dikkate alınarak direkt grafilerden sonra kullanılan ilk görüntüleme yöntemi olarak yerini almıştır. Ultrasonografik incelemenin çeşitli sınırlamaları olmasına karşın, çok sayıda patolojilerin oluşturduğu akut abdomen tablosunu zaman kaybetmeden ortaya koymak amacıyla yoğun olarak kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi incelemesi daha yüksek doğruluk oranlarına sahip olmasına karşın, ultrasonografi kadar hızlı ulaşılamayışı, koopere olamayan hastalarda uygulanamayışı, X-ışını içermesi ve maliyet oranlarının yüksek olması ultrasonografinin ilk görüntüleme yöntemi olarak seçilmesinde önemli faktörleri oluşturmuştur.

Acil ultrasonografi A.H. Davies ve arkadaşlarının yaptığı 152 olguluk çalışmada normal olguların oranını % 11 olarak belirlemiş olup çalışmamızda bulunan (% 12.10) orana yakınlık göstermektedir.[5]

Bu çalışmada yanlış bilgi (yanlış negatif ve yanlış pozitif olgular) olgu sayısı 24'tür (24.86 %). Oranın yüksek olmasının nedenleri arasında hastaların hiçbir ön hazırlığının olmadan muayene edilmesi, akut abdomen kliniğine sahip hastaların çoğu kez kooperasyonunun yeterli olmaması, pelvis çalışmasında mesanenin tam doldurulmadan görüntülenmesi ve zaman sınırlamasının olması sayılabilir. P.F. Walsh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oranı % 11 olarak bulmuşlardır.[6] Abdomende gaz distansiyonu abdominal US uygulamasını zorlaştırmaktadır.[7]

Olguların bir kısmı yanlış negatif olarak kabul edilmiş, ancak bunların içinde tanıya katkı sağlayan batın içi anekoik ve ekojen materyal içeren serbest sıvı kolleksiyonu, ileus gibi bulgular saptanmıştır.

Yanlış negatif olgu sayısı 21'dir (% 18.26). Bu olguların 12'si gaz artifaktları nedeniyle olduğu belirtilmiştir. Bu olguların 5 tanesi peptik ulkus perforasyonudur. Ultrasonografik olarak ancak 1 tanesine tanı konulabilmiştir. Diğer 4 olgunun 3'ünde ileus ve bir tanesinde plevral effüzyon gibi nonspesifik bulgular kaydedilmiştir. Bir başka 2 olgu ise süperior mezenter arter trombozu olup birinde ileus bulguları rapor edilmiştir. Bu iki olgu Doppler US ile incelenmemiştir. Olguların 6'sı akut pankreatit, 6'sı akut appendisit, diğerleri ise safra kese perforasyonu ve dalak rüptürüdür. Dalak rüptürünün operasyonda üst polde olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle iyi bir teknik uygulanmayıp kosta altında gizlendiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca literatürde dalak rüptürünün üst üste incelenmesi gerektiği bildirilirken, bir kez inceleme yapılmıştır.

Yanlış pozitif olgular ise üç tanedir. Bunlardan biri sağ iliyak fossada abse olarak rapor edilmiş, operasyonda sigmoid kolon kanseri olduğu saptanmıştır. Yanlış değerlendirme nedeni olarak operasyon notunda belirtildiği gibi çekumda ileri distansiyon olduğu değerlendirilmiştir. Bir diğeri plastrone appendisit olarak bildirilmiş ancak sağ fimbrial ektopik gebelik saptanmıştır. Sonuncu olgu ise perfore appendisit rapor edilmiş ancak sağ over torsiyonu saptanmıştır.

115 olgunun 7'sine genel vücut travması nedeniyle ultrasonografi incelemesi yapılmış 2 tanesi ultrasonografi ve klinik gözlem ile normal olarak değerlendirilmiştir. Dört olguda patolojiler doğru olarak tanımlanmışken bir olguda yanlış sonuç elde edilmiştir.

Abdominal kadranlarda ultrasonografik olarak saptanabilen lezyonların lokalizasyonları ve doğruluk oranları tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Abdominal loklizasyonlara göre ultrasonografik incelemenin doğruluk oranları.

Abdominal lokalizasyon	Doğruluk oranı (%)
Sağ üst kadran	91
Sol üst kadran	66
Sağ alt kadran	83
Sol alt kadran	33
Üst kadranlar	55
Alt kadranlar	80
Pelvik	71

Buna göre doğruluk oranının en yüksek olduğu lokalizasyon sağ üst kadran, en düşük olduğu kadran ise sol alt kadran olarak belirlenmiştir. Doğruluk oranının en düşük olduğu kadran ise sol alt kadran olarak bulunmuştur.

Sağ üst kadran hastalıkları içinde karaciğer, safra kesesi ve yolları, pankreas başı, sağ böbrek, kolonun hepatik fleksurası , subfrenik ve subhepatik bölge patolojileri, sağ alt plevral ve sağ üst retroperiton hastalıkları sayılabilir. Bu kadranda oranın yüksek olması, karaciğer gibi büyük bir akustik pencere olmasına ve ultrasonografinin oldukça duyarlı olduğu organların bulunmasına bağlanabilir.

Sağ alt kadranda ise en çok saptanan patolojik morfoloji, olguların % 25.20 sine karşılık gelen akut appendisit görünümüdür. Appendiks patolojilerinde saptanan yüksek doğruluk oranı literatürdeki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda duyarlılık oranı % 89, doğruluk oranı ise % 82 olarak saptanmıştır. Literatürdeki doğruluk oranları ise % 83-94 arasında değişmektedir.[12]

Olgu sayısının sınırlı olması ve tek merkez kaynaklı olguların olması ve çalışmanın limitasyonları olarak kabul edilmelidir.

Bu çalışmada karın ağrısı ile başvuran hastaların doğru tanısı için abdominal US yapılması uygun olmuştur. Bugün kuşkusuz entegre görüntüleme ve özellikle çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi kullanımı klinik yaklaşımda devrim yaratmış, tanıyı basitleştirmiş, ancak radyologları klinik yönetimle ile ilgili sorunlarla karşı karşıya bırakmıştır.

En uygun görüntüleme tekniğinin seçimi akut abdominal ağrılı hastalarda birkaç faktöre bağlı olduğundan kolay değildir. Klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri ile birlikte farklı görüntüleme tekniklerinin mevcudiyeti ve tanısal performansı genellikle klinisyeni yönlendirmektedir. Tanının zamanlamasını, radyasyona maruz kalmayı ve maliyeti düşünerek en uygun tekniği seçmek gerekmektedir.[8]

Ultrasonografinin birinci seviye teknik olarak kullanılması, negatif veya sonuçsuz vakalarda bilgisayarlı tomografi ile takip edilmesi, acil serviste akut abdominal ağrısı olan hastalarda iyi bir yaklaşım olarak kabul edilir.[9] Birkaç yazar tarafından verilen genel öneri, ek masraflara, aşırı radyasyona maruz kalmaya ve tanıda gecikmeye neden olan gereksiz görüntüleme incelemelerinden kaçınmaktır. Farklı abdominal görüntüleme tekniklerinin kullanımı ve tanısal değeri hakkında veri sağlayan çalışmalar, optimizasyon için yardımcı olabilir.[10]

G. Marasco ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı direkt radyografi, abdominal ultrasonografi ve ardından yapılan BT karşılaştırmalı çalışmada, organik lezyona sahip hastalar arasında direkt radyografi senssitivitesi % 29 olarak saptanmış ve çok düşük olarak kabul edilmiştir. Ultrasonografi sensitivitesi orta düzey (% 61.80) ve BT sensitivitesi yüksek (% 85.2-90) olarak bulunmuştur.[11] Ayrıca Siegel ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada oran % 80.9 olarak bulunmuştur.[12] Bu oranlar geçmiş dönem ultrasonografi ve güncel ultrasonograik incelemelerinin duyarlılığının benzer olduğunu göstermektedir.

Ultrasonografinin farklı kadranlarda ve organ patolojilerinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları farkılıklar göstermektedir. Örneğin sağ üst kadran ve sağ alt kadran akut abdomen ağrılarında daha yüksek oranlara sahipken sol üst ve sol alt kadran ağrılarında daha düşük oranlara sahip olmaktadır.[13]

Sonuç:

Akut abdomen olgularında supin ve ayakta direkt grafiler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri etkin yöntemlerdir. Bunlardan ultrasonografi bazı dezavantajlarına karşın hızlı uygulanabilmesi, X-ışını içermemesi ve yinelenebilmesi, maliyet oranının düşük olması gibi avantajlara sahiptir. Özellikle abdomenin sağ üst, sağ alt ve pelvik bölgelerinde yüksek doğruluk ve duyarlılık oranlarına sahip olması, gerektiğinde perkutan iğne aspirasyonu uygulamasına olanak sağlaması ve renkli Doppler uygulamalarıyla birlikte uygulanabilmesi nedeniyle akut abdomen olgularında güvenilir bir görüntüleme yöntemidir.

Bugün kuşkusuz entegre görüntüleme ve özellikle çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi kullanımı klinik yaklaşımda devrim yaratmış, tanıyı basitleştirmiş, ancak radyologları klinik yönetimle ile ilgili sorunlarla karşı karşıya bırakmıştır.[14]

Bununla birlikte, BT akut abdomen değerlendirilmesinde tercih edilen bir modalite olarak ortaya çıksa da, radyasyon maruziyetinin sınırlandırılmasının zorunlu olduğu hallerde, özellikle genç ve kadın hastalarda, olguların çoğunda ultrasonografi birincil görüntüleme tekniği olmaya devam etmektedir. BT yaygın gaz distansiyonu olan abdomenlerde ileri diyagnostik araç olarak sunulmalıdır.[15]

Son zamanlarda, BT incelemesi, özellikle klinik muayeneyi takiben travmatik olmayan akut abdominal ağrı için görüntüleme çalışmalarında tercih edilen hale gelmiştir.[16] Ancak deneyimli radyologlar tarafından yapıldığında, bir US çalışmasının akut abdomen ağrısının birçok nedenini ortaya çıkarmada güvenilir bir yöntem olabileceği bildirilmiştir.[17]

Sonuç olarak günümüzde ve geçmiş dekatlarda, acil servise akut abdominal ağrı şikayeti ile başvuran hastaların klinik ön değerlendirmesinden sonra yapılacak US çalışmasının tanıyı doğrulamada oldukça yardımcı olduğu ve tanının taburculuk teşhisi ile yüksek oranda uyum içinde olduğu görülmektedir.

Ankara Numune Hastanesinde yapılan tez çalışmasının etik kurul kayıtı, çalışmanın yapıldığı tarihlerde etik kurul şartı olmadığı için yer almamaktadır.

Referanslar:

1. Powers RD, Guertler AT (1995) Abdominal pain in the ED: stability and change over 20 years. Am J Emerg Med 13:301–303.

2. Siegel Y, Grubstein A, Postnikov V et al (2005) Ultrasonography in patients without trauma in the emergency department: impact on discharge diagnosis. J Ultrasound Med 24:1371–1376.

3. Rosen MP, Sands DZ, Longmaid HE et al (2000) Impact of abdominal CT on the management of patients presenting to the emergency department with acute abdominal pain. Am J Roentgenol 174:1391–1396. https://doi.org/10.2214/ajr.174.5.1741391 6. Smith JE, Hall EJ (2009) The use of plain abdominal X-rays in the emergency department. Emerg Med J 26:160–163.

4. Davis DP, Campbell CJ, Poste JC, Ma G (2005) The association between operator confidence and accuracy of ultrasonography performed by novice emerg. physicians. J Emerg Med 29:259–64.

5. A.H Davies, I. Mastorakou, R. Cobb, C. Rogers, D. Lindsell, N.S. McC. Mortensen. Ultrasonography in the acute abdomen. Br. J Surg. 1991,Vol. 78, October, 1178-1180.

6. P.F. walsh D. Crafford, F.T. Crossling, G.R. Sutherland, J.J. Negrette, J. Shand. The value of Immediate Ultrosound in Acute Abdominal Conditions: A Critical Approsial, Clinical Radiology (1990);42,47,49.

7. Hoffmann B, Nurnberg D and Westergaard MC: Focus on abnormal air: Diagnostic ultrasonography for the acute abdomen. Eur J Emerg Med 19: 284-291, 2012.

8. Laméris W, van Randen A, van Es HW et al (2009) Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. BMJ 338:b2431.

9. van Randen A, Laméris W, van Es HW et al (2011) A comparison of the Accuracy of Ultrasound and Computed Tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain. Eur Radiol 21:1535–1545.

10. MacKersie AB, Lane MJ, Gerhardt RT et al (2005) Nontraumatic acute abdominal pain: unenhanced helical CT compared with three-view acute abdominal series. Radiology 237:114–122.

11. Marasco G, Verardi FM, Eusebi LH, Guarino S, Romiti A, Vestito A, Bazzoli F, Cavazza M, Zagari RM. Diagnostic imaging for acute abdominal pain in an Emergency Department in Italy. Intern Emerg Med. 2019 Oct;14(7):1147-1153. doi: 10.1007/s11739-019-02189-y. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31493199.

12. Siegel Y, Grubstein A, Postnikov V et al (2005) Ultrasonography in patients without trauma in the emergency department: impact on discharge diagnosis. J Ultrasound Med 24:1371–1376.

13. Mattson B, Dulaimy K (2017) The 4 Quadrants: acute pathology in the abdomen and current imaging guidelines. Semin Ultrasound CT MRI 38:414–423.

14. Lameris W, van Randen A, van Es HW, van Heesewijk JP, van Ramshorst B, Bouma WH, ten Hove W, van Leeuwen MS, van Keulen EM, Dijkgraaf MG, et al: Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: Diagnostic accuracy study. BMJ 338: b2431, 2009.

15. Farina R, Catalano O, Stavolo C, Sandomenico F, Petrillo A and Romano L: Emergency radiology. Radiol Med 120: 73-84, 2015.

16. Nagurney JT, Brown DF, Chang Y et al (2003) Use of diagnostic testing in the emergency department for patients presenting with non-traumatic abdominal pain. J Emerg Med 25:363–371.

17. Puylaert JB, Rutgers PH, Lalisang RI et al (1987) A prospective study of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. N Engl J Med 317:666–669.

Presentation ID / Sunum No= 213

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9644-4575

Ocak 2004- Ocak 2009 Tarihleri Arasında Çocuk Acil Ünitesine Basvuran 0-36 Ay Arasındaki Odağı Bilinmeyen Atesli Çocukların Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları Açısından Değerlendirilmesi.

Dr. Erdem Ak[1]

[1]*SBU.Derince Eğitim araştırma hastanesi*

Özet

Ocak 2004- Ocak 2009 tarihleri arasında çocuk acil ünitesine başvuran 0-36 ay arasındaki odağı bilinmeyen ateşli çocukların santral sinir sistemi enfeksiyonları açısından değerlendirilmesi. Amaç: Ocak 2004- Ocak 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Pediatri Acil servisine başvuran 0-36 ay arasındaki odağı bilinmeyen ateşli hastaların dosyaları taranarak, santral sinir sistemi enfeksiyonları açısından değerlendirilmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntemler: Ocak 2004- Ocak 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Pediatri Acil servisine başvuran 0-36 ay arasındaki odağı bilinmeyen ateşli 343 çocuk çalışmaya alındı. Hikâye, fizik muayene, laboratuvar, tam idrar analizi değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan hastaların yas, cinsiyet, CRP, beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, antibiyotik kullanımı, hastaların genel durumu, Ateş seviyeleri, lombar ponksiyon (LP) yapılma oranı, sonuçları, yatış oranları, kan kültürü alınma oranları, kan kültürü sonuçları dosyalar taranarak incelendi. Bulgular: Çalışmaya odağı bilinmeyen ateşli 343 çocuk alındı. Bunların 151 (%44) tanesi kız,192(%56) tanesi erkekti. Olguların yas ortalaması 16,8 ± 5,2 ay idi. Yenidoğan 16 olgunun hepsine LP yapılmıştı, olguların %6,2' sinde BOS ` ta parçalı hücre sayısı 10/mm³ üstünde; %6,2' si travmatize idi. 1?36 ay arasındaki 327 çocuğun %31,2 ` sine LP yapılmıştı, LP yapılan olguların %72,5 ` inde BOS ` ta parçalı hücre sayısı 10/mm³ altında; %21,6 ` sın da 10/mm³üstünde idi. Travmatize LP oranı %5,9 idi. Çalışmamızda menenjit oranı %6,7 tespit edildi. Menenjit tehlikesini belirlemede cinsiyet ve yas anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte 29 gün-1 yaş arasındaki çocuklarda menenjit oranı yüksek tespit edildi. Mutlak nötrofil sayısı, beyaz küre sayısı, CRP, genel durum, Ateş yüksekliğiyle menenjit riski arasındaki ilişki anlamlı şekilde yüksek bulundu. Koltuk altı ölçülen 39 ºC üzerinde odağı bilinmeyen ateşli çocuklarda kan kültürü alınma oranı%61,9 ve beyaz küre sayısı 15000/mm³ üzerinde ise bu oran %53,9 tespit edildi.0-36 ay arasındaki odağı bilinmeyen 39 ºC (koltuk altı) üstünde ateşli ve beyaz küre sayısı15000/mm³ üzerindeki çocuklarda ön- arka akciğer grafisi çekilme oranı %70 tespit edildi. Sonuç: Bir yas altındaki odağı bilinmeyen atesli çocukların menenjit açısından LP yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Ateş, LP

Between January 2004 to January 2009 Fever Without a Source in Children 0 to 36 Months of Age Who Were Admitted to the Emergency Department, Focused On Central Nervous System Infections

Abstract

Between January 2004 to January 2009 fever without a source in children 0 to 36 monthsof age who were admitted to the emergency department, focused on central nervous system infections Aim: Between January 2004 to January 2009 the Ondokuz Mayis University Faculty of Medicine, Pediatrics, between 0-36 months who were admitted to the emergency service focus byscanning the files of patients with fever without sources, central nervous system infections have been intended to be evaluated. Materials and Methods: January 2004-January 2009 between Ondokuz Mayis University Faculty of Medicine, Pediatrics, between 0-36 months who were admitted to the emergency service center 343 children enrolled in the study of fever without sources. History, physical examination, laboratory, complete urine analysis were evaluated. Patients 'age, gender, CRP, white blood count, absolute neutrophil count, antibiotic use, patients' general condition, feverlevels, lumbar puncture (LP) made rate and results, hospitalization rates, blood cultures takenrate, blood culture results were examined. Results: Fewer without sources in the study were 343 children. 151 (44%) of them girls, 192(56%) of them were male. The mean age of patients was 16.8 ± 5.2 months 16 (%100) casesunderwent LP, of whom just one had CSF leukocyte level over 10/ mm ³ and meningitis in 0-28day children. %31,2 cases underwent LP, of whom just 22 (%21,6) had CSF leukocyte level over10/ mm ³ and meningitis in 1-36mo children. In our study, 6,7% meningitis rate was determined. Gender and age in determining the risk ofmeningitis did not found significant. However, in children between the ages of 29 days-1 were detected in a high percentage of meningitis. According to the diagnosis of meningitis the absolute neutrophil count, white blood count, CRP, general condition, fever height was significantlyhigher.Fever without sources childs beetwen 0-36 months, body temperature over 39 ºC blood culturewere taken rate of % 61,9 and WBC over 15000/mm ³ were taken at rate of %53,9.Fever without sources childs beetwen 0-36 months, body temperature over 39 ºC and WBC level over 15000/mm ³ chest X-ray were taken rate of 70% . Conclusion: A child under one years old of fever without sources LP needs to be done in terms of meningitis believe.

Keywords: Fever, Child, LP

Giriş:

Ateş, çocuklarda hekime en sık başvurulma nedenlerinden birisidir (1). Ateş, nedeniyle yapılan başvuruların büyük bir kısmı üç yaş altındadır (1,2). Bu yaş grubunda viral enfeksiyon sık olmakla beraber; menenjit, gizli bakteriyemi ve pnömoni gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir. (2,3). 0–3 yaş arasındaki ateşli çocuklar hakkında rehber bilgiler hekimlerin karar vermesinde yardımcı olmaktadır, fakat hekimlerin değerlendirmelerinde ve tedavilerinde farklılıklar gözlenmektedir (1).

Odağı bilinmeyen ateşli çocuklar klinik olarak değerlendirilirken yaş göre değerlendirme yapılır. Küçük çocuklarda imminolojik fonksiyonlar azalmakta ve daha çok virulansı yüksek organizma ile enfekte olmaktadırlar. İki ay- üç yaş arasındaki çocukların polisakkarit içerene kapsüllü (S.pneumoniea, N.meningitidis, H. İnfluenza tip b.) mikroorganizmalar ile enfeksiyon riski yüksektir.

Üç yaşına kadar çocuklarda polisakkarit antijenlerine karsı antikor geliştirilemez. Bunun nedeni, maternal antikor varlığı, B hücre matürasyonunda gecikme ve baskılayıcı T lenfositlerin hâkim olmasıdır. Üç yasın altındaki çocuklarda odağı bilinmeyen ateşin önemli olmasının nedeni bu fizyolojik immun yetmezliği nedeniyle bakteriyemi olasılığının yüksek olmasıdır (3,4) Birçok klinikte ateşli genç bebekler için Lombar Ponksiyonları (LP) yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı 1-36 yaş arasındaki çocuklardan sadece gerekli olanlara LP yapılması gerektiğini göstermektir.

Gereç ve yöntemler:

Ocak 2004- Ocak 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Acil Servisine ateş, şikâyetiyle başvuran 0–36 ay arasındaki 1865 çocuk, pediatri acil servisi hasta kayıt defterinden tespit edilerek incelenmiştir. Odağı bilinmeyen ateşli hasta sayısı: 372 (%19,9) idi. Hikâye, fizik muayene, laboratuvar, tam idrar analizinde ateş, nedeni tespit edilemeyen 372 çocuktan bilgileri yetersiz olan veya dosyasına ulaşılamayan 29 hasta çalışmaya alınmamış olup 343 çocuk çalışmaya alınmıştır. Değerlendirmeye

alınan hastaların, yaş cinsiyet, CRP, beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil sayısı, antibiyotik kullanımı, hastaların genel durumu (toksik, hasta, sağlıklı), ateş seviyeleri, LP sonuçları, LP yapılma oranı, yatış, oranları, kan kültürü alınma oranları, kan kültürü sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Değerlendirmeye alınan hastaların LP yapılıp yapılmadığı, LP sonuçları ve menenjit oranları ile yaş cinsiyet, CRP, beyaz küre sayısı, mutlak nötrofil, hastaların genel durumu (toksik, hasta, sağlıklı), ateş, seviyeleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. LP yapılıp yapılmadığı ve diğer faktörler değerlendirilirken; 0-28 gün arasındaki tüm hastalara rutin olarak LP yapıldığı için, bu olgular değerlendirme dışı tutulmuştur.

İstatistiksel İnceleme:

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyanlarda tek yönlü varyans analizi, student T Testi ve uymayanlarda Kruskall Wallis Varyans Analizi, Mann Whitney-U ile ki-kare testleri yapılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar için SPSS 14.0 kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık 0.05'ten düşük P değeri olarak tanımlanmıştır. Bu çalışma Helsinki ilkeler deklarasyonuna uyularak gerçekleşmiştir.

Sonuçlar:

Bu çalışma Ocak 2004- Ocak 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hastanesinde yaşları 0–36 ay arasında değişen, çocuk acil servisine başvuran, odağı bilinmeyen ateşli toplam 343 çocuk üzerinde yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 16,8 ± 5,2 aydır. Çalışmamızda bakteriyel menenjit oranı %6,7 tespit edilmiştir.0–28 gün arasındaki 16 olgunun %6,2 menenjit tanısı almıştır.29 gün–3 ay arasındaki 38 olgunun %10,5 'i menenjit tanısı almıştır. 3 ay – 1 yaş arasındaki 80 olgunun %11,2 si menenjit tanısı almıştır. 1 yaş – 2 yaş arasındaki 105 olgunun %5,7 si menenjit tanısı almıştır.2 yaş- 3 yaş arasındaki 104 olgunun %2,9 u menenjit tanısı almıştır. Menenjit tanısına göre yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte 29 gün–1 yaş arasındaki çocuklarda menenjit oranı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda 1–36 ay arasındaki 327 çocuğun %31,2 (102) 'sine LP yapıldığı tespit edilmiştir.29 gün-3 ay arasında LP yapılma oranı %60,5 tir. Çalışmamızda 3 ay – 1 yaş arasındaki çocuklara LP yapılma oranı %42,5 ti.1 yaş – 2 yaş arasındaki 105 olguda LP yapılma oranı %25,7 di. Çalışmamızda ateşi 38–39 derece arasındaki 185 hastanın %3,2' si menenjit tanısı alarak tedavi edilmiştir ve LP yapılma oranı %13,5 tir. Ateşi 39–40,5 oC arasındaki 143 hastanın %10,5 menenjit tanısı alarak tedavi edilmiştir, LP yapılma oranı %51,5 'tir. Ateşi 40,5 oC üzerindeki 15 hastanın %13,3' ü menenjit tanısı almıştır, LP yapılma oranı %60' dır. Çalışmamızda CRP düzeyi 50mg/l altında olan 1–36 ay arasındaki 253 olgunun 47 (%18,2) 'sine LP yapılmış, olup, dördünde menenjit tespit edilmiştir. 50 mg/l üstünde 1–36 ay arasındaki 74 olgunun 55 (%74) 'sine LP yapılmış olup, 19'u menenjit ile uyumlu gelmiştir. Çalışmamızda beyaz küre sayısı 5000–15000/ mm3 arasındaki 240 hastanın %7 si menenjit tanısı alarak tedavi edilmiş olup LP yapılma oranı, %23,4 tür. Beyaz küre sayısı 15000/mm3 üzerindeki 84 çocuğun %19' u menenjit tanısı almış, olup LP yapılma oranı, %50,6 dır. Çalışmamızda genel durumu iyi olan 173 olgunun %0,6' sı menenjit tanısı almış olup LP yapılma oranı, %11,3 tür. Genel durumu hasta görünüm deki 147 olgunun %10,2' si menenjit tanısı almış olup LP yapılma oranı; %51,1 dir. Genel durumu toksik görünüm deki 23 olgunun %30,4 menenjit tanısı almış olup, LP yapılma oranı, %60 'tır. Menenjit tanısına göre genel durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$) Genel durumu iyi hastalarda menenjit oranı düşük gözlenmiştir. Genel durumu iyi, ateş seviyesi 39 derece altında, beyaz küre sayısı 15000/mm3 altında, nötrofil sayısı 10000/mm3 altında ve CRP 'si 50 mg/l altında olan 138 hastanın 16 (%11,5)' ine LP yapılmıştır. LP yapılan 11 hastanın hiçbiri menenjit tanısı almamıştır.

Tartışma:

Çalışmamızda 3 ay- 1 yaş arasında LP yapma oranı %42,5 tir. 1 ve 2 yaş arasındaki 105 olguda LP yapma oranı %25,7 ve 2 ve 3 yaş arasındaki 104 olguda LP yapma oranı%17,3 tür. 3 ve 36 ay arasında ateş odağı bilinmeyen bir çocukta LP yapmak tartışmalıdır. Çalışmamızda 1 ve 36 ay arasındaki çocuklar için LP yapılıp yapılmayacağına karar verirken hangi parametrelerin önemli olduğu konusu derecenin üzerindeki çocuklarda şiddetli bakteriyel enfeksiyon olduğu ve menenjit riskinde artış olduğu bildirilmiştir. (9) Literatüre göre ateşin menenjit tanısında iyi bir belirteç olduğu ve menenjit riskinin 39 derecenin üzerine çıktığı sonucuna varılmıştır. Williams ve arkadaşları tarafından (ve diğer iki benzer çalışmada, 5 mg / dl CRP'nin bakteriyel enfeksiyonu dışlamada en az beyaz küre ve mutlak nötrofil kadar değerli olduğu bildirilmiştir. CRP aşağıda olduğunda LP'nin ertelenebileceği belirtilmektedir. (5) Literatüre göre, CRP'nin menenjit tanısında iyi bir belirteç olduğu ve menenjit riskinin 5 mg / dl'nin üzerine çıktığı sonucuna varılmıştır. Andreola ve arkadaşlarının 2004–2005 yıllarında yaptıkları başka bir çalışmada odağı bilinmeyen ateşli 7gün–36 ay arasındaki 408 çocuk incelenmiş,

CBE oranı %23,1, menenjit oranı %7,5 olarak elde edilmiştir. (6) Robert H arkadaşları tarafından (2004 yılında pediatri acil servisine ateş, nedeniyle başvuran 3 ayın altındaki çocuklarda ateş, nedenleri incelenmiştir.655 hastanın 11 (%2,1) 'inde menenjit tespit edilmiştir. (7) Çalışmamızda elde edilen menenjit oranı literatür ile uyumludur. Literatüre göre hastaların genel durumunun menenjit tanısında iyi bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır.

2000 yılında Susanna E. ve arkadaşlarının çalışmasında düşük riskli 659 (%51) 1294 bebek Rochester kriterine göre değerlendirilmiştir. Olguya LP uygulanmıştır ve menenjit gelişmemiştir. (8) Çalışmamızda genel durumu iyi olan 173 olgunun %0,6' sı menenjit tanısı almış olup LP yapılma oranı %11,3 tür. Genel durumu hasta görünümdeki 147 olgunun %10,2' si menenjit tanısı almıştır, LP yapılma oranı; %51,1 dir. Genel durumu toksik görünümdeki 23 olgunun %30,4 menenjit tanısı almış olup LP yapılma oranı, %60 'tır. Menenjit tanısına göre genel durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$) Çalışmamızda elde edilen menenjit oranları literatür ile uyumludur. Risk faktörü olmayan 1-3 yaş arası ateş odağı bilinmeyen hastalarda menenjit oranının çok düşük olduğu ve bu hastalarda LP'nin ertelenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızdaki 16 olgunun %6,2'si 0 ila 28 gün arasında olup menenjit teşhisi konulmuştur. 29 gün- 3 ay arasındaki 38 olgunun%10,5'ine menenjit tanısı konulmuştur. 3 ay ile 1 yaş arasındaki 80 olgunun%11,2'sine menenjit tanısı konulmuştur.1 ve 2 yaş arasındaki 105 olgunu%5,7'sine menenjit tanısı konulmuştur. 2 ve 3 yaş arasındaki 104 olgunun%2,9'una menenjit tanısı konulmuştur. Bununla birlikte, menenjit oranı 29 gün ile 1 yaş arasındaki çocuklarda yüksek bulunmuştur. Biz 1 ila 3 yaş arasındaki bebeklerde rutin olarak LP yapılmasının gerekli olmadığına inanıyoruz.

Açıklama:

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarın herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur.

Referanslar:

1. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Ann Emerg Med 1993;22,1490.

2. Slater M, Krug SE. Evalution of the infant with fever without source: an evidence based approach. Emerg Med Clin North Am 1999; 17: 97–126.

3. Powell K.R, Fever without a focus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB. And Stanton BF. (eds). Textbook of pediatrics.18th. edition. Philadelphia; WB Sounders Company; 2007; p. 1087–1089.

4. Berman S. Fever without a focus. In: Berman S. Pediatrics decision making. 2th. edition. Philadelphia; B.C.Decker inc; 1991; p.6–9.

5. Willams GK, Jaffe DM. Fever without foci. In: Kleigmen RM, Greenbaum LA and Lye PS. (eds). Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. 2th. edition. Wisconsin; Elsvier Sounders; 2004; p. 682–688.

6. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 672–677. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31806215e3

7. Robert H. Pantell, MDThomas B. Newman, MD, MPH Jane Bernzweig, PhD David A. Bergman, MD John I. Takayama, MD, MPH Mark Segal, PhD Stacia A. Finch, MA Richard doi:10.1001/jama.291.10.12038)

8. Susanna E, ET ALL Approach to Neonates and Young Infants with Fever without a Source Who Are at Risk for Severe Bacterial InfectionMediators Inflamm. 2018; 2018: 4869329. Published online 2018 Nov 26. doi: 10.1155/2018/4869329

9. Nademi Z, Clark J, Richards CG, Walshaw D, Cant AJ. The causes of fever in children attending hospital in the north of England. J Infect. 2001; 43.221–225. https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0920

Presentation ID / Sunum No= 214

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9245-0206

Hepatobilier Fasioliazisin Tedaviye Yanıtının Radyolojik Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Sercan Özkaçmaz[1], Asst. Prof. Dr. İlyas Dündar[1]

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakultesi Radyoloji Departmanı

Özet

Amaç: Bu çalışmamızda insanlarda Fasciola Hepatica enfestasyonunun başlangıçta (tanı anında) ve takiplerde Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulgularını değerlendirmek ve aynı zamanda tanıda BT'nin rolünü tartışmaktır. Material ve metod: Retrospektif çalışmamıza klinik ve laboratuar sonuçlar ile fasioliazis tanısı alan ve aynı zamanda hem başlangıçta hem de tedavi (tek doz oral 10 mg/kg Triklabendazol) sonrası en az bir kontrastlı abdomen BT incelemesi olan hastaları dahil ettik. BT görüntüleri karaciğer ve dalak boyutları, portal ve splenik ven çapları, tutulan karaciğer segment sayıları ve tutulum patternleri, perihepatik fokal hiperdansite, safra duvarı kalınlaşması, intrahepatik safra yolları dilatasyonu ve ödemi, periportal ve sağ subdiafragmatik lenf nodu varlığı, hepatik subkapsüler veya intrahepatik kanama veya serbest sıvı varlığı açısından değerlendirildi. Bu özellikler açısından başlangıçtaki (tedavi öncesi) ve takip (tedavi sonrası) BT görüntüleri z testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bulgular: Ortalama yaşı 39.28±14.64 yıl olan çoğunluğu kadın nihai 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi sonrası karaciğer parankimal tutulum, safra ağacı değişiklikleri, hepatomegali- splenomegali, periportal/sağ subdiafragmatik lenf nodu varlığı ve subkapsüler hematom varlığında belirgin regresyon izlenirken fokal perihepatik hiperdansite ve intraperitoneal serbest sıvı varlığının tamamen kaybolduğu görüldü. Sonuç: Kontrastlı BT Fasioliazisin tanı ve takibinde tedaviye yanıtta oldukça faydalı olup laboratuar düzelme ile korelasyon göstermektedir. Fasiolizasin intrahepatik ve ekstrahepatik bulgu ve komplikasyonlarını bilmek hem tanı hem de takipte oldukça yardımcı olacaktır. Anahtar kelimeler: Fasioliazis, Bilgisayarlı Tomografi, Bulgular, Takip

Anahtar Kelimeler: Fasioliazis, Bilgisayarlı Tomografi, Bulgular, Takip

Giriş

Fasioliazis Fasiola Hepatica ve Fasiola Gigantica türleri tarafından meydana getirilen bir zoonozdur (1). Hastalık başta Latin Amerika, Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Uzak Asya gibi birçok bölgede sporadik olup dünya çapında yaklaşık 3 milyon insanı etkilemektedir.

Fasioliazisin insanlarda iki fazı vardır. Hastalığın hepatik fazı, metaserkerlerin yutulmasından 1-3 hafta sonra başlar karaciğer parenkimine invazyon ve ardından safra ağacına göç etmeleri ile sonlanır (3-5). Hepatik fazda karın ağrısı ateş, eosinofili ve yükselmiş karaciğer enzim seviyeleri görülür (3,4,6-8). Bilier fazda ise hastalar sıklıkla kolanjit veya kolestaz ile ilişkili olabilecek intermittan sağ üst kadran ağrısı ile presente olurlar (9).

Fasioliazis tanısında günümüzde kullanılan metodlar direk parazitolojik teknikler ve indirekt immünolojik testlerdir. Parazitin yumurtasının gaytada saptanması parazitin karmaşık yaşam döngüsü nedeni ile çok

mümkün olamamaktadır (10-11). Tanıda yardımcı olarak kullanılan radyolojik modaliteler arasında ultrasonografi, Magnetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulunmaktadır. Radyolojik bulgular hastalığın evresine bağlı olarak farklılık göstermekle beraber genel olarak bir paraziter enfestasyonu düşündürür (4). Fokal karaciğer lezyonlarından ayrımı için hem tanı hem de tedavi sonrası takipte radyolojik görüntülemenin önemi büyüktür (12).

Biz bu çalışmamızda fasioliazisin radyolojik bulgularını ve tek doz 10 mg/kg Triklabendazol oral tedavisi öncesi ve sonrası hastaların BT lerinin karşılaştırılarak tedaviye yanıtı değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod

Hastalar

Ocak 2012- Nisan 2020 yılları arasında serolojik tesler ile fasioliazis tanısı almış ve aynı zamanda hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası intravenöz kontrastlı abdomen BT si olan 36 hasta (ortalama yaş 39.28±14.64 (15-80 yıl)) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bu 36 hastanın 30'u kadın (ortalama yaş 38.43 ± 15.07 (15-80 years)), geriye kalan 6 tanesi erkekti (ortalama yaş 43 ± 12.30 (18-50). Hastalar BT çekimine gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları ve acil departmanlarından karın ağrısı, bulantı-kusma, kilo kaybı, dispeptik şikayetler, diare ve konstipasyon ve cildiye departmanından ise kaşıntı ve döküntü şikayetleri ile yönlendirildi. Hastaların bazal biyokimya ve hemogram sonuçları kaydedildi.Gebelik veya malignensi veya kolelitiazis/koledokolitiazis öyküsü olan hastalar ve hem başvuru hem de tedavi sonrası kontrastlı abdominal BT si sistemde olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BT Tekniği

Görüntüler 16 detekörlü bir tomografi cihazı tarafından (Somatom Emotion16-slice; CT 2012 E Siemens AG Berlin and Munchen- Germany) supin pozisyonda alındı. 1,4-1,6 cc/kg intravenöz non-iyonik kontrast madde (Omnipaque Nycomed) 3-4 ml/saniye dozunda uygulandı. 70. saniyede görüntüler alındı. Tarama parametreleri 120 kVp, 225 MAS olup kesit kalınlığı 3 mm seçildi.

Görüntüler bir çalışma istasyonuna aktarıldı ve 12 -15 yıllık abdominal görüntüleme tecrübesi olan ve hastaların önceki görüntülemeleri ve laboratuar sonuçlarına kör olan iki radyolog tarafından değerlendirildi.

BT Bulguları

Görüntüler hepatomegali (kaudokranial boyut> 170 mm), splenomegali (kaudokranial boyut >130mm), perihepatic hiperdansite, subkapsüler hematom safra kesesi duvar kalınlaşması (> 4 mm), intrahepatik safra yolu kalınlaşması-ödemi (BT de seçilebilir olması), periportal/sağ subdiafragmatik lenf nodu, perihepatik/intrabdominal sıvı varlığı açısından incelendi.

Ayrıca karaciğer tutulum patternleri (3 cm den büyük abse, mikrotubuler abse ve yamasal hipodens alanlar) ayrıca tutulan segment sayıları ve en sık/nadir tutulan segmentler incelendi.

Etik Onay

Bu retrospektif çalışma Yüzüncü Yıl Üniveritesi Etik Komitesi Tarafından 11.12.2020 tarihinde 2020/10-04 sayı numarası ile onaylandı.

İstatisksel Analiz

Tanımlayıcı istatikler ortalama ve ± standart deviasyon olarak verildi. Kategorik değişkenler n (sayı) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenler t testi ve ve z –testi ile karşılaştırıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her iki radyoloğun fikir birliğini araştırmada Cohen's kappa katsayısı (κ) hesalandı. İstatiksel analizler SPSS(VER21) programı ile yapıldı.

Bulgular

İlk başvuru esnasında en sık yakınma karın ağrısı (52.8%, n:19) olup diğer bulgular arasında kilo kaybı (%11.1, n:4), bulantı/kusma (%11.1, n:4), konstipasyon (%5.6, n:2), diare (%5,6, n:2), dispepsi (%13,9, n:5), kaşıntı (%11,4, n:4) ve deri döküntüsü (%8.3, n:3) idi. Başlangıç tomografi ile kontrol tomografisi arasındaki ortalama süre 25.31±19.46 (2-72) ay idi.

Tedavi öncesi BT leri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası BT lerinde hem dalak hem de karaciğer boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi.($p<0,05$) Ortalama splenik ven çapları arasındaki azalma da istatistiksel olarak anlamlı iken portal ven çaplarındaki azalma anlamlı değildi.

CRP, ALT, AST, ALP, GGT ve IgE seviyeleri kontrol ile karşılaştırıldığında ilk başvuru esnasında anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Ancak WBC ve total/direk bilirubin seviyeleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). İlk başvuru esnasında eosinofili 26 hastada (%72,2) saptanırken bu 32 hastanın hiçbirinde tedaviden sonra % 4'den büyük eosinophil oranı saptanmadı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 1)

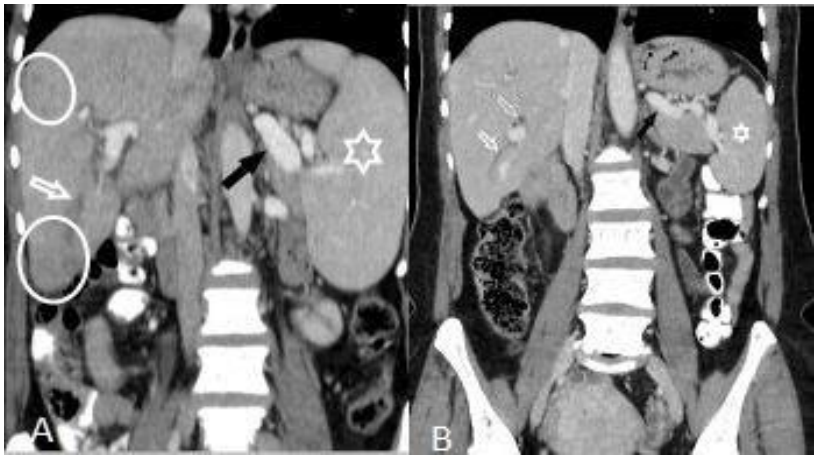
Tablo 1: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası radyolojik ölçümleri ve laboratuar sonuçları

Ölçümler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Azalma	Hasta sayısı	p
	Ortalama±sd	Ortalama±sd	Değer %	N	
Karaciğer boyutu (mm)	182.11 ± 30.89	173.50 ± 24.45	8.61 4.7	36	.005
Dalak boyutu (mm)	124.5 ± 25.43	112.72 ± 20.59	11.78 9.5	36	.001
Portal ven çapı(mm)	13.0 ± 1.33	12.52 ± 1.43	0.48 3.7	36	.55
Splenik ven çapı (mm)	9.60 ± 1.55	8.38 ± 0.96	1.22 12.7	36	.001
Tutulan segment sayısı	3.50±1.96	1.22±0.52	2.28 65.1	36	.001
WBC (/mm^3)	9436.36±3697.82	8222.73±2539.02	1212.63 12.9	22	.178
CRP (mg/L)	49.0±62.35	4.00±1.93	9.0 91.8	15	.004
Eosinofil oranı	17.66±16.30	1.91±1.30	15.75 89.2	32	.001
ALT (IU/L)	31.05±17.38	14.27±7.13	16.78 54.0	22	.001
AST (IU/L)	23.59±9.20	15.73±3.22	7.86 33.3	22	.001
Total bilirubin (mg/dL)	0.59±0.36	0.59±0.34	0 0.0	22	.924

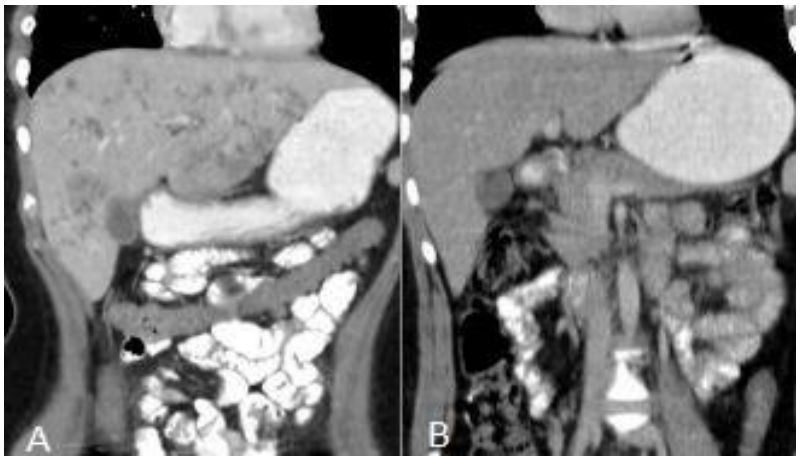
Direk bilirubin (mg/dL	0.22±0.08	0.19±0.07	0.03 13.6	22	.124
ALP (IU/L)	131.62±130.09	71.48±18.15	60.14 45.7	21	.033
GGT (IU/L)	55.60±67.21	21.14±16.79	34.46 62.0	22	.001
Ig E (kU/L)	167.67±251.14	80.5±104.27	87.17 52.0	6	.027

İlk başvuru ile karşılaştırıldığında kontrolde hepatomegalisi olan hastaların sayısı istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.($p<0,05$) Ancak splenomegalili hastalar açısından aradaki fark anlamlı değildi (Resim1-4)(Tablo 2)

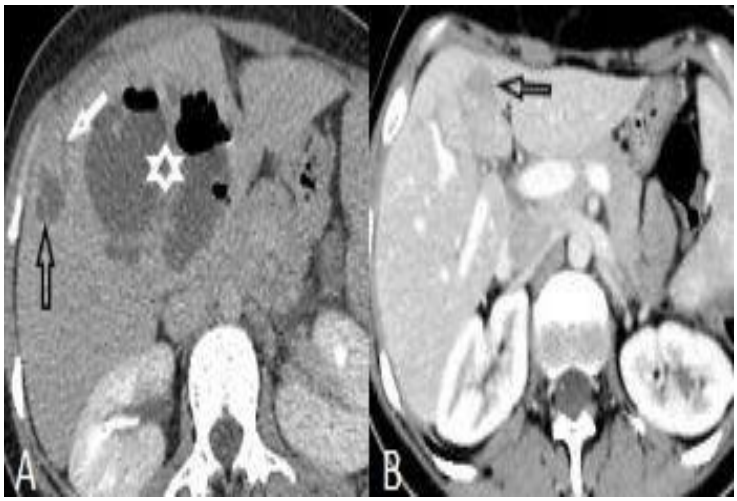
Tedavi sonrası hastaların 18 inde (%50) lezyonlar tamamen kayboldu. Yamasal hipodens alanlar 7 hastada, mikrotubuler abseler 6 hastada, sekel kalsifikasyon 4 hastada ve 3 cm den büyük abse geri kalan bir hastada saptandı. Başlangıç ve kontrol BT leri karşılaştırıldığında 3 cm den büyük abseler ve mikrotubuler abse olan hasta sayısında istatiksel olarak anlamlı azalma saptanırken ($p<0,05$) kontrol BT lerinde yamasal hipodens alanlarda anlamlı olmayan hafif bir artış vardı. $P>0,05$ (Resim 1-4)(Tablo 2).



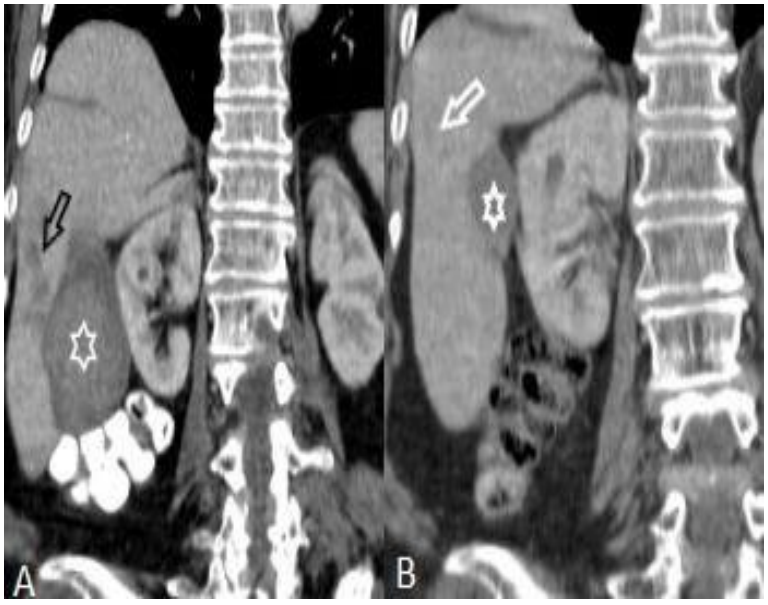
Resim 1A-B: Hepatomegali, splenomegali (asterisk), genişlemiş portal ve splenik venler (siyah ok), subkapsular hipodense alanlar (daireler), ve segment VI da intrahepatik bilier dilasyon/kalınlaşmalar (beyaz ok) (A). Tedavi sonrası değişiklikler (B).



Resim 2A-B: Diffuse microtubular abscesses with 8 segment involvement in the initial scan Başlangıç görünülemesinde 8 segment tutulumu olan diffüz mikrotubuler abseler (A) ve tedavi sonrası tamamen düzelme (B).



Resim 3A-B: 3 cm den büyük apse (asterisk) ve subkaspüler microtubuler abse (siyah ok) (A).Tedavi sonrası abse ve diğer lezyonlarda regresyon (B).



Resim 4A-B: Kapsülden parankim içine doğru uzanan hipodens alanlar (siyah ok) ve subkapsüler hematom (asterisk) (A). Tedavi sonrası hipodens alanlarda regresyon (beyaz ok) ve subkapsüler hematomda belirgin regresyon (B).

Tablo 2: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası BT bulgularının karşılaştırılması

Bulgular	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Hastalar (N:36)		Hastalar (N:36)		
	n	%	n	%	
Karaciğer Lezyonları					
Tam düzelme			18	50.0	
Microtubuler abse	30	83.3	6	16.7	.001
3 cm den büyük abse	9	25.0	1	2,8	.003
Yamasal hipodense alanlar	5	13.9	7	19.4	.266

Sekel parankimal kalsifikasyon			4	11.1	
1-4 segment tutulumu	28	77.8	5	13.9	.001
5-8 segment tutulumu	8	22.2	2	5.6	.021
Perihepatik hiperdansite	29	80.6	0	0.0	.001
Subkapsüler hematom	1	2.8	1(Regrese)	2.8	.5
Safra yolları değişiklikleri					
İntrahepatik safra yollarında dilatasyon veya ödem	10	27.8	2	5.6	.006
Safra kesesi duvarında kalınlaşma	9	25.0	0	0.0	.001
Kolesistektomi			3	8.3	
Hepatomegali	18	50.0	10	27.8	.027
Splenomegali	8	22.2	7	19.4	.385
Periportal lenfadenopati	25	69.4	13	36.1	.002
Tam düzelme			12	48.0	
Regresyon			12	48.0	
Aynı boyut			1	4.0	
Sağ peridiafragmatik lenfadenopati	5	13.9	3	8.3	.225
Tam düzelme			2	40.0	
Regresyon			3	60.0	
İntraabdominal serbest sıvı	8	22.2	0	0.0	.001

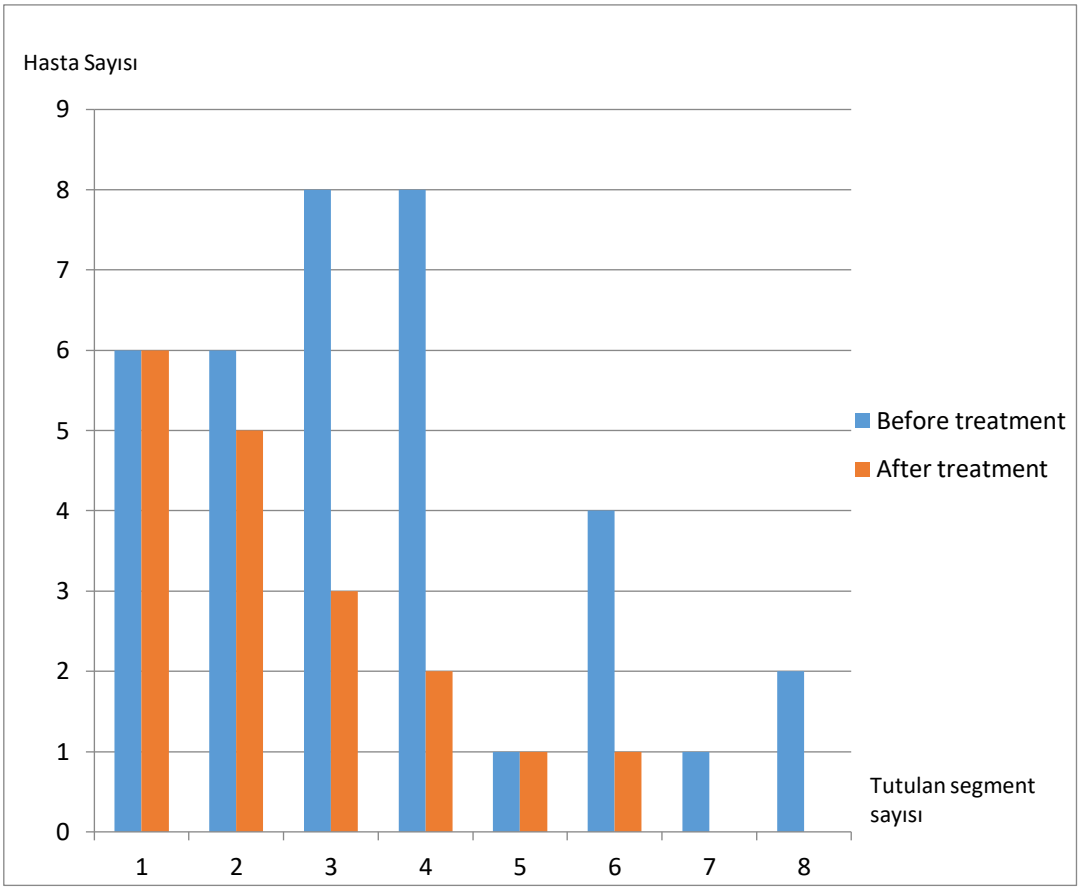
Tedavi öncesi fokal perihepatik hiperdansite 29 hastada saptanırken tüm lezyonlar tedavi ile birlikte kayboldu. İlk başvuru esnasında subkapsüler hematom bir hastada izlenirken tedavi sonrasi belirgin regresyon saptandı.

Tedavi öncesi safra kesesi duvarı kalınlaşması 9 hastada izlenirken bu hastaların hiçbirinde tedavi sonrası kalınlaşma sebat etmedi. Kolesistit bulguları olan 3 hasta kolesistektomiye gitti ve takiplerinde komplikasyonsuz iyileşme izlendi. İntrahepatik safra ağacında kalınlaşma veya ödem tedavi ile beraber anlamlı olarak azaldı.

İlk tanıda periportal lenfadenopati olan 25 hastanın 12 tanesinde lenf nodları tamamen kaybolurken, 12 tanesinde boyut ve sayıları regresse oldu. Geriye kalan 1 tanesinde ise anlamlı değişiklik saptanmadı. Yine ilk tanıda sağ subdiafragmatik lenf nodları olan 5 hastanın 2 sinde lenf nodları tamamen kaybolurken 3 tanesinde boyutlarda regresyon saptandı.(Tablo 2)

Tedavi öncesi batın içi serbest sıvı saptanan 8 hastanın tümünde sıvı tedavi ile birlikte kayboldu.(Tablo 2)

İlk incelemede 4 veya daha az segment tutulumu (n: 28 77.8%), 5 veya daha fazla segment tutulumuna (n:8 22.2%) göre istatistiksel olarak daha fazla idi. (p:.001) (Tablo 1). En sık 3 (n:8 22.2%) ve 4 segment (n:8 22.2%) tutulumu izlenirken en az 5 (n:1 2.8%) ve 7 segment (n:1 2.8%) tutulumu gözlendi. Tedavi sonrası lezyonların izlendiği 18 hastanın 11‘ inde (% 61.1) bir (n:6) veya 2 (n:5) segment tutulumu vardı. Tedavi öncesi 36 hastanın ortalama tutulan segment sayısı 3.50±1.96 olup tedavi sonrası 1.22±0.52 idi. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlı idi. (p:.001) (Resim 5).



Resim 5: Hepatik segment tutulumlarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Tartışma

Fasiola hepatica, özellikle endemik bölgelerde tatlı su bitkileri yoluyla bulaşıp karaciğerde ve safra yollarında hastalık yapan bir trematoddur. Net veriler olmamakla birlikte Orta Doğuda çok nadir olmadığı bildirilmiştir. Türkiye de yapılan bir çalışmada 30 fasiola hastalarının 24'ünün (% 80) kadın olduğu rapor edilmiştir. Bunun kadınların erkeklere oranla, kontamine tatlı su bitkileri ile temaslı olduğı-una bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da hastaların % 83 'ünün (n:30) kadın olması bu veriyi desteklemektedir (9).

Hastalığın erken ve geç fazlarında BT'nin yüksek sensitivitesi ile hem intrahepatik hem de ekstrahepatik bulgu ve komplikasyonları göstermede en iyi görüntüleme modalitesi olduğu bildirilmiştir (4). Literatürde fasioliazisli hastalarda hepatomegali ve splenomegalinin sık olarak görüldüğü dokumente edilmiştir (13). Biz çalışmamızda tedavi öncesi hepatomegaliyi 18 hastada (50%) ve splenomegaliyi ise 8 hastada (%22,2) saptadık. Tedavi ile beraber hepatomegali hastalarında istatistiksel olarak anlamlı (n:10, 27.7%) (p: .027), splenomegali hastalarında ise anlamsız (n:7, 19,7 %) (p: .385) bir azalma tespit ettik. Aynı şekilde hem dalak hem de karaciğerin kaudokranial ölçülerinin tedavi ile birlikte anlamlı olarak küçüldüğünü saptadık. Literatürde fasioliazisli hastalarda portal ve splenik ven ile ilgili veri olmaması nedeniyle bu yapıların çapları da ölçüldü. Tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası splenik ven çapında anlamlı, portal ven çapında ise anlamlı olmayan bir azalma gözlemledik.

87 fasioliazis hastasının incelendiği bir çalışmada karaciğer tutulumu olan 78 hastanın 9 tanesinde (%10) soliter bir lezyon, 69 (%79) tanesinde ise multiple lezyonlar saptandı (12). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi 4 veya daha az segment tutulmu 28 (77.8%) hastada 5 veya daha fazla segment tutulumu 8 (22.2%) hastada izlendi. En sık tutulan segmentler segment VI (16 hasta) ve segment V (10 hasta) dir. Soliter lezyon ise yine en sık segment VI (3 hasta)'da izlendi. Bu bulgu parazitin barsağı geçerek karaciğer penetre olduğu kısmın çok sıklıkla segment VI olmasıyla ilişkili olabilir.

Parazitlerin göçü esnasında multiple milimetrik birleşme eğiliminde abseler oluşur (14). Abseler en iyi portal venöz fazda izlenebilir çünkü bu yapılar internal kontrast tutmamasından dolayı normal homojen kontrast tutan karaciğer parankimi ortasında kolayca seçilebilir (5,15). 22 hastanın incelendiği bir çalışmada tedaviden sonraki 6. aylık kontrolde tüm hastalarda klinik ve laboratuar bulgularda tamamen düzelme, BT

bulgularında ise hastaların % 73'ünde (n:16) tamamen iyileşme ve %27 'sinde (n:6) rezidüel hipodens lezyonlar olduğu bildirilmiştir (9). Başka bir çalışmada uzun süreli bir takipte karaciğer parankiminde sekel kalsifikasyon hastaların % 9 unda (n:6) saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda 30 (83.3%) hastada microtubular abse, 9 (25%) unda 3 cm'den büyük abse 5 (13.8%) tanesinde yamasal hipodens alanlar izlendi.

Fasioliazisli hastalarda periportal lenf nodu varlığı daha önce cerrahi örneklerde (16) ve radyolojik görüntülemelerde (4,5,9,12,13) tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi periportal lenfadenopati 25 (69.4%) hastada saptandı. Tedavi sonrası periportal lenfadenopati 12 (%48) hastada tamamen kaybolurken,12'sinde (%48) boyutlarında regresyon saptandı. Geri kalan 1 hastada (% 4) değişiklik saptanmadı. 5 fasiola hastasının incelendiği bir çalışmada peridiafragmatik lenfadenopati 1 hastada (%20) saptanmıştır (4). Bu çalışmada, sağ subdiafragmatik lenf nodu 5 hastada (13.8%) saptanırken tedavi sonrası bunların 2'si (%40) tamamen kaybolmuş ve 3'ü (60%) regresse olmuştu.

Bir çalışmada küçük miktarda bir perihepatik veya subkapsüler sıvı varlığı fasioliazisli 87 hastanın 4 ünde (5%) bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise perihepatik serbest sıvı birikimi fasioliazisli hastaların % 9 unda tanımlanmıştır (9). Biz çalışmamızda perihepatik veya intraabdominal sıvı varlığını hastalarımızn % 22,2 sinde saptadık ve bu hastaların tümünde sıvı tedavi sonrası kontrol incelemelerinde kaybolmuştu. Subkapsüler kanama fasioliazisli hastalarda sık görülmeyen bir bulgu olmasına rağmen parazitlerin kapsülü delerek geçmesi esnasında subkapsüler kanamanın görülebileceği nadir olarak bildirilmiştir (10,17,18). Biz hastalarımızn sadece bir tanesinde segment VI'da subkapsüler hematom saptadık. Hastanın 24 aylık kontrollerinde kanamanın regresse olduğu görüldü. Ayrıca iki hastada kanama ile ilişkili olabilecek perihepatik veya intraperitoneal rölatif yüksek dansiteli (>30 HU) sıvı izlendi ve bu iki hastada da sıvı, tedavi ile birlikte kayboldu.

Fasioliazis ile ilişkili akut kolesistit daha önce literatürde bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızda 9 hastada (%25) safra kesesi kalınlaşması ve / veya eşlik eden minimal perikolesistik sıvı saptanmıştır. Bu 9 hastanın 6 sında (%67) kontrollerde tamamen düzelme görülürken 3 tanesi (%33) akut kolesistit nedeniyle kolesitektomiye gitti.

Çalışmamızın major limitasyonları retrospektif dizayn ve bazı biyokimyasal parametre sonuçlarının bazı hastalarda olmaması idi. Hastalarda koledok çapını ölçmememiz ve takip BT sürelerinin çok değişken (2-72 ay) olması diğer önemli kısıtlılıklardı.

Sonuç

Fasioliazis ile ilişkili birçok farklı intrahepatik ve ekstrahepatik bulgu/komplikasyonlar BT'de saptanabilir. Aynı zamanda BT, tedaviye yanıtın izlenmesinde oldukça duyarlı bir modalitedir. Fasioliazisin radyolojik bulgu ve komplikasyonlarının iyi bilinmesi erken ve doğru tanı koymada ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemlidir.

Referanslar

1. Mas-Coma S. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. Journal of helminthology. 2005;79:207-216.
2. Aminian K, Rezayat KA, Shafaghi A, Tanhaeevash R. Living Fasciola hepatica in biliary tree: a case report. Annals of hepatology. 2012;11:395-398.
3. Lim JH, Mairiang E, Ahn GH. Biliary parasitic diseases including clonorchiasis, opisthorchiasis, and fascioliasis. Abdominal imaging. 2008;33:157.
4. Koç Z, Ulusan S, Tokmak N. Hepatobiliary fascioliasis: imaging characteristics with a new finding. Diagnostic and Interventional Radiology. 2009;15:247.
5. Kabaalioğlu A, Cubuk M, Şenol U, Cevikol C, Karaali K, Apaydin A, Sindel T, et al. Fascioliasis: US, CT, and MRI findings with new observations. Abdominal imaging. 2000;25:400-404.
6. Van Beers B, Pringot J, Geubel A, Trigaux J-P, Bigaignon G, Dooms G. Hepatobiliary fascioliasis: noninvasive imaging findings. Radiology. 1990;174:809-810.
7. Teichmann D, Grobusch MP, Göbels K, Müller HP, Koehler W, Suttorp N. Acute fascioliasis with multiple liver abscesses. Scandinavian journal of infectious diseases. 2000;32:558-560.
8. Ünal S, Batman F, Bauraktar Y. Fasciola hepatica infection: clinical and computerized tomographic findings of ten patients. Turk J Gastroenterol. 2006;17:40-45.
9. Kaya M, Beştaş R, Çetin S. Clinical presentation and management of Fasciola hepatica infection: single-center experience. World journal of gastroenterology: WJG. 2011;17:4899.

10. Dusak A, Onur MR, Cicek M, Firat U, Ren T, Dogra VS. Radiological imaging features of Fasciola hepatica infection–a pictorial review. Journal of clinical imaging science. 2012;2.
11. Mas-Coma S, Bargues MD, Valero M. Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. International journal for parasitology. 2005;35:1255-1278.
12. Kabaalioglu A, Ceken K, Alimoglu E, Saba R, Cubuk M, Arslan G, Apaydin A. Hepatobiliary fascioliasis: sonographic and CT findings in 87 patients during the initial phase and long-term follow-up. American journal of roentgenology. 2007;189:824-828.
13. Sezgin O, Altintas E, Disibeyaz S, Saritas Ü, Sahin B. Hepatobiliary fascioliasis: clinical and radiologic features and endoscopic management. Journal of clinical gastroenterology. 2004;38:285-291.
14. Pulpeiro J, Armesto V, Varela J, Corredoira J. Fascioliasis: findings in 15 patients. The British journal of radiology. 1991;64:798-801.
15. Andresen B, Blum J, Von Weymarn A, Bürge M, Steinbrich W. Hepatic fascioliasis: report of two cases. European radiology. 2000;10:1713-1715.
16. Acosta-Ferreira W, Vercelli-Retta J, Falconi LM. Fasciola hepatica human infection. Virchows Archiv A. 1979;383:319-327.
17. Patel NU, Bang TJ, Dodd III GD. CT findings of human Fasciola hepatica infection: case reports and review of the literature. Clinical imaging. 2016;40:251-255.
18. Marcos LA, Terashima A, Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis, and clonorchiasis. Current opinion in infectious diseases. 2008;21:523-530.

Presentation ID / Sunum No= 223

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1008-2743

Two Rare Case Reports: Segmental Myoclonus

Asst. Prof. Dr. Burç Esra Şahin[1]

[1]*Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD*

Abstract

Myoclonus can be classified according to various criteria such as etiology, clinical presentation or distribution, level of origin. myoclonus; may originate from the cortex, brainstem, or spinal cord levels. Spinal myoclonus is the rhythmic activation of muscles that is not affected by changes in consciousness, originating from spinal generator regions, which may be due to dysfunction of interneurons in the spinal cord or hyperexcitability of motor neurons. Many etiological factors such as idiopathic, psychogenic causes, cervical radiculopathy, syringomyelia, spinal anesthesia, demyelinating diseases, trauma, drug or substance use, ischemic myelopathy, pregnancy, infections, paraneoplastic diseases, and intrinsic tumors may play a role in the emergence of spinal myoclonus. In our article, our aim is to review the literature on spinal myoclonus, while presenting our clinical approach to the differential diagnosis, etiology and treatment of two rare cases of spinal myoclonus, 51 and 76 years old, with sudden, rhythmic and semirhythmic myoclonus jerks localized to the abdominal region and adjacent segments. In conclusion, spinal myoclonus diagnosed in accordance with neurological examination and electrophysiological findings; Structural medulla spinalis diseases and neoplastic, toxic and systemic diseases should be examined. But we must keep in mind that it can also be idiopathic and psychogenic elements.

Keywords: Spinal Myoclonus, Propriospinal Myoclonus, Spinal Segmental Myoclonus.

Nadir Görülen İki Olgu Sunumu: Segmental Miyoklonus

Özet

Myoklonus, etyoloji, klinik görünüm veya dağılımı, kaynaklandığı seviye gibi çeşitli kriterlere göre sınıflanabilir. Myoklonus; korteks, beyin sapı veya medulla spinalis seviyelerinden kaynaklanabilir. Spinal myoklonus, bilinç düzeyi değişikliklerden etkilenmeyen, spinal jeneratör bölgelerden kaynaklanan, medulla spinalisteki internöronların işlev bozukluğu ya da motor nöronların hipereksitabilitesine bağlı olabilen kasların ritmik aktivasyonudur. Spinal myoklonusun ortaya çıkması idyopatik, psikojen nedenler, servikal radikülopati, sirengomiyeli, spinal anestezi, demyelinizan hastalıklar, travma, ilaç ya da madde kullanımı, iskemik miyelopati, gebelik, enfeksiyonlar, paraneoplastik hastalıklar, intrinsik tümörler gibi çok sayıda etyolojik faktör rol oynayabilir. Yazımızda amacımız 51 ve 76 yaşında abdominal bölge ve komşu segmentlere lokalize

ani, tetikleyiciler ile uyarılmayan ritmik ve yarı ritmik miyoklonik sıçramaları olan nadir görülen iki spinal myoklonus olgusunun ayrıcı tanı, etyoloji ve tedaviye yönelik klinik yaklaşımımızı sunarken, spinal myoklonusa dair literatürü gözden geçirmektir. Sonuç olarak, nörolojik muayene ve elektrofizyolojik bulgular doğrultusunda tanı konulan spinal myoklonusta; yapısal medulla spinalis hastalıkları ile neoplastik, toksik ve sistemik hastalıklara yönelik incelemeler yapmak gerekir. Fakat idyopatik olabileceği ve psikojenik unsurları da akılda tutmalıyız.

Anahtar Kelimeler: Spinal Myoklonus, Propriospinal Myoklonus, Spinal Segmental Myoklonus.

Giriş:

Spinal myoklonusun, medulla spinalisteki jeneratör bölgelerden kaynaklanan ve buradaki internöronların işlev bozukluğu ya da motor nöronların hipereksitabilitesi nedeniyle gelişir. Spinal myoklonus, tutulan kas gruplarının dağılımı göre spinal segmental ve propriospinal olmak üzere iki gruba ayrılır (1,2). Segmental spinal myoklonusta lokalize segmentler etkilenirken, propriospinal myoklonusta ani sıçrayıcı hareketler polisinaptik spinal yolaklar aracılığıyla yayılarak çok sayıda segmentin beslediği kas gruplarına yayılır. Medulla spinalisi etkileyen travma, spondiloz, radyasyon ve demyelinizan hastalıklar sorumlu tutulmaktadır (3).

Bu yazıda amacımız, iki spinal myoklonus olgusunda klinik ve etyolojik özellikleri sunarak spinal myoklonusa dair literatürü gözden geçirmektir.

Olgu Sunumu:

Olgu -1

51 yaşında kadın hasta, son 1 aydır karından başlayan şiddetli ağrı sonrası sol T10-12 bölgeden bacağa doğru yayılan bazende axial kaslara kadar yükselen şiddetli, birkaç saat süreli ritmik/aritmik, fleksör kasılma atakları ile başvurdu. Hasta kasılmalar ve ağrı nedeniyle ayağı kalkamıyor veya yürüyemiyordu. Kasılma atakları herhangi bir pozisyonla veya taktil stimulusla tetiklenmiyor, uykuda devam etmiyor ve istemli olarak durduramıyordu. Ko morbid depresyonu olan hastanın stresle şikayetleri artıyordu. Nörolojik muayenede görülen ritmik kasılmaların propriospinal myoklonus düşünülen hastada, teknik nedenlerden EMG yapılamadı. Sekonder ve sistemik nedenlere yönelik yapılan kranial MRG, EEG ve kan tetkiklerinde özellik saptanmadı. Torako-lomber MRG da hafif bulging dışı normaldi. Tedavide; önceleri valproik asitten yanıt alınan hastanın sonraki takiplerinde şikayetlerinin devam etmesi üzerine levetrasetam eklenmiş 2000 mg/gün dozdan yanıt alınmış ama en belirgin yararı acil başvurularda diazepam enjeksiyonu ile gözlenmişti. Takipte hastanın semptomlarının düzelmesi üzerine medikal tedavisi kesildi.

Olgu -2

76 yaşında erkek hasta akut bilateral pariyetal laküner enfart nedeniyle yatışının 2.gününde sağ T 5-7 bölgede bilinç bozukluğu olmadan ani, sıçrayıcı, düzensiz frekansta kasılmalar gelişti. Nörolojik muayenede serebrovasküler olaya bağlı sağ üst ekstremitede 4/5 kuvvet kaybı vardı. EEG'de patolojik bulgu saptanmadı fakat servikal ve torasik MRG da multiple diskopatileri mevcuttu. Tedavide piratetam 1200 mg/günden fayda görmedi, valproik asit tedavisi ardından şikayetleri düzeldi.

Tartışma:

Myoklonus, etyoloji, klinik görünüm veya dağılımı, kaynaklandığı seviye gibi çeşitli kriterlere göre sınıflanabilir (4). Myoklonus korteks, beyin sapı veya medulla spinalis seviyelerinden kaynaklanabilir. Spinal myoklonus, bilinç düzeyi değişikliklerden etkilenmeyen, spinal jeneratör bölgelerden kaynaklanan, medulla spinalisteki internöronların işlev bozukluğu ya da motor nöronların hipereksitabilitesine bağlı olabilen kasların ritmik aktivasyonudur (3,5,6). Patolojik olarak, ön boynuz hücrelerinin kendiliğinden ateşlenmesiyle sonuçlanan spinal inhibitör internöronların kaybı vardır (7). EMG'de aynı segmentteki kasların senkron aktivasyonu 50 ile 500 ms arasında burst frekansta gözlenir. Kortikal yapıların elektrofizyolojik tutulumu yoktur (8). Spinal myoklonusun ortaya çıkması idyopatik (8), psikojen nedenler (9, 10), servikal radikülopati[11], sirengomiyeli, spinal anestezi [12], demyelinizan hastalıklar [13] travma[14,15], ilaç ya da madde kullanımı[16,17], iskemik miyelopati[18], gebelik[19] veya enfeksiyonlar[20], paraneoplastik hastalıklar[21], intrinsik tümörler[22] gibi çok sayıda etyolojik faktör rol oynayabilir (3). Vakamızın ilkinde T10-12, ikincisine T 5-7 bölgelerindeki unilateral kasılmaların ani, sıçrayıcı hareketler şeklinde olması

myoklonusu akla getirdi. Kortikal myoklonusu dışlamak için yapılan EEG tetkikleri normal idi. Hareketlerin nispeten fokal yerleşmiş olması ve yarı ritmik doğası nedeniyle spinal myoklonus, ilk vakada çok sayıda segmentin beslediği kas gruplarına yayılım olması nedeniyle propriospinal myoklonus ancak ikinci vakada komşu segmentler arasında yayılım olması nedeniyle de spinal segmental myoklonus ön planda düşünüldü. Bu verileri doğrulamanın en iyi yolu elektrofizyolojik incelemeler veya spinal kord lezyonları için Difüzyon Tensör MRG olsa da teknik nedenler ile yapılamadı (5, 23).

İlk vakamızda torakal bölgede diskopatiye bağlı propriospinal myoklonus düşünsekte literatür tarandığında bu vakalara sıklıkla vakamızdaki gibi psikojenik ek hastalıklar eşlik etmektedir (9). Hastamız semptomatik tedavide en çok diazepamdan ve valproik asitten fayda gördü; ikincisi vakamızda ise servikal ve torakal bölgelerde multiple diskopatileri olsa da ilk myoklonus şikayeti akut serebral iskemi sonrası görülmesi nedeniyle, serebrovaskuler olaya sekonder geliştiğini düşünmekteyiz. Tedaviye yanıt sıklıkla yüz güldürücü değildir. Literatürde en sıklıkla klonazepam [24, 25] kullanılmaktadır. Levetrasetam[26] , tetrabenazin, valparoik asit[24], topiramat [27], ve baklofen [28] gibi medikal tedavilerde denenmektedir(5).

Sonuç:

Sonuç olarak, nörolojik muayene ve elektrofizyolojik bulguları doğrultusunda tanı konulan spinal myoklonusta; yapısal medulla spinalis hastalıkları ile neoplastik, toksik ve sistemik hastalıklara yönelik incelemeler yapmak gerekir. Bu nadir vakaların klinik deneyim arttıkça yanlışlıkla epileptik değil, hareket bozukluğuna bağlı miyoklonik jerkler olduğuna dikkat çekmeyi amaçladık.

Referanslar:

1. Brown P, Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. Axial myoclonus of propriospinal origin. Brain 1991;114:197-214.

2.Gregoire SM, Laloux P, Hanson P, Ossemann M, de Coene B. Segmental spinal myoclonus and syringomyelia: A case report. Acta Neurol Belg 2006;106:37-40.

3. Gündüz A, Sayılır İ, Kızıltan M. E, Kızıltan G, Siva A. Segmental Spinal Miyoklonus: Üç Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2010;13(1):4-11.

4.Toro C, Hallett M. Pathophysiology of myoclonic disorders. In: Ray L. Watts, William C. Koller, editors. Movement disorders: neurologic principles and practice. Chapter 40. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 671-85.

5. Roze E, Bounolleau P, Ducreux D, et al. Propriospinal myoclonus revisited: clinical, neurophysiologic, and neuroradiologic findings. Neurology. 2009;72:1301–9.

6. Caviness JN. The clinical neurophysiology of myoclonus. In: Hallet M, editor. Handbook of clinical neurophysiology. Amsterdam: Elsevier; 2003.

7. Stanley Fahn JJ, Hallett M. Myoclonus: phenomenology, etiology, physiology, and treatment principles and practice of movement disorders. Edinburgh: Saunders; 2011. p. 447–64.

8. Levy A, Chen R. Myoclonus: Pathophysiology and Treatment Options. Curr Treat Options Neurol (2016) 18: 21. DOI 10.1007/s11940-016-0404-7.

9. R. Sandra M.A. van der Salm, Roberto Erro, Carla Cordivari, Mark J. Edwards, Propriospinal myoclonus Clinical reappraisal and review of literature Neurology 83 November 11, 2014 1863

10. Williams DR, Cowey M, Tuck K, Day B. Psychogenic propriospinal myoclonus. Mov Disord 2008;23:1312-3.

11. Capelle HH, Wöhrle JC, Weigel R, Grips E, Bäzner HJ, Krauss JK. Propriospinal myoclonus

due to cervical disc herniation. Case report. J Neurosurg Spine 2005;2:608-11.

12 Gregoire SM, Laloux P, Hanson P, Ossemann M, de Coene B. Segmental spinal myoclonus and

syringomyelia: A case report. Acta Neurol Belg 2006;106:37-40.

13. Kabakus N, Taskin E, Aydin M. Segmental myoclonus as the presenting symptom of an acute disseminated encephalomyelitis: a case report. Eur J Paediatr Neurol 2006;10:45-8.

14.Manconi M, Sferrazza B, Iannaccone S, Massimo A, Zucconi M, Ferini-Strambi L. Case of symptomatic propriospinal myoclonus evolving toward acute “myoclonic status”. Mov Disord 2005;20:1646-50.

15. Fouillet N, Wiart L, Arné P, Alaoui P, Petit H, Barat M. Propriospinal myoclonus in tetraplegic patients: clinical, electrophysiological and therapeutic aspects. Paraplegia 1995;33:678-81.

16. Lozsadi DA, Forster A, Fletcher NA.Cannabisinduced propriospinal myoclonus. Mov Disord

2004;19:708-9.

17. Post B, Koelman JH, Tijssen MA. Propriospinal myoclonus after treatment with ciprofloxacin. Mov Disord 2004;19:595-7.

18. Nogués M, Cammarota A, Solá C, Brown P. Propriospinal myoclonus in ischemic myelopathy secondary to a spinal dural arteriovenous fistula. Mov Disord 2000;15:355-8.

19. Yerdelen D, Karataş M, Aslan E, Giray S, Tan M. Spinal segmental myoclonus related to pregnancy. Acta Neurol Belg 2007;107:11-3.

20. Espay AJ, Ashby P, Hanajima R, Jog MS, Lang AE. Unique form of propriospinal myoclonus as a possible complication of an enteropathogenic toxin. Mov Disord 2003;18:942-8.

21. Salsano E, Ciano C, Romano S, Cornelio F, Di Donato S, Pareyson D. Propriospinal myoclonus with life threatening tonic spasms as paraneoplastic presentation of breast cancer. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:422-4.

22. Massimi L, Battaglia D, Paternoster G, Martinelli D, Sturiale C, Di Rocco C. Segmental spinal myoclonus and metastatic cervical ganglioglioma: an unusual association. J Child Neurol 2009;24:365-9.

23. Erro R, Bhatia KP, Edwards MJ, et al. Clinical diagnosis of propriospinal myoclonus is unreliable: an electrophysiologic study. Mov Disord. 2013;28:1868–73.

24. Stanley Fahn JJ, Hallett M. Myoclonus: phenomenology, etiology, physiology, and treatment principles and practice of movement disorders. Edinburgh: Saunders; 2011. p. 447–64.

25. Obeso JA. Therapy of myoclonus. Clin Neurosci. 1995;3:253–7.

26. Keswani SC, Kossoff EH, Krauss GL, et al. Amelioration of spinal myoclonus with levetiracetam. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:457–8.

27. Siniscalchi A, Mancuso F, Russo E, et al. Spinal myoclonus responsive to topiramate. Mov Disord. 2004;19:1380–1.

28. Chiodo AE, Saval A. Intrathecal baclofen for the treatment of spinal myoclonus: a case series. J Spinal Cord Med. 2012;35:64–7.

Presentation ID / Sunum No= 249

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3600-5482

Gebelikte Görülen Bel Ağrısının Nadir Bir Nedeni: Sakrum Stres Kırığı

Asst. Prof. Dr. Selma Eroğlu[1]

[1]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.D.*
**Corresponding author: Selma Eroğlu*

Özet

Gebeliğin özellikle son trimesterinde ve doğum sonrası erken dönemde bel ve kalça ağrısı sıklıkla görülür. Sakrum stres kırıkları, alt bel bölgesinde görülen ağrıların nadir ancak önemli nedenlerindendir. Bu kırıklar yaşlılarda yetersizlik kırığı, sporcularda yorgunluk kırığı şeklinde görülür. Gebelikle ilişkili sakrum kırıkları ise oldukça nadirdir ve literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Burada iki olgu eşliğinde gebelikle ilişkili sakrum stres kırıklarının gözden geçirilmesi amaçlandı. Otuzbir yaşındaki ilk olgu gebeliğinin 28. haftasında, 29 yaşındaki ikinci olgu ise gebeliğinin 32. haftasında akut başlangıçlı bel ağrısı şikayeti ile başvurdu. Hastaların ağrısı yürümek, ayakta durmak ve tek kalça üzerine oturmakla şiddetleniyor, uzanmakla azalıyordu. Travma veya konstitüsyonel semptom öyküsü yoktu. Fizik muayenede lomber omurga ve her iki kalça muayenesi normaldi. Sakroiliak kompresyon sırasında sol gluteal bölge ve sakrum ağrılıydı. FABER testi solda pozitifti. Nörolojik muayeneleri normaldi. Hastalar sol antaljik şekilde yürüyordu. Her iki hastanın laboratuvar sonuçlarında belirgin patoloji saptanmadı. MRG'de belirgin lomber disk patolojisi veya sakroileit bulgusu saptanmadı. İlk hastada sakrumun sol kanadında hafif (Şekil 1), ikinci hastada yine sakrumun sol kanadında orta düzeyde kemik iliği ödemi (Şekil 2) tespit edildi ve sakrum stres kırığı tanısı konuldu. Hastalar ortopedi bölümüne danışıldı. Tedavide parasetamol ile ağrı kontrolü, istirahat, koltuk değneğiyle mobilizasyon önerildi. Altı hafta sonraki kontrollerinde hastaların şikayetlerinde belirgin azalma olduğu görüldü ve tolere edilebildiği kadarıyla üzerine yük vererek yürümesine izin verildi. Hastalara doğumlarını sezaryen ile yapmaları önerildi ancak ilk hasta kendi isteği ile doğumu normal vajinal yolla yaparken, ikinci hasta doğumunu sezaryen ile yaptı. Her iki hastanın doğum sırasında ve sonrasında şikâyetlerinde artış oluşmadı. Sonuç olarak; gebeliğin özellikle son trimesterinde bel ve kalça ağrılarında artış görülebilir. Gebelikle ilişkili sakrum kırıkları nadirdir ancak gebelik sırasında özellikle son trimesterde veya doğum sonrası erken dönemde görülen bel veya kalça ağrılarının ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Sakrum kırığı ve diğer lomber ve kalça kaynaklı ağrının ayırıcı tanısı MRG ile yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Stres Kırığı, Sakrum, Bel Ağrısı, Kalça Ağrısı.

Giriş:

Gebeliğin özellikle son trimesterinde ve doğum sonrası erken dönemde bel ve kalça ağrısı sık görülür ve bu ağrılar genellikle gebelik sırasında oluşan hormonal değişikliklere bağlı olarak pelvik bağların gevşemesi ile ilişkilidir [1-3].

Stres kırıkları, yetersizlik ve yorgunluk kırıkları olarak iki tipte meydana gelmektedir. Yapısal olarak zayıflamış durumdaki kemikte normal sınırlardaki kuvvetler nedeniyle oluşan kırıklar yetersizlik kırığı; normal kemiğe aşırı stres uygulanması nedeniyle oluşan kırıklar ise yorgunluk kırığı olarak adlandırılır [1, 2, 4].

Sakral stres kırıkları, alt bel bölgesinde görülen ağrıların nadir ancak önemli nedenlerindendir. Bu kırıklar özellikle yaşlı popülasyonda osteoporoza bağlı olarak görülür. Genç popülasyonda ise yoğun sportif aktivite nedeniyle (örneğin; uzun mesafe koşucuları) sakral stres kırıkları gelişebilmektedir [5]. Ayrıca, gebelik sırasında ve doğum sonrası erken dönemde sakral stres kırığı bel ve kalça ağrısına neden olabilmektedir. Gebelikle ilişkili sakral stres kırıkları oldukça nadirdir, daha çok doğum sonrası dönemde görülmekle birlikte doğum öncesi dönemde de oluşabilmektedir [1, 5, 6].

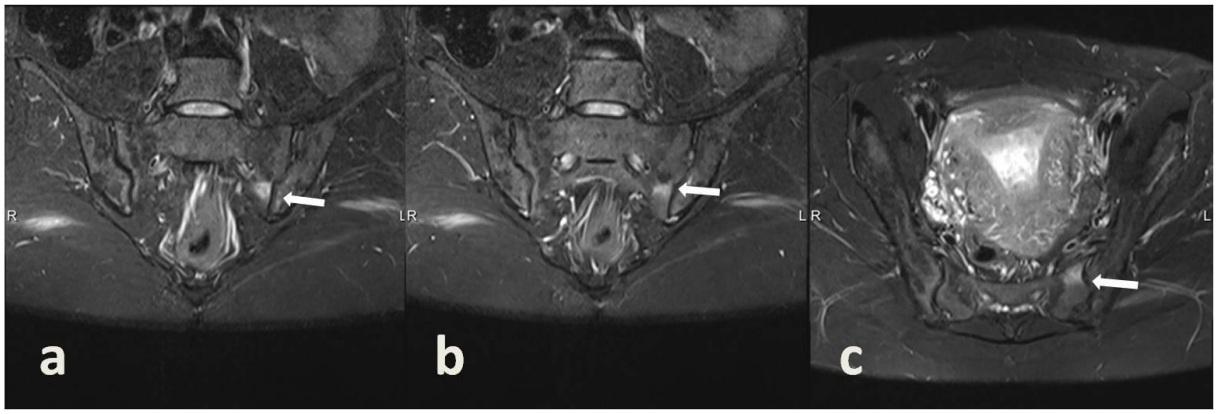
Burada iki olgu eşliğinde gebelikte ortaya çıkan bel ağrısının nadir bir nedeni olan sakral stres kırığının gözden geçirilmesi amaçlandı.

Olgu 1:

Otuzbir yaşında kadın hasta ilk gebeliğinin 28. haftasında yaklaşık 10 gün önce başlayan bel ve kalça ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın şikayetleri yürümek, ayakta durmak ve sol kalça üzerine oturmakla şiddetleniyor, uzanmakla azalıyordu. Hastanın hikayesinde travma, gece ağrısı veya konstitüsyonel semptom tariflemiyordu. Gebelik boyunca 8 kg almıştı. Gebelik öncesinde menstruel bozukluk, eski kırık veya metabolik kemik hastalığı öyküsü yoktu. Ailede tanı konulmuş osteoporoz öyküsü yoktu.

Fizik muayenede hasta antaljik şekilde yürüyebiliyordu. Lumbosakral omurga hareket açıklığı normal sınırlardaydı ve paravertebral kaslarda spazm saptanmadı. Sakroiliak kompresyon testi sırasında sol gluteal bölgede ve sakrumda şiddetli ağrı ve hassasiyet oluşuyordu. Her iki kalça eklem hareket açıklığı normaldi. FABER ve Gaenslen testleri solda pozitifti. Nörolojik muayenesi normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde parathormon, 25-OH vitamin D, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz seviyeleri ve diğer rutin testler normaldi. Lumbosakral manyetik rezonans görüntülemede belirgin disk patolojisi veya sakroileit bulgusu saptanmadı ancak sakrumun sol tarafında hafif derecede kemik iliği ödemi tespit edildi ve sakrum stres kırığı tanısı konuldu (Şekil 1).

Hasta ortopedi bölümüne danışıldı. Tedavide parasetamol ile ağrı kontrolü, istirahat, sol tarafa yük vermeden koltuk değneği kullanımı önerildi. Hastaya günlük 880 IU oral D vitamini ve 1000 mg kalsiyum verildi. Altı hafta sonraki kontrolünde hastanın ağrısında belirgin azalma olduğu görüldü ve tolere edebildiği kadarıyla üzerine yük vererek yürümesine izin verildi. Stres kırığı öyküsü olması nedeniyle tekrar kırık riski taşıyabileceği hastaya anlatıldı ve doğumunu sezaryen ile yapması önerildi ancak hasta kendi isteği ile doğumu normal vajinal yolla yaptı. Doğum sırasında ve sonrasında hastanın şikâyetlerinde artış oluşmadı. Bebeğin doğum ağırlığı 3000 gramdı. Hastaya doğum sonrasında kemik mineral dansitometri yapılması önerildi, ancak şikayetlerinin iyileştiğini belirten hasta tetkiki yaptırmak istemedi.



Şekil 1: a ve b) T2 koronal kesitlerde sakrumun sol kanadında S2 vertebra seviyesinde hafif düzeyde kemik iliği ödemi, c) T2 aksiyel kesitlerde sakrumun sol tarafında kemik iliği ödemi ve gebelik kesesi.

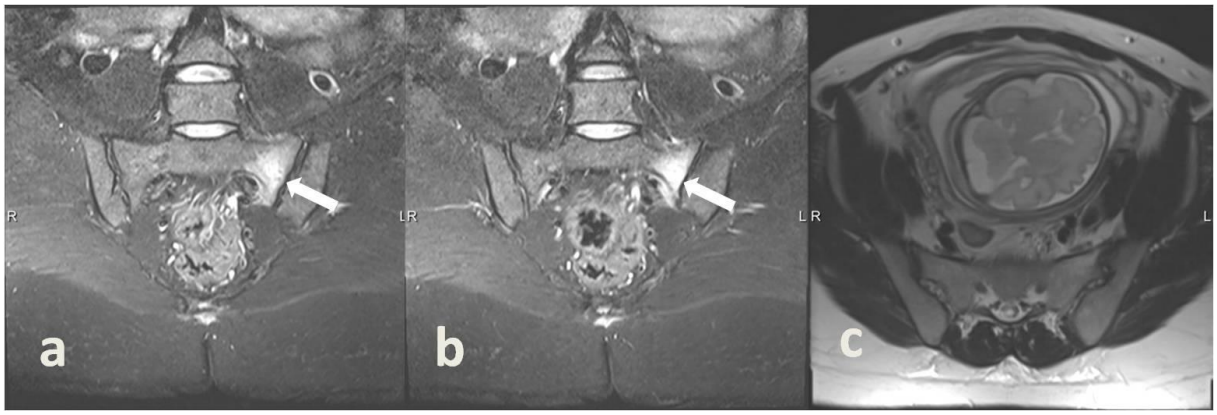
Olgu 2:

Yirmidokuz yaşında kadın hasta ilk gebeliğinin 32. haftasında 2 haftadır devam eden alt bel, kalça ve uyluk posterioruna yayılan ağrı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın şikayetleri yürümek, ayakta durmak

ve sol kalça üzerine oturmakla şiddetleniyor, uzanmakla azalıyordu. Travma, gece ağrısı veya konstitüsyonel semptom tariflemiyordu. Gebelik boyunca 11 kg almıştı. Gebelik öncesinde menstruel bozukluk, eski kırık veya metabolik kemik hastalığı öyküsü yoktu. Ailede tanı konulmuş osteoporoz öyküsü yoktu.

Fizik muayenede hasta antaljik şekilde yürüyebiliyordu. Lumbosakral omurga hareket açıklığı normal sınırlardaydı ve paravertebral kaslarda spazm saptanmadı. Sakroiliak kompresyon testi sırasında sol gluteal bölgede ve sakrumda şiddetli ağrı ve hassasiyet oluşuyordu. Her iki kalça eklem hareket açıklığı normaldi. FABER ve Gaenslen testleri solda pozitifti. Nörolojik muayenesi normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde parathormon, 25-OH vitamin D, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz seviyeleri ve diğer rutin testler normaldi. Lumbosakral manyetik rezonans görüntülemede belirgin disk patolojisi veya sakroileit bulgusu saptanmadı ancak sakrumun sol tarafında orta derecede kemik iliği ödemi tespit edildi ve sakrum stres kırığı tanısı konuldu (Şekil 2).

Hasta ortopedi bölümüne danışıldı. Tedavide parasetamol ile ağrı kontrolü, istirahat, sol tarafa yük vermeden koltuk değneği kullanımı önerildi. Hastaya günlük 880 IU oral D vitamini ve 1000 mg kalsiyum verildi. Altı hafta sonraki kontrolünde hastanın ağrısında belirgin azalma olduğu görüldü ve tolere edebildiği kadarıyla üzerine yük vererek yürümesine izin verildi. Stres kırığı öyküsü olması nedeniyle doğumunu sezaryen ile yapması önerildi ve hasta doğumunu sezaryenle yaptı. Doğum sırasında ve sonrasında hastanın şikâyetlerinde artış oluşmadı. Bebeğin doğum ağırlığı 3200 gramdı. Hastaya doğum sonrasında takipten çıktığı için kemik mineral dansitometri yapılamadı.



Şekil 2: a ve b) T2 koronal kesitlerde sakrumun sol kanadında S2 vertebra seviyesinde orta düzeyde kemik iliği ödemi, c) T1 aksiyel kesitlerde sakrumun sol tarafında kırık bölgesi ve gebelik kesesi.

Tartışma

Gebelikle ilişkili sakral stres kırıkları literatürde gebelik sırasında veya postpartum dönemde oluşan olgular şeklinde bildirilmiştir ve etyolojisi halen tam olarak aydınlatılmış değildir [2, 7]. Ancak gebeliğe bağlı osteoporoz, hormonal değişiklikler nedeniyle pelvik bağların gevşemesi, lomber lordozda artış, aşırı kilo alımı, heparin kullanımı, iri bebek, vajinal doğum nedeniyle oluşan mekanik zorlanmanın sakral stres kırıklarına neden olabileceği öne sürülmüştür [1, 2]. Hastalarımızda aşırı kilo alımı bulunmuyordu, bebeklerinin doğum ağırlıkları da normal sınırlardaydı.

Sakrum stres kırığı genellikle bel ve kalça ağrısına ve antaljik yürüyüşe neden olur. Hastaların şikayetleri ilgili tarafa yüklenme ile şiddetlenirken, dinlenme ve uzanma sırasında azalır. Nadiren radiküler semptomlar da görülebilir [1, 7]. Fizik muayenede sakrum, sakroiliak eklemler çevresi, kasık, gluteal bölge ve alt bel bölgesinde hassasiyet görülürken nörolojik muayene genellikle normaldir [7]. Sakroiliak eklem provokasyon testleri genellikle pozitif olarak bulunur [1]. Buradaki olgularda da özellikle gluteal ve alt lomber bölgede hassasiyet ile antaljik yürüyüş ön plandaydı. Ayrıca sakroiliak eklem provokasyon testleri pozitifti.

Gebelikle ilişkili sakral stres kırıklarının ayırıcı tanısı faset ve sakroiliak eklem disfonksiyonu, sakroileit, alt lomber disk patolojileri, vertebral kompresyon kırıkları, spinal stenoz, siyatik sinir irritasyonu, kalça patolojileri ve neoplazmları içerir [1, 2]. Ayrıca uygun laboratuvar çalışmaları ve kemik mineral dansitometri ile metabolik kemik hastalığı ve gebeliğe bağlı osteoporoz ekarte edilmelidir. Olguların bir kısmında osteoporoz bulunurken, bir kısmında tespit edilemez [4, 6]. Bazı olgularda sakral stres kırıklarına vertebral kompresyon ve proksimal femur kırıkları da eşlik edebilir [6, 7].

Gebelikle ilişkili sakral stres kırıklarının tanısında doğum öncesi dönemde direkt grafi veya tomografi çekilemez [7]. Bu nedenle gebelikte güvenli şekilde kullanılabilen manyetik rezonans görüntüleme ile tanı konulur [5]. Gerekli durumlarda doğum sonrasında kemik sintigrafisi veya kemik mineral dansitometri yapılabilir [6, 7]. Hastalarımızdan ilki şikayeti geçtiği için tetkiki kabul etmedi, ikincisi ise takipten çıktığı için kemik mineral dansitometri yapılamadı.

Kırığın erken teşhisi ve hastaya uygun şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Aşırı ağrı, gebeliğin seyrini olumsuz etkileyebileceği için etkin ağrı kontrolü gereklidir [7]. Sakral stres kırıklarının tedavisinde öncelikle analjezikler ve istirahat ile ağrı kontrol altına alınmalıdır [1, 7]. Ağrı kontrolü sağlanıncaya kadar yatak istirahati önerilir [5]. Gebelik sırasında oluşan kırıklarda ilaç-fetüs etkileşimleri nedeniyle yeterli ağrı kontrolü sağlanması zorlaşmaktadır. Fetüs nedeniyle kırık bölgesindeki yük arttığı için gebelerde ağrı istirahatte de devam edebilir. Ağızdan parasetamol gebeliğin tüm evrelerinde ilk tedavi seçeneğidir. Bunun yetersiz kaldığı durumlarda intravenöz parasetamol, morfin veya meperidin kullanılabilir. Ayrıca sistemik yan etkileri daha az olduğu için ağrının kontrol altına alınamadığı olgularda epidural anestezi uygulanabilir [6, 7]. Osteoblastik aktiviteyi ve kemik iyileşmesini uyarmak için ağrının izin verdiği ölçüde yardımcı yürüme cihazı kullanımı ile yürüme önerilir [3]. Ayrıca hareketsizliğe bağlı komplikasyonları önlemek için erken mobilizasyon uygulanır [1, 7]. Bazı olgularda hidroterapi ve manuel terapi faydalı olabilir [6]. Buradaki olgularda tanının nispeten erken konulması ve tedaviye erken başlanması ile ağrı çok şiddetlenmeden kontrol altına alınabildi ve diğer analjezik yöntemlerin kullanılmasına ihtiyaç duyulmadı.

Gebelik sırasında sakral stres kırığı gelişen olgularda doğum yöntemi konusunda bazı yazarlar normal spontan vajinal yöntemi önerirken [7] bazı yazarlar bunun sakrum kırığı açısından riskli olduğunu savunarak sezaryenle doğumu önermektedir [5, 6]. Olgularımıza doğum sırasında kırık bölgesinde mekanik zorlanma olmaması amacıyla sezaryenle doğumu önerdik. Ancak ilk olgu kendi isteğiyle normal doğumu tercih ederken ikinci olgu doğumu sezaryenle yaptı. Her iki olguda da doğuma bağlı olarak şikayetlerde artış gözlenmedi.

Literatürde bildirilen olguların tamamı konservatif tedavi ile 6-8 haftalık süre içinde günlük yaşam aktivitelerine tam olarak dönmüştür, ancak manyetik rezonans görüntülemede kırığın tam olarak iyileşmesi 4-9 ay sürebilmektedir [5, 6]. Olgulardaki ağrı, erken tanı ve tedavi ile büyük oranda azalırken özellikle geç tanı konulmuş olgularda bazen aylarca sürmekte ve kişinin günlük aktivitelerini kısıtlamaktadır [4].

Sonuç olarak; gebeliğin özellikle son trimesterinde bel ve kalça ağrılarında artış görülür. Bu ağrı sebeplerinden gebelikle ilişkili sakrum stres kırıkları nadirdir. Gebelik sırasında özellikle son trimesterde veya doğum sonrası erken dönemde günlük aktiviteleri kısıtlayan, zamanla artış gösteren ağrısı ve fizik muayenede kemik pelvis ve sakrumu işaret eden bulguları olan hastalarda sakrum stres kırığı akılda tutulmalıdır. Sakrum stres kırığı ve diğer lomber ve kalça kaynaklı ağrıların ayırıcı tanısı MRG ile yapılabilir.

Kaynaklar

1. Yıldız Z, Coşar SN. Bilateral Postpartum Sakral Stres Kırığı: Nadir Bir Bel Ağrısı Nedeni. J PMR Sci. 2016;19:62-65.

2. Roller RL, Walker EA, Michelitch SW. Postpartum sacral fracture in a 30-year-old female. Radiol Case Rep. 2015;4(3):264.

3. Hmida B, Boudokhane S, Migaou H, Kalai A, Jellad A, Salah ZB. Postpartum sacral stress fracture associated with mechanical sacroiliac joint disease: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(32):e11735.

4. Hilal N, Nassar AH. Postpartum sacral stress fracture: a case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16:96.

5. Sucuoğlu H, Aktürk A. Sacral Stress Fracture in Pregnancy: Case Report and Review of Literature. Turk J Osteoporos. 2020;26:139-42.

6. Giannoulis DK, Koulouvaris P, Zilakou E, Papadopoulos DB, Lykissas MG, Mavrodontidis AN. Atraumatic Sacral Fracture in Late Pregnancy: A Case Report. Global Spine J. 2015;5(3):248-251.

7. Pishnamaz M, Sellei R, Pfeifer R, Lichte P, Pape HC, Kobbe P. Low back pain during pregnancy caused by a sacral stress fracture: a case report. J Med Case Rep. 2012;6:98.

Presentation ID / Sunum No= 260

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-2304-8125

Organofosfat Zehirlenmesine Sekonder Gelişen Epileptik Nöbet: Nadir Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Asst. Prof. Dr. Sibel Çıplak[1], Asst. Prof. Dr. Ahmet Adıgüzel[2]

[1]Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,Nöroloji ABD
[2]Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD
**Corresponding author: Sibel Çıplak*

Özet

Giriş: Epilepsi, beyinde anormal nöronal aktivitenin artışı ile tetiklenen geçici nörolojik belirti ve bulgulardan oluşan yaygın görülen nörolojik hastalıklardandır. Epileptik nöbetlere neden olan önemli toksinler arasında pestisitler, endüstriyel kimyasallar ve kimyasal savaş ajanları sayılabilir. Bu olgumuzda organofosfat ve kükürt içeren kimyasalların inhaler zehirlenmesi sonucu görülen bir nöbet vakasını sunmaya çalıştık. Olgu: Hastamız 43 yaşında erkek. Özgeçmişinde nöbet dahil bilinen herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü yok. Altı ay önce bahçesinde ilaçlama yapmak için tarım ilacı ve kükürt karıştırmış. İlaçlama yaptıktan yaklaşık 2 saat ve 4 saat sonra jeneralize tonik klonik tarzda iki defa nöbet geçirme şikayeti ile acile başvurdu. Yapılan nörolojik muayene normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar parametreleri ve plazmada çalışılan toksik panel tetkiklerinde patoloji saptanmamıştır. Hastanın beyin BT ve MR'ı normal olarak değerlendirilmiştir. Elektroensefalografi (EEG)'de jeneralize epileptiform aktivite ile uyumlu bulgular tesbit edilmiştir. Hastaya öncelikle diazepam infüzyonu başlandı.Takiplerinde bilinç bulanıklığının devam etmesi üzerine sık nöbet geçirme ve status öntanısı nedeniyle levetiresetam başlanarak epilepsi tanısı ile nöroloji servisine yatırıldı. Takiplerinde nöbet görülmeyen ve bilinci açılan hasta levetiresetam tedavisiyle taburcu edilmiştir. Poliklinik takiplerinde nöbet tekrarı saptanmayan hastaya 6. ayın sonunda çekilen EEG normal olarak değerlendirilmiştir ve hastanın antiepileptik ilacı kademeli olarak azaltılarak kesilmiştir. Tartışma: Organofosfat (OP), sülfür ve diğer pestisitler, beyinde kolinesteraz enzimini inhibe ederek nöronal hipersitümülasyona neden olur. Asetilkolin artışı sonucu glutamat salınımı artar. Sonuç olarak epileptik aktivite artışı ve klinik bulgular ile birlikte nöbet tablosu ortaya. Organofosfatın sinir sistemine etkilerinin yanında literatürde hidrojen sülfür(H2S) ve sülfür dioksit (CO2) moleküllerinin sinir sisteminde önemli tepkimelerde rol oynadığı gösterilmiştir. Beyinde oksidatif hasara ve nöbet gelişmesine neden olur. Organofosfat ve sülfür gibi toksik bileşenleri özellikle merkezi sinir sisteminde yol açtığı hasar nedeniyle nöbet gelişebileceği hatırda tutulmalı, ani gelişen nöbet tablosu ile başvuran hastalarda toksik nedenler özellikle sorgulanmalıdır

Anahtar Kelimeler: Organofosfat, Sülfür, Nöbet, Epilepsi

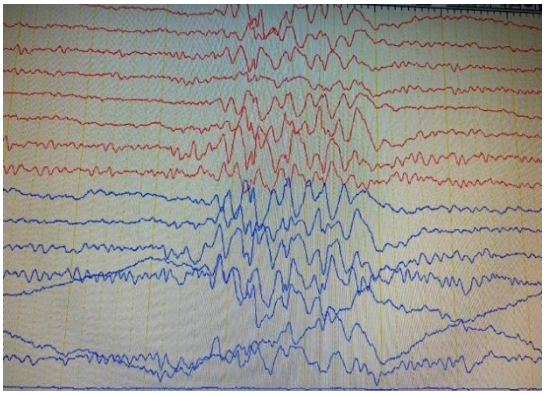
Giriş:

Epilepsi, yaygın görülen nörolojik hastalıklardandır. Beyinde anormal nöronal aktivitenin artışı ile tetiklenen geçici nörolojik belirti ve bulgulardan oluşmaktadır. Epileptik nöbetlere neden olan önemli toksinler

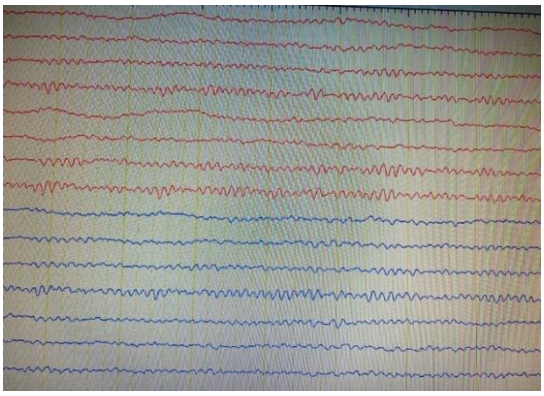
arasında pestisitler, endüstriyel kimyasallar ve kimyasal savaş ajanları sayılabilir (Shavalda, Melik-Kasumov, Batyan, & Subbota, 2016). Organofosfat ve kükürt içeren bileşenlerin meydana getirdiği mitokondriyal disfonksiyon sonucu ortaya çıkan oksidatif hasar epileptik nöbet başta olmak üzere pek çok akut ve kronik nörolojik hastalığa neden olabilir (Patel, 2004). Bu olgumuzda organofosfat ve kükürt içeren kimyasalların inhaler zehirlenmesi sonucu tetiklenen nadir görülen bir nöbet vakasını sunmaya çalıştık.

Olgu:

Hastamız 43 yaşında erkek. Özgeçmişinde nöbet dahil bilinen herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü yok. Altı ay önce bahçesinde ilaçlama yapmak için tarım ilacı ve kükürt karıştırmış. İlaçlama yaptıktan yaklaşık 2 saat ve 4 saat sonra, 5 dk süren jeneralize tonik klonik tarzda iki defa nöbet geçirme şikayeti ile acile getirilmiş. Yapılan nörolojik muayene normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar parametreleri ve plazmada çalışılan toksik panel tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Beyin Tomografisi ve Beyin MR da normal bulgular tesbit edildi. Elektroensefalografi (EEG)'de jeneralize epileptiform aktivite ile uyumlu bulgular tesbit edilmiştir (Şekil 1). Hastaya öncelikle diazepam infüzyonu başlandı.Takiplerinde bilinç bulanıklığının devam etmesi üzerine sık nöbet geçirme ve status öntanısı nedeniyle levetiresetam 1500 mg yükleme yapılıp, 2x500 idame edilerek epilepsi tanısı ile Nöroloji servisinde takip edilmeye başlanmıştır. Takiplerinde nöbet görülmeyen ve bilinci açılan hasta levetiresetam 2x500 tb tedavisiyle taburcu edilmiştir. Poliklinik takiplerinde nöbet tekrarı saptanmayan hastaya 6. ayın sonunda çekilen EEG'de normal bulgular kayıt edilmiştir(Şekil 2). 6.ayın sonunda remisyon devam eden ve nörolojik şikayeti bulunmayan hastanın antiepileptik ilacı kademeli olarak azaltılarak kesilmiştir.



Şekil 1. Tedavi öncesi ilk EEG



Şekil. 2. Altı ay tedavi sonrası EEG

Tartışma:

Epilepsi dünya çapında 50 milyondan fazla kişiyi etkileyen, belirli bir nöron grubunda senkronize anormal elektriksel aktiviteden kaynaklanan klinik bir sendromdur (Hauser & Annegers, 1991).

Organofosfat (OP), sülfür ve diğer pestisitler, beyinde kolinesteraz enzimini inhibe ederek nöronal hipersitümülasyona neden olur (Tattersall, 2009). Muskarinik ve nikotinerjik sistemin uyarılması sonucu görülen periferik sinir sitemi belirtileri, hipersalivasyon, lakrimasyon, miyozis, diare, bronkore, kusma, terleme, hiper-hipotansiyon iken merkezi sinir sistemi bulguları arasında solunum yetmezliği, bilinç bulanıklığı ve nöbetler sayılabilir (Tattersall, 2009). Asetilkolin artışı sonucu glutamat salınımı artar. Sonuç olarak epileptik aktivite artışı ve klinik bulgular ile birlikte nöbet tablosu ortaya çıkar (Shavalda et al., 2016). Nöbet aktivitesini arttıran başlıca toksinler arasında thiophos, sevin, chlorpyrifos, DDT(dikloro difenil trikloroetan), permethrin, fenvalerate v.s. sayılabilir. Bu toksinler sodyum (Na) kapılı kanalların uyarılmasını ve uyarılabilirlik eşiğinin düşürülmesi sonucu nöbet gelişimini kolaylaştırır. Beyinde başlıca etkilenen bölgeler serebral kortex, hipokampus, talamus ve amigdaladır (Shavalda et al., 2016). Organofosfat zehirlenmesinde mortalitenin en önemli nedeni merkezi ve periferik sinir sisteminin hasarı sonucu görülen hipoksiye sekonder solunum yetmezliğidir (Kok, 1993). Organofosfat zehirlenmesinde tedavide, antimuskarinik(atropin) ile kolinesteraz inhibitörlerinden pralidoksim veya obidoxim (PAM) gibi ajanlar kullanılabilir. Nöbet tedavisinde ise öncelikle benzodiazepin (diazepam) tercih edilir (Marrs, 2003) (Eyer, 2003).

Organofosfatın sinir sistemine etkilerinin yanında literatürde hidrojen sülfür(H2S) ve sülfür dioksit (CO2) moleküllerinin sinir sisteminde önemli tepkimelerde rol oynadığı gösterilmiştir (Marutani et al., 2012) (J. Chen et al., 2008). Özellikle Sülfür dioksit (SO2), sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca) salınımını arttırarak iyon dengesini bozar. Beyinde oksidatif hasara ve nöbet gelişmesine neden olur (S. Chen et al., 2012). Literatürde deney hayvanlarında yapılan çalışmalara göre aşırı dozda SO2 maruziyeti nöron sisteminde apopitozu tetikleyerek hipocampusda hasara neden olurken hafif dozda SO2 artışı amtioksidan mekanizmayı uyardığı görülmüştür (fang Jin et al., 2013).

Sonuç:

Organofosfat ve sülfür gibi toksik bileşenleri özellikle merkezi sinir sisteminde yol açtığı hasar nedeniyle nöbet gelişebileceği hatırda tutulmalı, ani gelişen nöbet tablosu ile başvuran hastalarda toksik nedenler özellikle sorgulanmalıdır.

Kaynakça:

Chen, J., Qin, J., Liu, X., Han, Y., Yang, Z., Chang, X., & Ji, X. (2008). Nitric oxide-mediated neuronal apoptosis in rats with recurrent febrile seizures through endoplasmic reticulum stress pathway. *Neuroscience letters, 443*(3), 134-139.

Chen, S., Du, J., Liang, Y., Zhang, R., Tang, C., & Jin, H. (2012). Sulfur dioxide restores calcium homeostasis disturbance in rat with isoproterenol-induced myocardial injury.

Eyer, P. (2003). The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicological reviews, 22*(3), 165-190.

fang Jin, H., Wang, Y., bao Wang, X., Sun, Y., shu Tang, C., & bao Du, J. (2013). Sulfur dioxide preconditioning increases antioxidative capacity in rat with myocardial ischemia reperfusion (I/R) injury. *Nitric Oxide, 32*, 56-61.

Hauser, W., & Annegers, J. (1991). Risk factors for epilepsy. *Epilepsy research, supplement, 4*, 45-52.

Kok, A. (1993). REM sleep pathways and anticholinesterase intoxication: a mechanism for nerve agent-induced, central respiratory failure. *Medical hypotheses, 41*(2), 141-149.

Marrs, T. C. (2003). Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. *Toxicological reviews, 22*(2), 75-81.

Marutani, E., Kosugi, S., Tokuda, K., Khatri, A., Nguyen, R., Atochin, D. N., . . . Ichinose, F. (2012). A novel hydrogen sulfide-releasing N-methyl-D-aspartate receptor antagonist prevents ischemic neuronal death. *Journal of Biological Chemistry, 287*(38), 32124-32135.

Patel, M. (2004). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radical Biology and Medicine, 37*(12), 1951-1962.

Shavalda, E., Melik-Kasumov, T., Batyan, A., & Subbota, E. (2016). Pesticide poisoning as a factor of seizure and epilepsy development.

Tattersall, J. (2009). Seizure activity post organophosphate exposure. *Front Biosci, 14*, 3688-3711.

Presentation ID / Sunum No= 275

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-9337-4041

Parkinson Hastalığında Antiparkinson Tedaviye Bağlı Cinsel İstek Artışı ve Cinsel İşlev Bozukluğu

Dr. Büşra S. Arıca Polat[1], Prof.Dr. M. Cenk Akbostancı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Ankara
**Corresponding author: BUSRA SUMEYYE ARICA POLAT*

Özet

Amaç: Parkinson hastalığında (PH) cinsel işlev bozukluğu (CİB) ve kullanılan tedaviye bağlı kompulsif cinsel davranışlar önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak Türk Parkinson hastalarında antiparkinson tedavi ile cinsel istek artışı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, Türk PH'lardaki artmış cinsel istek sıklığının ve CİB'in araştırılması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya PH tanısı almış 96 hasta ve 49 kontrol dahil edilmiştir. Hastalık evrelendirmesi için Hoehn-Yahr ölçeği, cinsel işlevsellik için ise Scales for Outcomes in PD-Autonomic (SCOPA-AUT) ölçeğinin ilgili maddeleri kullanılmıştır. Cinsel istekteki değişiklikler sorulan iki soru ile değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında cinsel istek artışı ve CİB'in cinsiyet ile ilişkisi de araştırılmıştır. Bulgular: Artmış cinsel istek açısından hasta ve kontrol grubu benzerdi (p=0.740). Hem hasta hem de kontrol grubunda erkeklerdeki cinsel istek artışı kadınlara oranla daha fazlaydı (p=0.001 / 0.030). Cinsel istekte azalma kontrol grubunda daha fazla saptanmıştı (p=0.005). Kontrol grubundaki kadınların cinsel istekteki azalması daha fazla iken, hasta grubundakiler cinsiyet açısından benzerdi (p=0.001, p=0.457). Kadın hastalardaki cinsel işlev bozukluğu istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen kontrollere göre (% 22 /% 50) daha düşüktü. Sonuç: Sonuçlarımız hasta ve kontrol grubunun artmış cinsel istek açısından benzer olduğu göstermektedir. Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan hastalar arasında cinsel istek artışı sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda cinsel istekteki azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Uygun tedavi altındaki PH'lıların CİB oranı daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, Dopamin Agonisti, Cinsel İstek, Cinsel İşlev Bozukluğu

Increased Sexual Desire and Sexual Dysfunction Due to Antiparkinsonian Treatment in Parkinson's Disease

Abstract

Objective: Sexual dysfunction (SD) and compulsive sexual behaviors due to antiparkinsonian treatment in Parkinson's disease (PD) have been reported in previous studies. However, there is no study examining the

relationship between antiparkinsonian therapy and increased sexual desire in Turkish Parkinson's patients. In this study, it is aimed to investigate the frequency of increased sexual desire and SD in Turkish PDs. Materials and Methods: 96 patients diagnosed with PH and 49 controls were recuired in this study. Disease severity was assessed using the Hoehn-Yahr Scale and sexual functioning was evaluated using the relevant items of SCOPA-AUT. Changes in sexual desire were examined with two questions. In addition, the relationship of the increased sexual desire and SD with gender in the patient and control groups were also investigated. Results: The patient and control groups were similar in terms of increased sexual desire (p = 0.740). The increased sexual desire in men was higher than in women in both the patient and control groups (p = 0.001 / 0.030). Decrease in sexual desire was found more in the control group (p = 0.005). Women in the control group had a greater decrease in sexual desire, while those in the patient group were similar in terms of gender (p = 0.001, p = 0.457). Sexual dysfunction in female patients was lower than controls (22% / 50%), although it was not statistically significant. Conclusion: Our results show that the patient and control group are similar in terms of increased sexual desire. There is no difference in the frequency of increased sexual desire between patients who use and do not use dopamine agonists. It is observed that the decrease in sexual desire is greater in the control group. The rate of SD is lower in patients with PD who are under appropriate treatment.

Keywords: Parkinson's Disease, Dopamine Agonist, Sexual Desire, Sexual Dysfunction

Giriş

Parkinson hastalığı (PH), dünya genelinde en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (1). Parkinson hastalığının motor olmayan belirtileri arasında yer alan cinsel işlev bozukluğu (CİB), hem cinsel isteği hem de cinsel fonksiyonu azaltır ve cinsel aktivite sıklığında azalmayla sonuçlanır (2). Parkinson hastalarında en sık görülen CİB; erkeklerde erektil disfonksiyon, prematür ejakulasyon, orgazm / ejakulasyon güçlüğü ve gecikmiş ejakulasyon iken; kadın hastalarda yeterli ıslanamama veya vajinal kuruluk, cinsel ilişki sırasında ağrı, ikincil vajinismus ve orgazm olma güçlüğüdür (3). Hasta bireylerdeki cinsel istek azlığı, hastalık mekanizması veya tedavi için kullanılan ilaçların yan etkileri ile açıklanabilir (4). Bununla birlikte, PH tedavisinde kullanılan dopamin agonistleri D3 reseptörü üzerine agonist etkileri nedeniyle cinsel istek artışına da neden olabilir. Benzer şekilde, selektif dopamin D5 reseptör agonistlerinin de hastaların cinsel disfonksiyonunu ve azalmış cinsel isteğini iyileştirmede faydası olduğu düşünülmektedir (5,6). Cinsel istek artışını içeren kompulsif cinsel davranışların erkek PH'lılarda, kadın hastalara göre daha sık olduğu bilinmektedir (7).

Cinsel istek artışı ve CİB birçok toplumda tabu kabul edildiğinden, PH'nda yeteri kadar araştırılmamıştır (8). Ancak bu belirtilerin sorgulanması ve doğru tanı konup tedavisinin düzenlenmesi, hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

Bildiğimiz kadarıyla, Türk PH'larında antiparkinson tedavi ile cinsel istek artışı arasındaki ilişki daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda PH'larda antiparkinson tedavi ile ortaya çıkan artmış cinsel istek sıklığını ve CİB'i değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Hasta ve kontrol grubu

Bu çalışmaya Birleşik Krallık Beyin Bankası ölçütlerine (9) uyan 96 PH ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 49 kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun diabetes mellitus dışında CİB'e yol açabilecek hastalığı ya da ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan hastalar en az bir aydır levodopa, dopamin agonisti ya da diğer antiparkinson ilaç tedavisi almakta idi. Sekonder parkinsonizm, parkinsonizm artı sendromu olan kişiler, anket sorularına koopere olamayan hastalar, PH dışında anket performansını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olanlar ve ileri derecede işitme sorunu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılarla yüz yüze görüşüldü ve bilgiler kendilerinden alındı. Katılımcıların Hipertansiyon (HT) ve diabetes mellitus (DM) gibi komorbid hastalıklarını da içeren demografik verileri ile PH süresi (semptom başlangıcına göre), Hoehn-Yahr evresine göre hastalık derecesi, kullanmakta oldukları ilaçlar ve günlük levodopa, dopamin agonisti dozları ile dopamin agonisti eşdeğer dozu (DAED) ve günlük levodopa eşdeğer dozu (GLED) bilgilerini içeren hastalık özellikleri kaydedildi (10).

Klinik değerlendirme

Hastalık evrelendirmesi Hoehn-Yahr ölçeği (HYÖ) ile yapıldı (11). Cinsel işlevsellik ''Scales for Outcomes in PD-Autonomic" (SCOPA-AUT) ölçeğinin ilgili maddeleri (22-23-23a-24-25) ile değerlendirildi (12). Bu sorular erkekler için; ereksiyon, ejakulasyon problemi ve impotans için kullanılan ilaçlar (22-23-23a), kadınlar için ise vajinal kuruluk ve orgazm olma güçlüğü (24-25) ile ilgiliydi. Bu sorular 0-4 puan (0-hiçbir zaman, 1- bazen, 2- sıklıkla, 3- her zaman, 4- sağlık sorunları, eşinin olmaması vb gibi nedenlerle cinsel partneri yok) arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınan puan arttıkça, cinsel işlev bozukluğunun daha fazla olduğu anlaşılır. Ölçekteki 23a sorusuna çok az katılımcı (2 hasta, 4 kontrol) yanıt verdiği için analize alınmadı (Soru 23a: ''Geçen bir ay içinde sertleşme sorunu için ilaç kullandınız mı?'' Bakınız bulgular). Cinsel istekteki değişiklikler anamnez sırasında sorulan iki soru ile değerlendirildi. Bu sorular Parkinson hastaları için; ''Parkinson hastalığı ilaçları kullanmaya başladığınızdan beri cinsel isteğinizde artış var mı?'' ve ''Parkinson hastalığı ortaya çıktıktan sonra cinsel isteğinizde azalma var mı?'' şeklinde idi. Kontrol grubu için ise, son iki yılda cinsel isteklerinde artış ya da azalma olup olmadığı sorgulandı. Hasta ve kontrol gruplarında cinsel istek artışı ve cinsel işlev bozukluğunun grup farkları yanında cinsiyet ile ilişkisi de araştırıldı.

Çalışma için etik kurul onayı ve hasta ve/veya yakınlarından verilerinin bilimsel amaçla kullanılabileceğine dair gerekli onamlar alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyon 2008 prensiplerine uygun olarak yürütüldü

İstatistiksel analiz

Sayısal değerler için sonuçlar ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilirken, nominal değerler yüzde (%) olarak ifade edildi. Yapılan testler Kolmogorow-Smirnov test sonuçlarına göre analiz edildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında Student's t-test kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında (kategorik değişkenler için) Pearson Ki-Kare veya Fischer's Ki-Kare testi seçildi. İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics Version 22.0 (SPSS Ltd., Chicago, IL,US) kullanılarak yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya 96 PH (49 kadın (%51), ortalama yaş 65.45 yıl ± 11.17) ile 49 kontrol (26 kadın (%53.1), ortalama yaş 66.73 yıl ± 4.92) dahil edildi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.818, p=0.448). Gruplar HT ve DM varlığı açısından da benzerdi (sırayla; n=51(%53.1), n=23(%46.9) p=0.481 / n=12(%12.5), n=11(%22.4) p=0.121).

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Levodopa kullanma oranı kadın hastalarda % 40.62 (n=39), erkek hastalarda % 47.91 (n=46) idi. Dopamin agonisti kullanma oranı ise kadın hastalarda % 25.92 (n=27), erkek hastalarda % 29.76 (n=31) idi. Levodopa kullanımı erkeklerde daha fazla idi (p=0.008). Erkek ve kadın hastalar arasında HYE, DA kullanımı, Levodopa ve DA dozları açısından fark yoktu (p>0.05). Hastalarımızın ortalama hastalık süresi 6.6 yıldı ve yeni tanı almış hasta sayısı oldukça azdı. Kullandıkları DAED ortalama 3.18 mg idi. En sık kullanılan dopamin agonistleri pramipeksol ve piribedil idi (%19,8 / %13,5)(Tablo 1).

Cinsel istekte artış

Artmış cinsel istek açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (n=30(%31.25) / n=14(%28.57) p=0.740).

Cinsel istekte artış tarifleyen hastalarda diğerlerine oranla levodopa ya da DA kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.49 /0.26). Bu grupta levodopa ve DA eşdeğer dozu açısından da farklılık yoktu (p=0.97 /0.51) (Tablo 2). Hastalık süresi açısından cinsel isteği artan/artmayan hastalar benzerdi (6.28 yıl ± 6.18 / 7.28 yıl ± 5.57, p=0.989). Hem hasta hem de kontrol grubunda erkeklerdeki cinsel istek artışı kadınlara oranla daha fazlaydı (n=22(%46.80) / n=10(%43.47) p=0.001 / 0.030). Cinsel istek artışı tarifleyen hastalarla kullandıkları dopamin agonistleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.668).

Cinsel istekte azalma

Hastaların %31.3'ü (n=30), kontrollerin %55.1 (n=27)'i cinsel isteklerinde azalma bildirdi. (p=0.005). Hasta grubunda cinsel istekte azalma tarifleyenler ile tariflemeyenler arasında Levodopa ve DA eşdeğer dozu açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.159, p=0.73). Hastalık süresi açısından cinsel isteği azalan/azalmayan hastalar benzerdi (6.53 yıl ±5.50 / 6.73 yıl ±7.05, p=0.266). Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı incelendiğinde,

kontrol grubundaki kadınlarda cinsel istekteki azalma daha fazla iken (kadın / erkek= %76.9 / %30.4, p=0.001), hasta grubunda cinsiyet açısından farklılık yoktu (kadın / erkek= %34.7 / %27.7, p=0.457).

Tüm olgular arasında cinsel istekte azalma kadınlarda daha fazlaydı. Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde, cinsel istekteki azalmanın kontrol grubundaki kadınlarda daha fazla olduğu, ancak hasta grubunda bir fark olmadığı gözlendi. Yine bu durumla kullanılan ilaçlar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Cinsel işlev bozukluğu

Sağlık sorunları, eşinin olmaması gibi nedenlerden dolayı cinsel partneri olmayanlar çıkartılarak hasta (n=25) ve kontrol grubundaki erkekler (n=20) son bir ay içinde yaşanan iktidarsızlık açısından değerlendirildi. Hastaların %60'ında (n=15) ve kontrollerin %50'sinde (n=10) sıklıkla veya her zaman sertleşme ya da sertleşmeyi devam ettirmede güçlük yaşadığı saptandı (p=0.502). Hastaların %44'ü, kontrollerin %36.8'i geçen 1 ay içinde cinsel ilişki sırasında boşalamama sorunu yaşadığını belirtti (p=0.632).

Cinsel partneri olmayan kadınlar değerlendirme dışı bırakılarak; geçen bir ay içinde cinsel ilişki sırasındaki vajinal kuruluk ve orgazm olma güçlüğü sorgulamasında, 18 hastanın 4'ünde (%22) ve 14 kontrol olgusunun 7'sinde (%50) sıklıkla veya her zaman sıkıntı yaşadığı öğrenildi (p=0.101).

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçları, cinsel istek artışının erkeklerde daha fazla olma eğilimine rağmen, hasta ve kontrol grubunda benzer olduğunu göstermiştir. İlginç olarak, hasta erkeklerdeki cinsel istek artışı dopamin agonisti kullanımından bağımsızdı. Kontrol grubunda cinsel istekteki azalmanın hastalara göre daha fazla olduğu saptandı. Cinsel istekteki azalma her iki grupta kadınlarda daha fazla idi. Yine, cinsel istekte azalma tarifleyen hastalarla aldıkları tedavi ve tedavi dozları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hasta grubunda daha seyrek CİB vardı. Erkeklerdeki cinsel işlev bozukluğu hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Kadınlarda ise, kontrol grubunda cinsel ilişki sırasında vajinal kuruluk ve orgazm olma güçlüğünün hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte iki kat daha fazla olduğu gözlendi.

Parkinson hastalarında cinsel istek artışının eşlik ettiği hiperseksüalite ile dürtü kontrol bozuklukları (DKB) ve bu durumun başta dopamin agonisti kullanımı olmak üzere PH tedavisi ile ilişkisi önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (3,13-15). Dürtü kontrol bozukluğu, PH'da dopamin replasman tedavisi sırasında ortaya çıkan impulsif-kompulsif spekturumda yer alan bir dizi davranışsal bozukluktur (16). Patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş, kompulsif yemek yeme PH'da en sık görülen DKB'larıdır (17). Hiperseksüalite (HS); her iki cinsiyette sadece cinsel istek artışı ile ortaya çıkabilir (18). Cinsel istek artışına ereksiyon sıklığında artış, cinsel davranışlarda ısrar etmek, sinirlilik ve kompulsif mastürbasyon eşlik edebilir (13, 19). Dopamin agonisti tedavisi altında HS prevelansı %7.2-8 arasındadır (7,20).Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 328 Parkinson hastasının %11.6'sında DKB olduğu saptanmıştır. Dürtü kontrol bozukluğu olanlarda HS sıklığı %24'tür ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (15). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak, hastaların %31.3'ünde cinsel istekte artış mevcuttu ve erkeklerde bu durum daha fazla idi (E/K oranı = %46.8/%16.3).

Artmış cinsel istek ve HS diğer nörotransmisyon düzensizliklerine bağlı olarak gelişebilir. D2 ve D5 reseptörlerindeki değişikliklerin PH'da davranış problemlerine yol açtığı da bilinmektedir (5). Cinsel istek artışını içeren kompulsif seksüel davranışlar için erkek cinsiyet, genç yaş, hastalık başlangıç yaşının genç olması ve yüksek dopamin agonisti eşdeğer dozu risk faktörlerindendir (7). Yapılan çalışmalar erkeklerin kadınlara göre belirgin biçimde kompulsif seksüel davranışlara ve hiperseksüaliteye daha eğilimli olduğunu göstermektedir (7,13-16,21). Çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda cinsel istekte artışın erkeklerde daha sık olduğu saptandı. Ancak, önceki çalışmalardan farklı olarak cinsel istekteki artış hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Şaşırtıcı bir şekilde, kontrol grubunda da yaklaşık %29 oranında cinsel istekte artış vardı. Ayrıca bu durum ile kullanılan tedavi ve dozları arasında anlamlı fark saptanmadı. Elde edilen bu bulgu, özellikle dopamin agonisti kullanımı ve dopamin agonisti dozu ile cinsel istek artışı ilişkisini belirten diğer çalışmalardan farklıdır (3,7,18). Önceki çalışmalar, dopamin agonisti kullanımının levodopa monoterapisine göre, kompulsif seksüel davranışları arttırdığını bildirmektedir (21-23). Hastaların kullandıkları toplam dopamin agonisti dozunun düşük olması, hastalık süresinin ve evresinin görece az olması sonuçlarımızı açıklayabilir.

Parkinson hastalığı multisistemik bir hastalık olduğu için, CİB motor bozukluklardan, emosyonel ve kognitif zorluktan, uyku bozukluğundan, otonomik bozukluklardan, ilaç yan etkilerinden ve eşlik eden başka hastalıklardan kaynaklanabilir (24). Bir çalışmada normal populasyonda cinsel işlev bozukluğunun erkeklerde %43, kadınlarda %31 oranında görüldüğü bildirilmiştir (25). Parkinson hastalarında ise çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte, bu oranın erkeklerde %41.9 - %76.7, kadınlarda ise %28.2-78.1 arasında olduğu bilinmektedir (24,26). Bizim çalışmamızda CİB, erkeklerde hasta ve kontrol grubunda benzerdi. Her iki grupta cinsel istekte artış olmasına rağmen hastaların %60'ında, kontrollerin %50'sinde ereksiyon bozukluğu vardı. Bu durum PH'ya özgü otonom bozukluk olan erektil disfonsiyon ile cinsel istek artışının birbirinden bağımsız olduğuna işaret edebilir. Ayrıca kadınlardaki vajinal kuruluk ve orgazm olma güçlüğü, daha önceki çalışmalardan farklı olarak kontrol grubunda daha sık saptandı (%50). Kadın PH'lılarda CİB daha seyrekti (%22). Yeni tanı konmuş PH'larındaki cinsel işlev bozukluğunun, ilaç tedavisi başlangıcı sonrası düzelebileceği bilinmektedir (27). Hasta grubunda özellikle kadınlardaki cinsel işlevselliğin daha iyi olması hastaların erken evrede olmasına ve kullanılan uygun antiparkinson tedaviye bağlı olabilir. Sonucun istatistiki olarak anlamlı olmaması, örneklemin küçük olmasına bağlanmıştır. Bu konuda yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız kesitsel araştırma yöntemi ile yapılmıştır. Hastaların antiparkinson tedavi öncesi CİB ve cinsel istek durumu bilinmemektedir. Cinsel işlev bozuklukları standardize bir yöntemle değerlendirilmiş olmasına rağmen, kompulsif cinsel davranışları ölçen bir ölçek kullanılmamıştır. Aynı şekilde, cinsel istekte değişiklik ile ilişkili olan ve PH'da sık görülen depresyon ve kognitif işlevler de standardize yöntemlerle değerlendirilmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda erkeklerde cinsel istek artışı daha fazlaydı. Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan hastalar artmış cinsel istek sıklığı açısından benzerdi. Cinsel istekte azalma kontrol grubunda daha fazla idi. Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde, cinsel istekteki azalmanın kadınlarda daha fazla olduğu saptandı. Uygun tedavi altında olan PH'lı hastalarda, Parkinson hastalığı olmayanlara oranla cinsel işlev bozukluğu sıklığında artış görülmedi.

Kaynaklar

1- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006;525–535.

2- Koller WC, Vetere-Overfield B, Williamson A et al. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. Clinical Neuropharmacology 1990;13(5):461–463.

3- Chaudhuri KR, Tolosa Eduardo, Schapira Anthony et al. Non-motor Symptoms of Parkinson' s Disease. 2th ed. Oxford: Oxford University Press, 2014.P:225-240.

4- Welch M, Hung L, Waters CH. Sexuality in women with Parkinson's disease. Movement Disorders 1997;12:923–927.

5- Gurevich EV, Joyce JN. Distribution of dopamine D3 receptor expression neurons in the human forebrain: comparison with D2 receptor expressing neurons. Neuropsychopharmacology 1999;20:60-80.

6- Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. Archives of Neurology 2010;67(5):589–595.

7- El Otmani H, Mouni FZ, Abdulhakeem Z et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study in Morocco. Rev Neurol (Paris) 2019;175(4):233-7.

8- Bhattacharyya KB, Rosa-Grilo M. Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease: An Underrated Problem in a Much Discussed Disorder. Int Rev Neurobiol 2017;134:859-876.

9- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184.

10- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord 2010;25:2649-2653.

11- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427–42.

12- Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. Mov Disord 2004;19:1306-1312.

13- Klos KJ, Bower JH, Josephs KA et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson‘s disease and multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord 2005;11:381-6.

14- Bostwick MJ, Hecksel KA, Stevens SR et al. Frequency of new-onset Pathologic compulsive Gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson Disease. Mayo Clin Proc 2009;84(4):310-316.

15- Durmaz Celik N, Kuzu Kumcu M, Bostan S et al. Drug-induced impulse control dİsorders in the treatment of Parkinson’s Disease. Medical Journal of İzmir Hospital 2020;24(2):155-159.

16- Weintraub D, David AS, Evans AH et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:121–7.

17- Ceravolo R, Frosini D, Rossi C et al. Impulse control disorders in Parkinson’s disease: definition, epidemiology, risk factors, neurobiology and management. Parkinsonism Relat Disord 2009;15(4):111–115.

18- Weintraub D, Koester J, Potenza MN et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. Arch Neurol 2010;67(5):589-95.

19- Giladi N, Weitzman N, Schreiber S et al. New-onset heightened interest or drive for gambling, eating, shopping or sexual activity in patients with Parkinson’s disease: the role of dopamine agonist treatment age at motor symptoms onset. J Psychopharmocol 2007;21:501-6.

20- Nakum S, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality in patients with Parkinson's disease following dopaminergic therapy: A systematic literature review. Review Parkinsonism Relat Disord 2016;25:10-6.

21- Ambermoon P, Carter A, Hall WD et al. Impulse control disorders in patients with Parkinson's disease receiving dopamine replacement therapy: evidence and implications for the addictions field. Addiction 2011;106(2):283-93.

22- Antonini A, Barone P, Bonuccelli U et al. ICARUS study: Prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:317-24.

23- Maréchal E, Denoiseux B, Thys E et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: An overview from neurobiology to treatment. J Neurol 2015;262:7-20.

24- Bronner G, Royter V, Korczyn AD et al. Sexual Dysfunction in Parkinson’s disease. J Sex Marital Ther 2004;30:95-105.

25- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999;281:537-44.

26- Beier KM, Luders M, Boxdorfer SA. Sexuality and partnership aspects of Parkinson‘s disease: results of an empirical study of patients and their partners. Fortschr Neurol Psychiatr 2000;68:564-75.

27- Bowers MB, Van Woert M, Davis L. Sexual behavior during L-dopa treatment for Parkinsonism. Am J Psychiatry 1971;127:1691-3.

Tablo 1: **Hastaların klinik özellikleri**

	N	Ortalama (±SS)
Hastalık süresi (yıl)	96	6.59 (±5.99)
HYE	96	2.67 (±1.00)
GLED (mg)	48	967.36 (±423.15)
LD dozu (mg)	85	610.88 (±354.02)
DAED (mg)	58	3.17 (±2.27)
Dopamin agonisti (n,%)		
Pramipeksol	19 (19.8)	
Ropirinol	13 (13.5)	
Piribedil	13 (13.5)	
Diğer	13 (13.5)	

SS,Standart sapma ; HYE, Hoehn-Yahr Ölçeği; LD, Levodopa ; DAED, Dopamin agonisti eşdeğer dozu ; GLED, Günlük Levodopa Eşdeğer Dozu

Tablo 2: Libido artışı olan ve olmayan hastalarda levodopa ve dopamin agonisti kullanımı

	Libidoda artış	N	Ortalama
LD dozu (mg±SS)	Hayır	57	611.84 ±351.34
	Evet	28	608.92±365.92
DAED (mg±SS)	Hayır	37	3.38±2.46
	Evet	21	2.81±1.9

SS,Standart sapma ; LD, Levodopa ; DAED, Dopamin agonisti eşdeğer dozu

Presentation ID / Sunum No= 277

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2991-3551

Polikistik Over Sendrom'lu Adölesanlarda Erken Böbrek Hasar Göstergesinin Güvenilir Bir Markırı Olan İdrar NGAL Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Uzman Doktor Enis Sabancıoğulları[1], Uzman Doktor Serap Karaman[1], Doç.Dr. Kamuran Karaman[1]

[1] *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları ABD,Van*

Özet

Giriş ve Amaç: Biz bu çalışmada adölesan PKOS'lu hastalarda böbrekte erken dönemde etkilenme olup olmadığını araştırmak için idrar NGAL düzeylerini çalıştık. Gereç ve Yöntemler: Yüzüncü Yıl Üniveristesi Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 13-18 yaş arası 30 kontrol ve 30 PKOS hastası toplam 60 kişi çalışmaya alındı. Bulgular: PKOS grubunda NGAL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p : 0.045). Her iki grubun lipid profili karşılaştırıldığında PKOS da HDL 55.45±2.182 iken kontrol grubunda 45.03±1.18 idi. PKOS grubunda HDL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.001). Her iki grubun diğer lipid profili karşılaştırıldığında gruplar arasında ististiksel fark yoktu (p>0.05). Ancak gruplar dislipidemi açısından karşılaştırıldığında PKOS grubunda dislipidemi oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,005). Dislipidemi ile PKOS arasındaki ki kare analizi yaptığımızda. PKOS grubunda 10 (%33,7) hasta dislipide pozitif iken 20 (%66,7) hasta negatifti. Kontrol grubunda 1 hasta'da dislipidemi varken 29 hasta'da dislipidemi yoktu. Dislipidemi ile PKOS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0,005) Sonuç: Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda erken evreden itibaren subklinik böbrek disfonksiyonunun başladığını tespit ettik. PKOS'ta NGAL düzeyinin artmış oksidatif strese yanıt olarak artığı düşünüldü. Dislipidemi, İnsülin direnci ve ÜRE, BUN, Kreatinin ile NGAL düzeyi arasında ilişki saptamadık. Ayrıca PKOS grubunda dislipidemi ve İnsülin direnci daha yüksek saptandı. Teşekkür: Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TTU- 2017-6131 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Çocuk, NGAL

Abstract

Introduction and Objective: We studied urinary NGAL levels in this study to investigate early stage renal involvement in patients with adolescent PCOS. Material and Methods: A total of 60 control and 30 PCOS patients aged 13-18 years who applied to Yüzüncü Yıl University General Policlinic were taken into the study. Findings: The urinary NGAL value was 842.204 ± 21.561 in the PCOS group and 775.379 ± 23.98 in the control group. The level of NGAL in the PCOS group was statistically significantly higher than the control group (p: 0.045). When the lipid profile of both groups was compared, HDL was 55.45 ± 2.182 in PKOS and 45.03 ± 1.18 in the control group. HDL level in the PCOS group was statistically higher than control group (p: 0.001). No statistically significant difference was found between the two groups when the other lipid profiles

were compared (p> 0.05). However, when the groups were compared in terms of dyslipidemia, the rate of dyslipidemia in the PCOS group was found to be statistically higher than the control group (p: 0,005). When we perform a chi-square analysis between dyslipidemia and PCOS. Ten patients (33.7%) were positive for dyslipidemia and 20 patients (66.7%) were negative for PCOS group. In the control group, 1 patient had dyslipidemia and 29 patients did not have dyslipidemia. A significant relationship was found between dyslipidemia and PCOS (p: 0.005) Conclusion: In our study, we found that subclinical renal dysfunction began early in patients with PCOS. It was thought that NGAL level increased in response to increased oxidative stress in PCOS. Dyslipidemia, Insulin resistance and URE, BUN, Creatinine and NGAL levels were not correlated. In addition, dyslipidemia and insulin resistance were higher in the PCOS group.

Keywords: Polycystic Over Syndrome, child, NGAL

Giriş ve Amaç:

Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulgularının yanında menstrüel siklus düzensizlikleri ile karekterize endokrin bir hastalıktır. PKOS çocukluk çağında erken pubarş veya adrenarş, pubertal dönemde hirsutismus, menstrüal siklus anormallikleri, genç erişkin dönemde obezite, infertilite, glukoz intoleransı ve ileri yaşlarda diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabilir. Obezitesi ve tip 2 dm olan hastalarda yapılan çalışmalarda erken böbrek hasarını gösteren NGAL düzeyinde yükselme olduğu gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada adölesan PKOS'lu hastalarda böbrekte erken dönemde etkilenme olup olmadığını araştırmak için idrar NGAL düzeylerini çalıştık.

Gereç ve Yöntemler:

Yüzüncü Yıl Üniveristesi Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 13-18 yaş arası 30 kontrol ve 30 PKOS hastası toplam 60 kişi çalışmaya alındı.

Bulgular:

PKOS grubu yaş ortalaması 15.93±0.227 yıl iken kontrol grubu yaş ortalaması 16.07±00.179 yıl olup her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p:0.40). PKOS grubu boy ortalaması 1.60±0.01 iken kontrol grubunda 1.65±0.006 idi. Kontrol grubunda boy ortalaması PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p: 0.001). PKOS grubunda vücut kitle indeksi 23.56±0.539 iken kontrol grubunda 21.29±0.183 idi. PKOS grubunda vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.001).

Her iki grubun Biyokimya ve Hormon parametreleri karşılaştırıldığında PKOS da LH 11.066±2.917 iken kontrol grubunda 4.50±0.77 idi. PKOS grubunda LH düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.031). PKOS da estradiol 147.52±37.526 iken kontrol grubunda 61.69±8.64 idi. PKOS grubunda estradiol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.033). PKOS da insülin 12.592±1.591 iken kontrol grubunda 7.33±0.593 idi. PKOS grubunda insülin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.002). PKOS da HOMA-IR 3.18±0.64 iken kontrol grubunda 1.47±0.13 idi. PKOS grubunda HOMA-IR düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.014). Vaka grubunda 12 hastada (%40) insülin direnci bulurken 18 (%60) hastada insülin direnci yoktu. Kontrol grubunda 3 (%10) insülin direnci varken 27 (%90) hastada insülin direnci yoktu. İnsülin direnci ile PKOS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0,007)

PKOS da ALT 15.41±1.043 iken kontrol grubunda 8.330±0.82 idi. PKOS grubunda ALT düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p: 0.001).

PKOS grubunda İnsülin direnci ile böbrek fonksiyon testleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

İdrar NGAL değeri PKOS grubunda 842.204 ± 21.561 iken kontrol grubunda 775.379 ± 23.98 idi. PKOS grubunda NGAL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p : 0.045).

Her iki grubun lipid profili karşılaştırıldığında PKOS da HDL 55.45±2.182 iken kontrol grubunda 45.03±1.18 idi. PKOS grubunda HDL düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.001). Her iki grubun diğer lipid profili karşılaştırıldığında gruplar arasında ististiksel fark yoktu (p>0.05). Ancak gruplar dislipidemi açısından karşılaştırıldığında PKOS grubunda dislipidemi oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,005).

Dislipidemi ile PKOS arasındaki ki kare analizi yaptığımızda. PKOS grubunda 10 (%33,7) hasta dislipide pozitif iken 20 (%66,7) hasta negatifti. Kontrol grubunda 1 hasta'da dislipidemi varken 29 hasta'da dislipidemi yoktu. Dislipidemi ile PKOS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0,005)

Sonuç:

Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda erken evreden itibaren subklinik böbrek disfonksiyonunun başladığını tespit ettik. PKOS'ta NGAL düzeyinin artmış oksidatif strese yanıt olarak artığı düşünüldü. Dislipidemi, İnsülin direnci ve ÜRE, BUN, Kreatinin ile NGAL düzeyi arasında ilişki saptamadık. Ayrıca PKOS grubunda dislipidemi ve İnsülin direnci daha yüksek saptandı.

Teşekkür: Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TTU- 2017-6131 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Kaynaklar:

1. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions, +7 authors International Urology and Nephrology 2009.
2. T.C. genelkurmay başkanliği gülhane askeri tip akademisi haydarpaşa eğitim hastanesi iç hastaliklari servis şefliği diyabetik hastalarin böbrek fonksiyonlarinin nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (ngal) ile değerlendirilmesi murat yildirim tbp.yzb uzmanlik tezi istanbul 2011
3. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril Authors S. E. Nielsen, K. J. Schjoedt, A. S. Astrup, L. Tarnow, M. Lajer, P. R. Hansen, H.-H. Parving, P. Rossing
4. Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. Pediatr Nephrol 2006; 21: 856–863
5. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, et al. Urinary neutrophil gelatinaseassociated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. Pediatr Nephrol 2006; 21: 989–994
6. Hyperandrogenemia is independently associated with elevated alanine aminotransferase activity in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jul; 95(7):3332-41. doi: 10.1210/jc.2009-2698. Epub 2010 Apr 28.

Presentation ID / Sunum No= 86

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-8894-015X

Paranazal Sinüs Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonlarının Tanısında Bilgisayarlı Tomografinin Yeri

Asst. Prof. Dr. Hüseyin Çetin[1]

[1]*Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji*

Özet

Paranazal sinüs (PNS) patolojileri etiyolojileri değişik olsa da benzer klinik bulgular verirler. Erken dönemde kronik sinüzitte görülen nazal tıkanıklık ve akıntı semptomları izlenmekte olup, bu semptomlar, PNS neoplazmlarında veya enfeksiyonlarında da gözlenebilmektedir. PNS patolojilerini görüntülemek amacıyla direkt grafi, konvansiyonel tomografi, bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi, anjiografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Rutin taramada direkt grafi halen kullanılmaktadır. Konvansiyonel tomografi yerini BT'ye bırakmıştır. Anjiografinin jüvenil anjiofibrom olguları haricinde PNS patolojilerinde tanıya katkısı çok azdır. MRG'nin daha pahalı bir yöntem olması, kullanımının yaygın olmaması, kemik ile ilgili patolojilerin değerlendirilmesinde henüz yetersiz kalması, yöntemin kullanılabilirliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Günümüzde BT maliyetinin çok yüksek olmaması, PNS'leri ve komşu yapılan özellikle koronal kesitlerde mükemmel demonstre etmesi sebebiyle birçok araştırmacı tarafından PNS patolojilerinin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada klinik muayene ve direkt grafi bulgularıyla PNS'lerin tümöral lezyonları düşünülen olgularda BT incelemenin tanıya katkısı tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Paranazal sinüs tümörleri, tümör benzeri lezyonlar, Bilgisayarlı Tomografi

The Role of Computed Tomography in the Diagnosis of Paranasal Sinus Tumors and Tumor-like Lesions

Abstract

In general all tumor and tumor-like lesions of paranasal sinuses produce similar clinical symptoms without specificity for a particular tumor type. Frequently initial presenting symptoms are nasal obstruction, nasal drainage and /or epistaxis which are also typical for chronic sinusitis. After detailed history and physical examination, the initial evaluation of patients who have tumor and tumor-like lesions of the paranasal sinuses, consists of obtaining imaging studies. These studies are necessary to delineate the full extent of the lesion which frequently is underestimated by clinical evaluation. Plain radiographs and conventional tomography have been commonly replaced by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). This study evaluates CT in the work-up of tumor and tumor-like lesions of paranasal sinuses in 49 patients. Nineteen

out of 49 were diagnosed as benign and the remaining were malign radiologically. Thirteen of 30 patients whose CT appearances were malign such as juvenile angiofibroma, invasive pituitary adenoma and craniopharyngioma were diagnosed to carry benign histologically. CT is the modality of choice for the evaluation of the regional anatomy of the paranasal sinuses. Because it simultaneously demonstrates soft tissue, bone and air. CT incorporating with detailed history and clinical examination, plays an important role in the preoperative evaluation of the tumor and tumor-like lesions of paranasal sinuses

Keywords: Paranasal tumors, Tumor-like lesions, Computed Tomography

Giriş

Paranazal sinüs (PNS) patolojileri etiyolojileri değişik olsa da benzer klinik bulgular verirler. Erken dönemde kronik sinüzitte görülen nazal tıkanıklık ve akıntı semptomları izlenmekte olup, bu semptomlar, PNS neoplazmlarında veya enfeksiyonlarında da gözlenebilmektedir.

PNS patolojilerini görüntülemek amacıyla direkt grafi, konvansiyonel tomografi, bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi, anjiografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Rutin taramada direkt grafi halen kullanılmaktadır. Konvansiyonel tomografi yerini BT'ye bırakmıştır. Anjiografinin jüvenil anjiofibrom olguları haricinde PNS patolojilerinde tanıya katkısı çok azdır. MRG'nin daha pahalı bir yöntem olması, kullanımının yaygın olmaması, kemik ile ilgili patolojilerin değerlendirilmesinde henüz yetersiz kalması, yöntemin kullanılabilirliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

Günümüzde BT maliyetinin çok yüksek olmaması, PNS'leri ve komşu yapılan özellikle koronal kesitlerde mükemmel demonstre etmesi sebebiyle birçok araştırmacı tarafından PNS patolojilerinin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada klinik muayene ve direkt grafi bulgularıyla PNS'lerin tümöral lezyonları düşünülen olgularda BT incelemenin tanıya katkısı tartışıldı.

PNS'lerin direkt grafilerle uygun bir şekilde değerlendirilmesi incelenen bölgenin en uygun pozisyonda ve optimum dozda alınan grafiler ile sağlanabilir. Konvansiyonel Tomografi yüksek rezolüsyonlu BT'lerin kullanımından sonra günümüzde terkedilmiştir. Bilgisayarlı Tomografi PNS neoplazmlarının değerlendirilmesinde çok etkili bir yöntemdir. Tümörlerde yumuşak doku uzanımını ve kemik destrüksiyonlarını çok iyi demonstre eder. Radyoterapi ve cerrahi öncesi tümör evrelemesinde ve post-op rekürrens araştırılmasında kullanım kolaylığı vardır. Aksiyal kesitler alınıp, koronal ve sagital rekonstrüksiyon yapılabilir. Özellikle koronal kesitler sayesinde tek kesitte PNS'lerin birkaçı birlikte değerlendirilebilmekte ve lezyonun sınırları kolayca belirlenebilmektedir. Kemiği ilgilendiren destrüktif veya ekspansil patolojilerde yüksek rezolüsyon ve kemik pencerede inceleme yapılmalıdır. Dinamik çalışmalarda kontrast sonrası dokunun kontrast tutması kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir.

İntravenöz kontrast madde anjiofibrom gibi vasküler tümörlerin tanısında, anterior ve orta kraniyal fossaya olan tümör yayılımının belirlenmesinde yada sinüs enfeksiyonunun sonucunda anterior fossada veya orbitada bir komplikasyon olarak gelişebilen apsenin saptanmasında oldukça etkilidir(l,2,3,4,5,6).

Manyetik Rezonans iyonizan radyasyon riskinin olmaması, aynı anda multiple kesit alabilmesi, aksiyal, koronal ve sagital düzlemlerde inceleme yapabilmesi, yeni geliştirilen baş koilleri ile görüntü kalitesinin artırılması, yumuşak doku rezolüsyonundaki üstünlük yöntemin avantajlarıdır. Yumuşak doku kontrastı çok iyidir. Tümör boyutu ve yayılımı, çevresel ödem belirlenebilmektedir. Yeni geliştirilen 3D (üç boyutlu) inceleme yöntemleriyle cerrahi ve radyoterapi öncesi klinisyene çok faydalı bilgiler vermektedir. Lezyonun özelliğine göre çekim sekanslarının değiştirilmesiyle tanıda spesifite artmaktadır. Spesifik lezyonların doku karakteristiğinin farklı olması sebebiyle malign tümörler, birikmiş sekresyonlar, mukoseller ve içerisinde belirgin vasküler yapılar bulunan anjiofibromlar kolayca tanınabilmektedir. MR Anjiografi ile içerisinde akım olan vasküler yapılar kontrast kullanılmadan görüntülenebilir. İntravenöz paramanyetik kontrast madde hem tümör dokusunda hem de normal ve inflamasyonlu olan PNS dokusunda birikebilir. Bunların ayrımında değişik çekim sekanslarında yapılan inceleme faydalı olabilir(7). Anjiyografi özellikle anjiofibrom gibi vasküler tümörleri görüntülemekte kullanılır. Preoperatif devrede embolizasyonları sağlanarak operasyonda kanama azaltılmış olur. Ayrıca tümöral kitlenin vaskülarizasyonu ve komşu damarlara bası etkisi değerlendirilebilir (8). Radyonüklid görüntüleme tanıda çok seyrek olarak kullanılmaktadır. Sensitivitesi

yüksek ancak spesifitesi düşük bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle vasküler tümörlerin cerrahi sonrası takibi, rekürrensin tespiti ve kemoterapinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Sinonazal kavite tümör ve tümör benzeri lezyonlar değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Benign, malign, karsinom, sarkom, lenfoma olarak, ya da doku orijinine göre epitelyal, kemik, lenfoid, mezenkimal yada bunların kombinasyonu olarak sınıflandıranlar vardır(9,10).

Anton ve arkadaşları ise PNS neoplazmlarını primer benign neoplazmlar, komşu benign neoplazmların direkt yayılımı, primer malign neoplazmlar, metastatik malign neoplazmlar ve rekurrent neoplazmlar şeklinde sınıflamışlardır(11,12).

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada üç yıllık süre içerisinde Kulak Burun Boğaz, Beyin Cerrahisi ve Plastik Cerrahi kliniklerinden, laboratuvar ve klinik bulgularına göre nazal kavite (NK), PNS veya komşu yapılara ait tümör olduğu düşünülen 49 olgu incelendi. Olguların 24'ü erkek 25'i kadındı. Olguların yaşlan 11 ile 66 arasında olup, yaş ortalamaları 35 idi. BT sonrası histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre hastalık dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu olguların tümüne BT inceleme yapıldı. BT'nin PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonlarının tanısındaki etkinliği araştırıldı.

BT incelemede, üçüncü jenerasyon tüm vücut BT cihazı (Toshiba TCT 600S, Tokyo, Japonya) kullanıldı. BT imajları 250 KV, 120 mA, 3 sn tarama süresinde elde edildi. İlk olarak aksiyal inceleme yapıldı. Aksiyal incelemede ilk kesit infraorbitomeatal çizgiden alındı. PNS'ler 5mm kolimasyonda 2-3mm aralıklı kontrastsız olarak kraniale doğru alınan kesitlerle değerlendirildi. Tümör yumuşak doku komponentinin kontrastlanmasını ve yayılımını görebilmek için bazı vakalarda intravenöz noniyonik kontrast madde verilerek postkontrast inceleme yapıldı.

BT'de alınan aksiyal ve koronal kesitler sonrasında her iki frontal sinüs (FS), maksiller sinüs (MS), ethmoid sinüs (ES), sfenoid sinüs (SS), anterior kraniyal fossa, infratemporal fossalar, zigomatik kemikler, mastoid hava hücreleri, hipoglossal kanal, orbital duvarlar, nazolakrimal kanallar, nazal septum, meatus ve türbinatlar, NK, temporal kemik, glenoid fossa, juguler foramen, karotis kanalları, foramen ovale, foramen spinozum, foramen rotundum, sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatlan, kavernöz sinüsler, sella bölgesi ve komşu oluşumlar, klivus, sert damak ve dişler, MS'ün alveoler proçesleri, , optik kanallar, süperior ve inferior orbital fissürler, pterigopalatin fossalar, pterigoid plate ve proçesler, nazal konkalar incelendi. Çalışma kapsamına alınan 49 olgudan 44 tanesinde cerrahi kesin sonuçlar elde edildi. Diğer 5 vakada ise klinik ve kontrol radyolojik incelemelerle tanıya varıldı.

Tablo 1'de histopatolojik, klinik ve kontrol inceleme sonrası olgu dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 1. Histopatolojik İnceleme Sonrası Olgu Dağılımı

Patoloji	**Olgu Sayısı**
Osteoma	9
Sinonazal Polipozis	3
Mukosel	3
Ossifying Fibroma	1
Dentijeröz Kist	1
Fibröz Displazi	1
Osteoid Osteoma	1
Jüvenil Anjiofibrom	4
Hipofiz Adenomu	8
Kraniofarinjioma	1

Kordoma	3
Skuamoz Hücreli Karsinom	3
Adenokarsinom	3
Adenoid Kistik Karsinom	2
Malign Melanoma	1
Fibrosarkoma	1
Kondrosarkoma	1
Malign Schawannoma	1
Nazofarinks Karsinoma	1
SS'e Metastaz (Akciğer Karsinomu)	1
TOPLAM	49

Bulgular

Bu çalışmada, klinik ve laboratuvar bulgularıyla PNS ve NK'nin tümör ve tümör benzeri lezyonu düşünülen toplam 49 olguya BT inceleme yapıldı. Olgular BT görünüm ve klinik davranışlarına göre benign ve malign olarak ayrıldı. Bu ayrıma göre 30 olgu malign, 19 olgu benign olarak değerlendirildi. Malign görünüm oluşturan 30 olgudan 13'ü histopatolojik olarak JAF, hipofiz adenomu ve kraniyofarinjiom gibi benign lezyonlardı.

Direkt grafilerde FS'te osteom tanısı alan 9 olguya (olgu 1-9) BT inceleme yapıldı. Direkt grafilerde FS üzerine süperpoze, düzgün kenarlı, oldukça dens görünümde olan lezyonlar, BT'de diffüz, dens ve kontrast tutmayan kemik yoğunluğunda lezyonlar şeklinde değerlendirildi.

Klinik muayene bulgularına göre Sinonazal polipozis (SNP) olduğu düşünülen 3 olgunun (olgu 10-12) BT incelemesinde her iki ES, SS ve NK'yi tamamen, MS'leri tama yakın dolduran, kemik yapılarda incelmeye sebep olan, tüm sinüslerde belirgin ekspansiyon yapan, lobule konturlu, yumuşak doku kitleleri izlendi. Tüm olguların operasyon sonrası histopatolojik sonuçları sinonazal polipozis olarak geldi. Direkt grafi ile mukosel saptanan 3 olgunun (olgu 13-15) BT incelemelerinde; 3 olgudan 2'sinde (olgu 13,14) sol, l'inde (olgu 15) sağ FS'de havalanma kaybı ve ekspansiyon mevcuttu. 2 olguda (olgu 14,15) minimal yüz deformitesi gelişmişti. Kontrastsız alınan kesitlerde lezyonlar beyin parankimi ile izodens görünümde idi. 1 olguda (olgu 13) mukosel FS'te iç tabulada destrüksiyon yaparak anterior kraniyal fossaya uzanım gösteriyordu. Bu olguda kontrastlı incelemede lezyon ile beyin parankimi net olarak ayırt edilemedi. Mukosel tanısıyla opere olan 2 olguda (olgu 13,14) radyolojik tam doğrulandı. 1 olgu (olgu 15) radyolojik ve klinik takip ile mukosel tanısı aldı.

Ağız içerisinde sol tarafta şişlik şikayeti ile başvuran bir olguya yapılan BT incelemede; sol MS alveoler proçesinde arka molar dişler düzeyinde ekspansiyon oluşturarak, kraniyalde MS antrumuna uzanan 2x2,5x4 cm boyutlarında lobüle konturlu periferi kalsifiye yumuşak doku kitlesi saptandı. Lezyonun özellikle oral kavite içerisindeki kısmında yumuşak doku komponenti daha belirgin olarak izlendi. Radyolojik olarak fibro-osseöz tümör düşünülen lezyonun histopatolojik değerlendirmesi ossifiye fibroma (OF) olarak geldi.

Yüzünün sol tarafında şişlik ve diş ağrısı ile hastaneye başvuran 1 olguda (olgu 19) yapılan BT incelemede; sol MS içerisinde, tüm sinüsü dolduran, kemik yapıda ekspansiyona sebep olan ve sol NK'ye uzanım gösteren, kistik lezyon izlendi. Lezyonun anterosüperiorunda, sol MS alveoler sırta taç şeklinde yerleşmiş bir adet diş izlendi. Dentijeröz kist (DK) düşünülen olguda tanımız histopatolojik olarak doğrulandı.

Sol kaşında şişlik şikayeti ile gelen 11 yaşındaki kız çocuğunda (olgu 17) direkt kranium grafisinde; sol frontal kemikte belirgin hiperostoz izlendi. Yapılan BT incelemede; sol sfenoid kemiğin pterigoid proçesinde, küçük ve büyük kanatlarında, frontal kemiğin orbital çatıyı yapan kısmında, zigomatik proçesinde, anterior-posterior klinoid proçesleri ve dorsum sellada ekspansiyon ve dansite artışı saptandı. S S ve sol FS tamamen,

sol ES ve sağ FS kısmen oblitere görünümde olup optik kanallar ve orbital fissürler daralmıştı. Solda bulbus oküli inferiora itilmişti. Radyolojik görünümleriyle lezyon kraniyofasiyal fibröz displazi (FD) olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme tanımızı doğruladı.

Baş ağrısı, burun tıkanıklığı ve yüzünün sağ tarafında şişlik şikayeti bulunan olgunun (olgul8) BT incelemesinde; sağ inferior nazal konkada hiperostoz izlendi. Septum nazi sola deviye olup NK, sağda ES, MS, SS ve FS havalanması yumuşak doku yoğunluğundaki lezyon nedeniyle kaybolmuştu. Kemik yapıda destrüksiyon mevcut değildi. Sağ MS medial duvarı kitlenin basısına bağlı olarak laterale doğru yaylanma gösteriyordu. Lezyon kronik inflamatuar bir reaksiyon veya benign özellikte tümöral kitle olarak düşünüldü. Operasyon sonunda yapılan histopatolojik değerlendirmede sonuç Osteoid osteoma (OsO) olarak geldi.

SS tavanını erode ederek SS'e uzanım gösteren 8 hipofiz adenomlu olgunun (olgu 20-27) tamamında baş ağnsı, görmede azalma, galaktore veya amenore şikayetlerinden en az bir tanesi mevcuttu. Tüm olgularda sellada ekspansiyona sebep olan makroadenom saptandı. İV kontrast verildikten sonra alınan kesitlerde makroadenomlar belirgin kontrast tutmaktaydı. Olgularımızın 4'ünde kavernöz sinüslerde invazyon, 3'ünde lezyon içerisinde düşük yoğunlukta düzensiz sınırlı nekroz alanları, 5'inde suprasellar sisternada elevasyon izlendi. Hipofiz adenomu sebebiyle daha önce opere edilen 3 olgunun takiplerinde nüks saptandı.

Anamnez ve klinik muayene bulguları ile JAF (Jüvenil Anjiofibrom) düşünülen 4 olguya (olgu 28-31) BT inceleme yapıldı. Olguların tümü adölesan dönemdeki erkeklerdi. Nazal obstrüksiyon, rekürren spontan epistaksis ve nazal konuşma tüm olgularda saptanan başlıca semptomlardı. Bunlara ek olarak 1 olguda (olgu 30) sağ gözde proptozis ve yüz deformitesi izlendi. 3 olguda (olgu 28,29,31) BT'de tipik görünüm olarak unilateral pterigopalatin fossada, komşu MS ve SS duvarlarında eğilme ve destrüksiyona sebep olan ve NK'ye uzanım gösteren kitle izlendi. İV kontrastlı incelemede tüm olgulardaki lezyonlar belirgin kontrast fikse ediyordu. Tüm olguların operasyon sonrası histopatolojik tanıları JAF olarak doğrulandı.

Baş ağrısı, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, nefes darlığı gibi şikayetlerden en az biri olan ve muayene bulgularında 2'sinde nazofarinkste kitle saptanan 3 olgunun (olgu 32-34) yapılan BT incelemelerinde, tüm olgularda klivusta destrüksiyon ve SS'de invazyon mevcuttu. 1 olguda (olgu 32) lezyon, foramen magnumun ön konturunda, destrüksiyon yaparak, kaudalde nazofarinks hava kolonunu oblitere etmiş ve Cl vertebra arkusu ön konturunda destrüksiyon yapmıştı. 1 olguda ise (olgu 31) lezyon sağda kaudalde infratemporal fossayı tamamen doldurmuş, kraniyalde sella ve klivusu destrükte ederek orta kraniyal fossaya uzanmıştı. Lezyonlar BT görünümüyle klivusda destrüksiyon yapan kitleler (kordoma) olarak değerlendirildi. Biyopsi sonrası histopatolojik sonuçlar kordoma olarak geldi.

Baş ağrısı ve görmede azalma şikayeti ile gelen 1 olgunun (olgu 35) yapılan BT incelemesinde; suprasellar alanda yerleşmiş lobule konturlu içerisinde hipodens kistik komponenti ve hiperdens globuler kalsifikasyonları bulunan yaklaşık 5x4x5 cm boyutlarında kitle izleniyordu. İV kontrast sonrası kitle heterojen kontrast tutmaktaydı. Lezyon kaudalde SS içerisine, kraniyalde ise 3. ventriküle kadar uzanmıştı. Bası etkisiyle ventriküllerde orta derecede dilatasyon mevcuttu. BT görünümüyle kraniyofaringioma düşünülen olgunun histopatolojik incelemesi tanımızı doğruladı.

Nazal obstrüksiyon, epistaksis burun akıntısı ve damağında yara şikayeti ile başvuran 3 olgunun (olgu 36-38) yapılan BT incelemelerinde 2'si sağ l'i sol MS'ü tamamen doldurup, MS duvarlarında ekspansiyon ve destrüksiyon yaparak NK ve üstte ES'e uzanım gösteren İV kontrast sonrası heterojen kontrast tutan solid kitle lezyonlan izlendi. Bunlara ek olarak 1 olguda (olgu 36) kitle, altta sert damağı destrükte ederek oral kaviteye doğru uzanım gösteriyordu. BT görünümüyle tüm olgularda lezyonlar MS karsinomu olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme sonrası 3 olgu da skuamoz hücreli karsinom olarak rapor edildi

Burun tıkanıklığı şikayeti bulunan ve yapılan muayenesinde NK'de tümöral kitle saptanan 1 olgunun (olgu 41) BT incelemesinde bilateral ES'ler sağ MS, SS ve FS'ü , NK'yi ve nazofarinksi dolduran komşu kemik yapıları destrükte eden, İV kontrast sonrası heterojen kontrast fikse eden kitle saptandı. BT görünümleriyle ES kökenli primer PNS tümörü düşünüldü. Sol gözünde şişlik ve görmede azalma şikayeti bulunan bir başka olgunun (olgu 40) yapılan BT incelemesinde sol MS ve ES'ü tamamen doldurarak, sinüs duvarlarında ve orbital apekste destrüksiyon yapan, orbitayı üst dışa iten yumuşak doku kitlesi saptandı. Kitlenin optik sinir ile ayırımı net yapılamıyordu. Ekstraoküler göz kasları bası altında idi. Bu bulgulara dayanarak ES kökenli malign sinüs tümörü olabileceği düşünüldü. Her iki olguda BT bulguları, operasyon bulgularıyla doğrulandı ve histopatolojik değerlendirmeleri adenokarsinom olarak geldi.

Burun tıkanıklığı ve akıntısı şikayeti sonrası yapılan muayenesinde NK'nin hemen tamamım dolduran vejetan kitle saptanan bir olgunun (olgu 39) BT incelemesinde; sağ NK'yi tamamen, solu kısmen, sol MS ve her iki ES'ü tamamen dolduran, kemik yapılarda destrüksiyona sebep olan, yumuşak doku kitlesi saptandı. Kontrastlı kesitlerde lezyonun orta derecede kontrast tuttuğu ve santralinde kontrast tutmayan nekroz alanlarının bulunduğu dikkati çekti. Radyolojik olarak ES kökenli malign sinüs tümörü düşünüldü. Yapılan biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirme adenokarsinom olarak geldi.

Burun tıkanıklığı ve ağız içerisinde yara şikayeti ile başvuran olgunun (olgu 42) yapılan BT incelemesinde, sol MS'te kemik yapılan destrükte eden sol ES ve SS'e uzanım gösteren oradan orta kraniyal fossaya uzanıp kavernöz sinüsle ayırımı net yapılamayan, medialde NK'ye uzanan, inferiorda sert damağı destrükte eden İV kontrast sonrası heterojen kontrast fikse eden kitle izlendi. Radyolojik incelemede lezyonun MS kökenli malign tümör olabileceği kabul edildi. Burun akıntısı ve epistaksis şikayeti ile gelen diğer olgunun (olgu 44) muayenesinde sağ NK'de ülserovejetan kitle saptandı. Yapılan BT incelemede sağ MS içerisinde MS tabanında sert damağı destrükte eden ve oradan NK'ye uzanım gösteren IV kontrast sonrası heterojen kontrast tutan yumuşak doku kitlesi izlendi.

Radyolojik görünümü ile her iki olgu MS kökenli malign tümör olarak düşünüldü. Olguların operasyon sonrası histopatolojik sonuçları adenoid kistik karsinom olarak geldi.

Yüzünün sağ yarısında şişlik şikayeti bulunan 59 yaşında kadın olgunun (olgu 44) muayenesinde sağ gözde proptozis mevcuttu. BT incelemesinde sağ MS, ES SS ve FS'ü dolduran, septumu sola devie edip koanaya kadar uzanım gösteren, sağda orbita medial duvarından orbitaya uzanan ve bulbus oküliyi anterolaterale iten, komşu kemik yapılarda destrüksiyona sebep olan malign özellikte kitle izlendi. Sfenoid kemik küçük kanat seviyesinde, anterior kraniyal fossada frontal lob bazali ile kitlenin ayrımı net yapılamadı. Klinik ve radyolojik görünüm olarak malign PNS tümörü düşünülen kitleden alınan biyopsi sonucu malign melanoma olarak geldi. Kutanöz melanom saptanamayan olgu primer PNS malign melanomu olarak kabul edildi.

Burun tıkanıklığı ve epistaksis şikayeti ile gelen 1 olguda (olgu 45) sağ infratemporal fossayı tümüyle doldurup, sağ MS tabanını ve sert damağı destrükte ederek oroantral fistüle sebep olan, anteriorda sağ orbital kaviteye, posteriorda servikal vertebralara, medialde NK'ye, lateralde yanağa kadar uzanan içerisinde daha düşük yoğunlukta nekroz alanları bulunan, IV kontrast sonrası heterojen kontrast fikse eden solid kitle mevcuttu. Kitle süperiorda kemik yapıyı destrükte ederek orta kraniyal fossaya uzanım gösteriyordu. Radyolojik görünüm olarak malign sinüs tümörü düşünüldü. Alınan biyopsinin histopatolojik değerlendirmesinde sonuç fibrosarkom olarak geldi.

15 yıl önce malign schwannoma tanısı ile opere edilen 1 olguda (olgu 46) yüzün sağ tarafında şişlik oluşması üzerine yapılan BT incelemede tüm infratemporal fossa, sağ MS, ES, FS ve SS'leri, NK'yi, sağ orbitayı ve orta kraniyal fossayı dolduran, kemik yapılarda destrüksiyona sebep olan İV kontrast sonrası belirgin kontrast fiksasyonu gösteren yumuşak doku kitlesi izlendi. Radyolojik ve klinik görünümüyle olguya nüks malign schwannoma tanısı konuldu.

Yüzünde şişlik ve görme şikayetleri ile olan 22 yaşındaki kadın olgunun (olgu 47) BT incelemesinde tüm PNS'ler ve NK'yi dolduran, içersinde solid ve kalsifiye komponentleri olan ve komşu kemik yapıda ekspansiyon yapan İV kontrast verilerek yapılan incelemede belirgin olarak kontrast tutan yumuşak doku kitlesi izlendi. Her iki orbita kitlenin etkisiyle laterale itilmişti. BT görünümüyle kondroid dokudan köken alan malign tümör (Kondrosarkom) düşünüldü. Histopatolojik inceleme tanımızı doğruladı.

Ağız içinde şişlik şikayeti ile başvuran 11 yaşındaki olguda (olgu 48) fizik muayenede nazofarinksde sağda vejetan kitle saptandı. Yapılan BT incelemede sağ nazofarinks ve sağ infratemporal fossanın tamamım dolduran, sağ MS tabanında destrüksiyon yaparak MS içerisine uzanım gösteren, İV kontrast sonrası belirgin kontrast fikse eden kitle izlendi. BT görünümüyle nazofarinks karsinomu tanısı alan olgunun biyopsi sonrası histopatolojik incelemesi tammızı doğruladı.

1 yıldır akciğer karsinomu olarak takip edilen bir olguda (olgu 49) ani başlayan baş ağnsı, pitozis ve görmede azalma şikayeti sebebiyle yapılan BT incelemede, SS kemik yapılarını ve posteriorda klivusu destrükte ederek SS'ün sağ kısmım ve sellayı dolduran, İV kontrast sonrası belirgin kontrast tutan yumuşak doku kitlesi izlendi. Olgu klinik ve radyolojik görünümleriyle primer akciğer karsinomunun SS'e metastazı olarak kabul edildi. Histopatolojik değerlendirme yapılamadan olgu eksitus oldu.

Tartışma-Sonuç

Konvansiyonel radyolojik incelemeler, PNS'lerin çeşitli patolojik durumlarının görüntülenmesinde birincil yöntem olarak kullanılmakta olup, patolojinin oriyantasyonu ve daha ileri inceleme için yön vericidir.

PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonları benzer klinik semptomlar verirler. Bu semptomlar kronik sinüzitte de görülebilen semptomlardır. Medikal tedaviye cevap vermeyen, rekürrent ve unilateral semptomları olan hastalarda konvansiyonel radyolojik incelemelerden sonra PNS'lerin BT ile değerlendirilme endikasyonu vardır.

PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonlarının BT bulguları benign ve malign özellikler gösterebilmektedir.

Kronik inflamatuar hastalıklar sıklıkla mukoperiostal kalınlaşma, komşu kemikte skleroz ve beklemiş mukusun hiperdens görünümü ile karakterizedir.

Benign lezyonlar orijin aldığı yerden yavaş büyümeye meyilli lezyonlardır. Zamanla gelişen basınç atrofisi ve kemikteki erozyon, yavaş büyüyen yumuşak doku kitlesinin kronik basısına bağlıdır.

Malign lezyonlar benign lezyonlardan farklı olarak kemiği destrükte ederek, komşu sert ve yumuşak dokulara invazyon gösterirler. Orbitaya, piterigopalatin fossaya, infratemporal fossaya ve kraniyal kaviteye olan uzanım kontrastlı BT ile çok iyi demonstre edilir. PNS'lerin osteojenik ve kondrojenik sarkomları irregüler kemik adaları formasyonu gösterirler.

Kontrast kullanımı, jüvenil anjiofibromlar gibi vasküler tümörler haricinde tümör tipini saptamakta çok faydalı olmamakla beraber, tümörün komşu dokulara olan yayılımı, solid tümör dokusu ile nekroz alanlarının ayrımı ve tümörün intrakraniyal uzanımında meninkslerin ve beyin parankiminin invazyonunun saptanmasında çok faydalı bilgiler vermektedir.

Bu çalışmada PNS'lerin tümör ve tümör benzeri lezyonlan düşünülen 49 olgunun BT bulguları değerlendirildi. BT bulgularına göre 19 olgu benign, 30 olgu ise malign özellik göstermekte idi.

BT bulgularına göre malign özellik gösteren jüvenil anjiofibrom, invaziv hipofiz adenomu ve kraniyofarinjiom olarak toplam 13 lezyon histopatolojik olarak benign lezyonlardı. Bu olgularda anamnez ve klinik muayene göz önünde bulundurularak yapılan BT incelemelerle doğru tanı konulabildiğine karar verildi.

Sonuç olarak BT; aynı anda yumuşak doku, kemik dokusu ve hava boşluklarım bir arada gösterebilen bir inceleme yöntemi olup, detaylı bir anamnez ve klinik muayene ile birlikte değerlendirildiğinde tanı değeri yüksek bir görüntüleme yöntemidir.

Kaynaklar

1. Anton N. Hasso and Jacqueline Vignaud. Normal anatomy of the paranasal sinuses, nasal cavity and facial bones. In: T.H. Nevvton, AN. Hasso V.P. Dillon. Modem Neuroradiolgy Volume 3 Computed Tomography of the Head and Neck. New York A Clavadel Book Raven Press, 1988 Ch.6

2. Hasso AN, Vignaud J. Computed and conventional tomography of the paranasal sinuses. In Sectional Imaging Methods. Littleton JT and Durizch ML. eds., pp 307-313. Baltimore: University Park Press, 1983.

3. Mancuso AA and Hanafee WN. Paranasal sinuses - normal anatomy, methodology, and pathology. in Computed Tomography of the Head and Neck, pp. 203-214. Baltimore: Williams and Wilkins, 1982

4. Renato Roithmann, Latiha Shankar, Michael Hawke, et al. CT imaging in the diagnosis and treatment of sinüs disease: A partnership between the radiologist and the otolaryngologist. The Journal Of Otolaryngology 1993;22(4):253-260

5. James Zinreich, Paranasal sinüs imaging. Otolaryngology Head And Neck Surg 1990; 103:863-869

6. Schatz CJ nad Becker TS. Normal CT anatomy of the paranasal sinuses. Radiol Clin North Am 1984;22:107-118

7. Lloyd GAS, Lund VJ, Phelps PD, Howard DJ. Magnetic resonance imaging in the evahıation of

nose and paranasal sinüs disease. Br JRadiol 1987;60:957-968

8. 14.Glyn A. S. Lloyd. The Sinuses.in David Sutton.. Textbook of Radiology and Medical Lnaging Volume 2 Ch 47 5th Edition Churchill Livingstone London 1992

9. James M. Chow, John P. Leonetti, Mahmood F. Mafee. Epithelial tumors of the paranasal sinuses

10. Mahmood F. Mafee. Nonepithelial tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity: Role of CT and MR imaging. Radiologic Clinics of North America 1993;3 l(l):75-90

11. Anton N. Hasso. CT of the tumors and tumor-like conditions of the paranasal sinuses. Radiologic Clinics of North America 1984;22(1): 119-130

12. Anton N. Hasso and Jacqueline Vignaud. Pathology of the paranasal sinuses , nasal cavity and fecial bones. in: T.H. Newton, A.N. Hasso V.P. Dillon . Modern Neuroradiolgy Volume 3 Computed Tomography of the Head and Neck. . New York : A Clavadel Book Raven Press, 1988 Ch. 7

Presentation ID / Sunum No= 217

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5475-2345

COVID-19 Pandemi Sürecinde Yoğun Bakımlarda Çalışan Hemşirelerin Tükenmişlik Düzeyleri ve İş-Aile Yaşam Dengesinin Değerlendirilmesi

Asst. Prof. Dr. Tuğba Aydın Yıldırım[1], Researcher Şerife Şen Öztürk[2]

[1]Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği ABD, Dr. Öğr. Üyesi
[2] Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hemşire

Özet

Giriş: Covid 19 pandemi süreci, hızlı bulaş özelliği ve hastalık çıktıları ile, tüm insanları olduğu gibi en riskli alanlar olarak tanımlanan hastanelerde görev yapan hemşireleri de birçok yönden etkilemiştir. Bu çalışma, pandemide yoğun bakımlarda çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeylerini ve iş-aile yaşam dengesini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı tipte olan bu çalışma yoğun bakım ünitelerinde görev yapan 121 hemşire ile tamamlanmıştır. Çalışmada, katılımcıların sosyodemografik özelliklerini ve çalışma koşullarını (yaş, çalışma yılı, haftalık çalışma süreleri vb.) sorgulayan kişisel veri formu, Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MTÖ) ve İş-Aile Yaşam Dengesi Ölçeği (İAYDÖ) kullanılmıştır. Veriler, tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler), bağımsız örneklem t testi, tek yönlü varyans analizi, Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis H testi ile analiz edilmiştir. Bulgular: Elde edilen verilere göre, MTÖ genel toplamı için puan ortalaması 35,44(9,79) olarak saptanmıştır. MTÖ'nin alt boyutları arasında en yüksek puan, duygusal tükenme alt boyutunda (DT) 17,69(6,50) olarak belirlenmiştir. DT alt boyutu ile cinsiyet, eğitim, çalışma sürelerindeki değişim değişkenleri arasında anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,05$). İAYDÖ'nin alt boyutlarında ise en yüksek puan ailenin işe olumsuz etkisi (AİOE) alt boyutunda 4,09(0,81) olarak bulunmuştur. AİOE alt boyutu ile yaş, çalışma yılı, yoğun bakımdaki çalışma süresi değişkenleri arasında istatiksel olarak anlamlı verilere ulaşılmıştır ($p<0,05$). Sonuç: Pandemi sürecinde ya da sonrasında kaliteli sağlık bakım hizmet sunumunun sağlanabilmesi için, bu sürecin hemşireler üzerindeki olumsuz etkilerinin bilinmesi gerekmektedir. Covid 19 pandemi sürecinin olumsuz etkilerinin bilimsel çalışma verileri ile tanımlanmasının, olumsuz etkilerin azaltılması ve giderilmesi için atılacak adımların planlanmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pandemi, Hemşire, Tükenmişlik, İş Aile Yaşam Dengesi

Evaluation of Burnout Levels And Work-Family Life Balance of Nurses Working In Intensive Care During The Covid-19 Pandemic Process

Abstract

Introduction: The Covid 19 pandemic process, with its rapid contagion feature and disease outcomes, has affected nurses working in hospitals, which are defined as the most risky areas, as well as all people, in many

ways. This study was conducted to evaluate the burnout levels and work-family life balance of nurses working in intensive care units during the pandemic.

Materials and Methods: This descriptive study was completed with 121 nurses working in intensive care units. In the study, the personal data form which questioned the sociodemographic characteristics and working conditions (age, working year, weekly working hours, etc.) of the participants, Maslach Burnout Inventory (MBI) and Work-Family Life Balance Inventory (WFLBI) were used. Data were analyzed with descriptive statistics (number, percentage, mean, median, standard deviation, minimum and maximum values), independent sample t-test, one-way analysis of variance, Mann Whitney U test, Kruskal-Wallis H test, Spearman correlation test. Results: According to the data obtained, the mean score for the MBI grand total was found to be 35.44 (9.79). The highest score among the sub-dimensions of MBI was determined as 17.69 (6.50) in the emotional exhaustion sub-dimension (EE). Significant differences were found between the EE sub-dimension and the variables of gender, education, and change working time ($p<0.05$). Also, in the sub-dimensions of WFLBI, the highest score was found as 4.09 (0.81) in the negative impact of family on work. Statistically significant data were obtained between the negative impact of family on work sub-dimension and the variables of age, working year, and working time in the intensive care unit ($p<0.05$). Conclusion: In order to provide quality health care service during or after the pandemic, the negative effects of this process on nurses should be known. It is thought that defining the negative effects of the Covid 19 pandemic process with scientific research data will contribute to the planning of the steps to be taken to reduce and eliminate the negative effects.

Keywords: Pandemic, Nurse, Burnout, Work Family Life Balance

1. Giriş

31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde tanımlanamayan bir etken tarafından pnömoni meydana geldiği bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar ile patojenin betakoronavirüs ailesinden yeni tip bir koronavirüs olan Covid 19 olduğu ilan edilmiştir (1,2). Covid 19 ile karşılaşan bireylerde, çeşitli solunum yolu rahatsızlıkları, eklem ve kas ağrıları, solunum güçlüğü gibi semptomlar görülmektedir. Bazı kişiler hafif semptomlarla hastalığı geçirse de bazı kişilerde pnömoni ve organ yetmezliklerinin tanılandığı tablolar ile karşılaşılmaktadır (3). İnsandan insana temas ve solunum yoluyla geçiş gösterdiği için hızlı bulaş özelliğine sahip olduğu bildirilmektedir. Bu özelliği ile hastalık önce Wuhan kenti ve Çin'i, daha sonra diğer ülkeleri kısa sürede etkisi altına almıştır. Hızlı yayılma özelliği, virüsün hakkında çok az bilgiye sahip olunması ve insan sağlığını olumsuz etkileyen ciddi sonuçlara sebep olması nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir (4). Dünya Sağlık Örgütü'ne ait verilere göre 02.09.2021 tarihinde tüm dünyada yaklaşık 218 milyon kişi covid 19 virüsü ile enfekte olmuş ve yaklaşık 4,5 milyon kişi de bu sebeple hayatını kaybetmiştir (5). Ülkemizde ise, 11 Mart 2020 tarihinde ilk vakanın görüldüğü açıklanmış olup, Sağlık Bakanlığı'nın resmi sitesinde yer alan bilgiye göre 03.07.2021 tarihinde toplam vaka sayısının 5.440.368 olduğu ve yaklaşık 50 bin kişinin hayatını kaybettiği bildirilmektedir (6).

Kısa zamanda çok sayıda kişinin etkenle karşılaşarak sağlık bakım ihtiyacının oluşması sağlık birimlerinde yoğunluk yaşanmasına neden olmaktadır (7). Covid 19 virüsünün sebep olduğu pnömoni tablosu ve komplikasyonları pandemi sürecinde yoğun bakım ünitelerine ve bu ünitede çalışacak sağlık personeline de ihtiyacı artırmıştır. Bu durum, yoğun bakım ünitelerinde hasta bakımından birincil derecede sorumlu hemşireler için ciddi bir iş yükünde artış anlamına gelmektedir (8, 9). Kısa zamanda hasta sayısındaki hızlı artış, bu ihtiyaca cevap verebilmek adına pandemi öncesi bu birimlerde çalışmayan hemşirelerin de yoğun bakım ünitelerinde görevlendirilmesine neden olmuştur (10). Birçok yoğun bakım ünitesi, covid 19 yoğun bakım ünitesi olarak çalışmaya başlamıştır. Covid 19 yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşireler bu birimde zorlu çalışma şartlarında görevlerine devam etmektedirler (7). Pandemi yoğun bakım ünitelerindeki çalışma şartlarının zorlukları arasında, covid 19 hastalarına bakım verme ve etkenin kendilerine bulaşma korkusu, tanı alan personelin izolasyon dönemleri nedeni ile nöbet sıklığının artması, özel koruyucu kıyafetler ve ekipman ile uzun zaman çalışmak durumunda kalmaları sayılabilir (11, 12). Bunun yanında solunum sıkıntısı yaşayan kritik dönemdeki hastalara bakım vermek, kimi zaman onları kaybetmek hemşirelerin psikolojik olarak da yıpranmalarına yol açmaktadır (12). Fiziksel ve psikolojik olarak yıpranan hemşirelerin hastalığa yakalanma ve başkasına bulaştırma korkusu, kimi zaman onları ailelerindeki kronik hastalığı olan riskli grupta sayılan sevdiklerinden, kimi zaman çocuklarından ayrı kalmalarına neden olmaktadır (13-15). Ayrıca, bu hastalığın hızlı yayılması ve olumsuz sonuçları hemşirelerin daha da anksiyete ve depresyon

yaşamalarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler bu bilgileri desteklemektedir (16, 17).

Covid 19 pandemi dönemi tüm insanları etkilediği gibi yoğun bakım hemşirelerini de fiziksel ve ruhsal yönden ciddi düzeyde etkilemiştir (18, 19). Bu zorlu süreç devam ederken, hemşireler aldıkları profesyonel eğitim ve insan hayatını kurtarma motivasyonu ile hareket ederek görevlerini yerine getirmektedir. Profesyonel değerlerine bağlı kalarak, yüksek bakım kalitesini sağlayabilmek adına fedakarca çalışmaktadırlar (7, 20). Bununla birlikte, pandemi başından bu tarihe kadar geçen süre, hemşirelerde fiziksel ve psikolojik yorgunluğa neden olmaktadır. İş yaşamındaki zorluklar, aile hayatını da dolaylı olarak etkilemekte ve tükenmişlik riski ile karşı karşıya kalmaktadır. (21, 22). Pandemi sürecinde ya da sonrasında sağlıklı hemşireler tarafından kaliteli hemşirelik bakımının sağlanabilmesi için bu dönemin hemşireler üzerindeki etkilerinin, tükenmişlik düzeylerinin ve iş- aile yaşamına etkisinin bilinmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Elde edilecek verilerin, sağlık sisteminin pandemi sonrası yapılandırmasında ya da hemşirelere sağlanacak destek mekanizmalarının oluşturulmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında covid 19 pandemi sürecinde yoğun bakım hemşirelerinde iş-aile yaşam dengesi ve tükenmişlik düzeyini birlikte değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışma covid-19 pandemi sürecinde yoğun bakımlarda çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri ve iş-aile yaşam dengesinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Araştırma soruları;

1)Covid-19 pandemi sürecinde yoğun bakımlarda çalışan hemşirelerin tükenmişlik düzeyleri nasıldır?

2)Covid-19 pandemi sürecinde yoğun bakımlarda çalışan hemşirelerin iş-aile yaşam dengeleri nasıldır?

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Araştırmanın Tipi: Araştırma tanımlayıcı tiptedir.

2.2.Araştırmanın Yer ve Zamanı: Araştırmanın, bir eğitim ve araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşireler ile Nisan-Haziran 2021 tarihleri arasında toplanmıştır.

2.3. Evren ve Örneklem: Çalışmanın evrenini ilgili eğitim ve araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde görev yapan 141 hemşire oluşturmaktadır. Herhangi bir örneklem seçimine gidilmeyip dahil edilme kriterine uyan herkes çalışmaya davet edilmiştir. Çalışma 121 hemşirenin (%86 katılım) katılımı ile çalışma tamamlanmıştır.

2.3.1. Dahil Edilme Kriterleri:

➢ İlgili hastanenin yoğun bakım ünitelerinde hemşire olarak görev yapıyor olmak

➢ Pandemi sürecinde aktif çalışmış olmak

➢ Çalışmanın yapıldığı tarihte geçerli olan herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olmak

➢ Çalışmanın yapıldığı tarihte geçerli olan herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmıyor olmak

➢ Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

2.3.2. Dışlama Kriterleri:

➢ İlgili hastanede pandemi süresinde yoğun bakım ünitesi dışında çalışmak

➢Covid 19 hasta ile hiç karşılaşmayan yenidoğan yoğun bakım hemşiresi olmak (hemşire rotasyonu da dahil)

➢ Çalışmanın yapıldığı tarihte geçerli olan herhangi bir psikiyatrik tanı almış olmak

➢ Çalışmanın yapıldığı tarihte geçerli olan herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanıyor olmak

➢ Çalışmaya katılmayı reddetmek

➢ Veri toplama formlarını eksik doldurmak

2.4.Veri Toplama Araçları: Çalışmada, araştırmacılar tarafından hazırlanan hemşirelerin sosyodemografik özelliklerini ve çalışma koşullarını (yaş, çalışma yılı, haftalık çalışma süreleri vb.) sorgulayan kişisel veri formu, "Maslach Tükenmişlik Ölçeği ve "İş-Aile Yaşam Dengesi Ölçeği" uygulanmıştır.

2.5.1. Maslach Tükenmişlik Ölçeği: 22 maddeden ve 3 alt boyuttan oluşan, Maslach ve Jackson (1981) tarafından geliştirilen ölçek, Ergin (1992) (23) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Üç alt boyuttan ilki olan DT (Duygusal Tükenme) alt boyutu ile ilgili 9 madde, kişisel başarı (KB) alt boyutu ile ilgili 8 madde ve duyarsızlaşma (D) alt boyutu ile ilgili 5 madde bulunmaktadır. 5'li likert tipi bir ölçek olup değerlendirmesi şu şekildedir: 0: Hiçbir zaman, 1: Çok nadir, 2: Bazen, 3: Çoğu zaman, 4: Her zaman. Ölçeğin, alt boyutlarından alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar şu şekildedir: Duygusal Tükenme: 0–36, Duyarsızlaşma: 0–20, Kişisel Başarı: 0–32. Duygusal tükenme ve duyarsızlaşma alt ölçeklerinden yüksek puanlar, kişisel başarı alt ölçeğinden ise düşük puan almak tükenmişliği ifade etmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışmasında alt ölçeklerin Cronbach alfa değerleri DT boyutu için 0,90, D boyutu için 0,79, KB'de düşme boyutu için 0,71 olduğu belirtilmektedir.

2.5.2. İş-Aile Yaşam Dengesi Ölçeği: Apaydın (2011) (24) tarafından geliştirilen ölçek, 11 madde ve 3 alt boyuttan oluşmaktadır. 1,2,3,6,7. Maddelerin "İşin Aileye Olumsuz Etkisi" alt boyutuna ait olduğu (iç tutarlılık katsayısı .89), 4,5,10. maddelerin "Ailenin İşe Olumsuz Etkisi" alt boyutuna ait olduğu (iç tutarlılık katsayısı .83), 8,9,11. Maddelerin ise "Aile- İş Uyumu" alt boyutuna ait olduğu (iç tutarlılık katsayısı .59) bildirilmektedir. Genel olarak iç tutarlılık katsayısının ise, .84 olduğu ifade edilmiştir. (Apaydın, 2011: 126).

2.6. Verilerin Analizi: Veriler, bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin (yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) yanı sıra normallik testleri yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnow testi ve çarpıklık, basıklık indeksleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan veriler parametrik testler ile (Independent- Samples t testi, One-Way ANOVA), normal dağılım göstermeyen veriler non-parametrik testlerle (Mann Whitney U testi, Kruskal wallis H testi, Spearman korelasyon testi) değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

2.7. Araştırmanın Etiği: Araştırmaya başlamadan önce etik kurul izni alınmıştır (sayı: E-77192459-050.99-3225, 2021/453 Nolu Karar 21.01.2021) Çalışmanın planlanan kurumda yapılabilmesi için gerekli kurum izni alınmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın Bilimsel Araştırmalar Başvuru Platformu'na başvuru yapılarak izin alınmıştır. Araştırmayı kabul eden katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Araştırma da kullanılacak "Maslach Tükenmişlik Ölçeği"ni ve "İş-Aile Yaşam Dengesi Ölçeği"'ni uyarlayan/geliştiren uzmanlardan e-mail yolu ile kullanım izni alınmıştır.

3.Bulgular

Katılımcı hemşirelerin yaş ortalaması 31,38±7,45 olup, büyük çoğunluğu (%77,7) kadındır. Hemşirelerin sosyo-demografik özelliklerine ve çalışma koşullarına ait veriler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Hemşirelerin sosyo-demografik özelliklerine ve çalışma koşullarına ait verilerin dağılımı (n=121)

Değişken		**Ort**	**ss**	**Min-Max.**
Yaş		31,38	7,45	21-50
Hemşire olarak çalışma yılı		9,59	7,67	1-30
Yoğun bakımda çalışma yılı		5,27	5,73	0,25-30
Haftalık çalışma saatinde artış süresi		7,56	4,09	2-24
			n	**%**
Cinsiyet	Kadın		94	77,7
	Erkek		27	22,3
Eğitim	Lise		10	8,3
	Lisans		99	81,8

	Lisans üstü	12	9,9
Birlikte yaşanılan kişiler	Eş	19	15,7
	Eş ve çocuklar	47	38,8
	Yalnız	27	22,3
	Anne-baba-çocuklar	28	23,1
Tanı alınan sağlık problemi	Evet	33	27,3
	Hayır	88	72,7
Pandemi öncesine göre haftalık çalışma saati	Arttı	65	53,7
	Artmadı	56	46,3
Covid 19 tanısı alan ekip arkadaşlarınız oldu mu	Evet	121	100
Covid 19 tanısı alan ekip üyeleri	Hekim, hemşire, yardımcı personel	96	79,3
	Hekim, hemşire	5	4,1
	Hemşire	11	9,1
	Hemşire, yardımcı personel	9	7,4
Covid 19 tanısı aldınız mı	Evet	55	45,5
	Hayır	66	54,5
Pandemide sizi en çok zorlayan durum	Yoğunluk, stres, belirsizlikler	28	23,1
	Çalışma koşulları (izinlerin iptali, koruyucu ekipmanla çalışma)	39	32,2
	Hastalanma ve ölüm korkusu	17	14,0
	Aileme bulaştırma korkusu ve ayrı kalmak	37	30,6
Ailenizden birileri sizin aracılığınızla etkenle temas etti mi	Evet	24	19,8
	Hayır	97	80,2
Tekrar seçme şansınız olsa hemşire olmak ister miydiniz	Evet	30	24,8
	Hayır	56	46,3
	Kararsız	35	28,9
TOPLAM		**121**	**100**

Tablo 2'de Maslach Tükenmişlik Ölçeği (MTÖ), alt boyutları, İş-Aile Yaşam Dengesi Ölçeği (İAYDÖ) ve alt boyutlarına ilişkin puan ortalamaları verilmektedir. MTÖ genel toplam puan ortalaması 35,44±9,79, İAYDÖ genel toplam puan ortalaması ise, 3,37±0,51 olarak bulunmuştur.

Tablo 2. MTÖ, İAYDÖ alt boyutları puan ortalamalarının dağılımı

MTÖ: Maslach Tükenmişlik Ölçeği İAYDÖ: İş-Aile Yaşam Dengesi Ölçeği

MTÖ ve alt boyutlarının bağımsız değişkenler ile değerlendirmesinde; duygusal tükenme alt boyutu ile cinsiyet, eğitim, pandemi öncesine göre çalışma sürelerindeki değişim, tekrar seçme şansı olsa hemşireliği

	Madde sayısı	**Puan Aralığı**	**Ortalama (SS)**	**Min- Max**
MTÖ ve Alt Boyutlar				
Genel Toplam	22	0-88	35,44 (9,79)	2-62
Duygusal Tükenme (DT)	9	0-36	17,69 (6,50)	2-35
Kişisel Başarı (KB)	8	0-32	12,30 (5,02)	0-29
Duyarsızlaşma (D)	5	0-20	5,44 (3,35)	0-18
İAYDÖ ve Alt Boyutlar				
Genel Toplam	11	1-5	3,37 (0,51)	2,09-4,73
İşin Aileye Olumsuz Etkisi	5	1-5	2,78 (0,93)	1-5
Ailenin İşe Olumsuz Etkisi	3	1-5	4,09 (0,81)	1,33-5
Aile- İş Uyumu	3	1-5	3,64 (0,72)	2,33-5

tercih etme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,05$). Ek olarak, tekrar seçme şansı olsa hemşireliği tercih etme değişkeni ile MTÖ toplam puan ve duyarsızlaşma alt boyutu arasında da benzer şekilde anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Bağımsız değişkenlere göre MTÖ ve alt boyut puanlarının karşılaştırılması

Bağımsız Değişkenler		**Toplam Puan**	**DT**	**KB**	**Duyarsızlaşma**
Cinsiyet	Kadın (n=94)	35,914±9,827	18,553±6,277	11,702±4,457	5,0 (,0-17,0)[#]
	Erkek (n=27)	33,814±9,675	14,703±6,521	14,407±6,283	4,0(,0-18,0)[#]
	Test İstatistiği	0,982[t]	2,784[t]	-2,091[t]	-1,708[Z]
	p	0,328	**0,006**[**]	**0,044**[*]	0,088
Eğitim	Lise (n=10)[a]	32,100±10,774	12,700±6,532	15,100±7,489	4,0(1,0-9,0)[#]
	Lisans (n=99)[b]	35,616±9,802	17,969±6,533	12,222±4,782	5,0(,0-18,0)[#]
	Lisansüstü (n=12)[c]	36,833±9,083	19,583±4,420	10,666±3,938	6,0(,0-13,0)[#]
	Test İstatistiği	0,716[F]	3,698[F]	2,246[F]	2,372[χ2]
	p	0,491	**0,028***	0,110	0,305
			b.c>a		
Pandemi öncesine göre çalışma süresi	Arttı (n=65)	36,661±9,597	18,984±6,920	11,0(,0-29,0)[#]	5,0(,0-18,0)[#]
	Artmadı(n=56)	34,035±9,914	16,196±5,693	12,5(,0-25,0)[#]	5,0(,0-11,0)[#]
	Test İstatistiği	1,478[t]	2,396[t]	-1,100[Z]	-0,977[Z]
	p	0,142	**0,018***	0,271	0,329

Covid 19 tanısı aldınız mı	Evet (n=55)	36,109±8,231	18,181±6,152	12,636±4,360	5,0(,0-18,0)[#]
	Hayır (n=66)	34,893±10,957	17,287±6,808	12,030±5,533	5,0(,0-17,0)[#]
	Test İstatistiği	0,678[t]	0,751[t]	0,659[t]	-0,670[z]
	p	0,499	0,454	0,511	0,503
Seçme şansınız olsa tekrar hemşire olmak ister misiniz?	Evet (n=30)[d]	28,000±10,204	13,333±6,115	9,5(,0-29,0)[#]	3,933±2,391
	Hayır (n=56)[e]	39,678±8,688	20,553±6,289	12,0(6,0-25,0)[#]	6,196±3,455
	Kararsızım (n=35)[f]	35,057±6,995	16,857±4,753	12,0(3,0-21,0[#]	5,542±3,559
	Test İstatistiği	17,840[F]	15,419[F]	5,088[χ2]	4,731[F]
	p	**0,000****	**0,000****	0,079	**0,001****
		d<f<e	**d<f<e**		**d<e**

*: *p<0,05*, **: *p<0,01*, t=Bağımsız örneklem t testi [Z]: MannWhitney U testi [#]=Ortanca (Min-Mak.) [F]= Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) χ^2=Kruskal Wallis H Testi

Tablo 4'te İAYDÖ ve alt boyutlarının bağımsız değişkenler ile değerlendirmesinde; cinsiyet değişkeni ile ailenin işe olumsuz etkisi dışındaki tüm alt boyutlar ve genel toplam arasında, eğitim değişkeni ile ise işin aileye olumsuz etkisi alt boyutları arasında istatiksel olarak anlamlı farklar elde edilmiştir (p<0,05).

Tablo 4. Bağımsız değişkenlere göre İAYDÖ ve alt boyut puanlarının karşılaştırılması

Bağımsız Değişkenler		**Toplam Puan**	**İAOE**	**AİOE**	**AİU**
Cinsiyet	Kadın (n=94)	3,311±0,509	2,623±0,882	4,0(1,33-5,0)[#]	3,734±0,704
	Erkek (n=27)	3,612±0,470	3,355±0,886	4,66(3,0-5,0)[#]	3,333±0,727
	Test İstatistiği	-2,755[t]	-3,797[t]	-1,533[Z]	2,587[t]
	p	**0,007****	**0,000****	0,125	**0,011***
Eğitim	Lise (n=10)[a]	3,627±0,570	3,480±0,939	4,33(2,0-5,0)[#]	3,400±0,604
	Lisans (n=99)[b]	3,360±0,522	2,709±0,929	4,33(1,335,0)[#]	3,700±0,736
	Lisansüstü (n=12)[c]	3,318±0,358	2,850±0,734	4,0(3,0-5,0) [#]	3,388±0,679
	Test İstatistiği	1,316[F]	3,262[F]	0,391[χ2]	1,620[F]
	p	0,272	**0,042***	0,823	0,202
			a>b		
Pandemi öncesine göre çalışma süresi	Arttı (n=65)	3,323±0,511	2,676±0,899	4,0(1,33-5,0)[#]	3,682±0,695
	Artmadı(n=56)	3,443±0,515	2,914±0,959	4,33(2,67-5,0)[#]	3,601±0,763
	Test İstatistiği	-1,284[t]	-1,404[t]	-0,685[Z]	0,609[t]
	p	0,202	0,163	0,493	0,544
Covid 19 tanısı	Evet (n=55)	3,371±0,524	2,829±0,889	4,33(2,67-5,0)[#]	3,545±0,700
	Hayır (n=66)	3,384±0,509	2,751±0,969	4,33(1,33-5,0)[#]	3,727±0,741

aldınız mı				
Test İstatistiği	-0,131[t]	0,455[t]	-0,214[Z]	-1,377[t]
p	0,896	0,650	0,831	0,171

	Yaş r_s	**Hemşire olarak çalışma yılı** r_s	**Yoğun bakımda çalışma yılı** r_s	**Haftalık çalışma saatinde artış** r_s
MTÖ ve Alt Boyutlar				
Genel Toplam	-,058	-,051	-,103	-,083
Duygusal Tükenme (DT)	-,091	-,027	-,079	,022
Kişisel Başarı (KB)	,029	-,064	-,102	**-,261***
Duyarsızlaşma (D)	-,086	-,081	-,065	,025
İAYDÖ ve Alt Boyutlar				
Genel Toplam	,092	,097	,131	,216
İşin Aileye Olumsuz Etkisi	-,004	-,041	,010	,149
Ailenin İşe Olumsuz Etkisi	**,187***	**,222***	**,274****	,232
Aile- İş Uyumu	,037	,104	,060	-,086

*: p<0,05, **: p<0,01, t=Bağımsız örneklem t testi [Z]: MannWhitney U testi [#]=Ortanca(Min-Mak.), [F]= Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) χ^2=Kruskal Wallis H Testi

Ölçeklerin ve alt boyutlarının sürekli değişkenler ile korelasyonuna ait veriler Tablo 5'te verilmektedir. Haftalık çalışma saatindeki artış değişkeni ile kişisel başarı alt boyut arasında negatif, ailenin işe olumsuz etkisi alt boyutu ile yaş, hemşire olarak ve yoğun bakımda çalışma süreleri arasında ise pozitif yönde istatiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 5. Sürekli değişkenler ile MTÖ ve İAYDÖ arasındaki korelasyonlar

r_s Spearmann Korelasyon Analizi, *: p<0,05, **: p<0,01

4.Tartışma

Covid 19 pandemi sürecinin insan yaşamındaki olumsuz etkileri birçok çalışma bulgusu ile gösterilmektedir (25,26). Bununla birlikte, sürecin tüm aşamalarında en riskli alan kabul edilen hastanelerde görev yapan sağlık çalışanlarının ve bakım verme görevini üstlenen hemşirelerin hangi yönleriyle olumsuz etkilenmiş oldukları hem bireysel sağlık durumları, hem toplum sağlığı hem de sürecin sağlıklı devam ettirilebilmesi açısından ayrıca önem taşımaktadır. Örneklem olarak sadece hemşirelerin alındığı ya da sağlık çalışanları grubunda verilerin toplanıp içinde hemşirelerin yer aldığı çalışmalar bulunmaktadır (26,27). Çalışmaların sunduğu verilere bakıldığında, bu çalışmaya benzer düzeyde tükenmişlik bildiren (25) ya da daha yüksek düzeyde tükenmişlik bulgusu sunan çalışmalara (27,28) rastlanmaktadır. Tükenmişlik düzeyinin çalışma verilerindeki farklılıklarının, çalışmaların farklı zamanlarda veri toplama sürecini gerçekleştirmiş olmaları, örneklemdeki bireylerin çalıştığı birimlerin koşulları ya da bireysel özelliklerindeki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bireysel özelliklerden cinsiyet değişkeninin, tükenmişlik düzeyinde etkili olduğunu bildirerek, bu çalışma bulgusunu destekleyen araştırmalar bulunmaktadır (28,29). Bazı çalışmalarda erkekler için bazı çalışmalarda da kadınlarda tükenmişliğin daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (28,29). Farklılığın, tükenmişlik üzerine etkili diğer faktörler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Tükenmişlik düzeyinde etkili bir diğer değişken ise eğitim düzeyidir. Bu çalışma bulgusunda yer alan eğitim düzeyi yükseldikçe duygusal tükenmişliğin anlamlı şekilde yükselmesinin, farkındalığın artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde, Gündüz Hoşgör, Çatak Tanyel, Cin ve Bozkurt

(2021)'un pandemi döneminde sağlık çalışanları ile yaptığı çalışma verileri de bu bulguyu desteklemektedir (25).

Tükenmişlik düzeyinde sadece bireysel özellikler değil çalışma koşullarının da etkisi önemlidir. Pandemi sürecinde hemşirelerin çalıştıkları ortamlarda karşılaştıkları riskler ve karşılaşılan zorluklar, bu çalışma bulgularında da görülmektedir. Elde edilen verilere göre, çalışma sürelerinde artış olduğunun bildirilmesi, hemşirenin kendisinin ya da ekip arkadaşının virüs ile temasının olması, çalışma koşullarının zorluğunun ifade edilmesi ve tekrar seçme şansı olsa hemşirelik mesleğini yapmak istemeyen hemşire sayısının yarıya yakın (%46,3) olması çalışma koşullarının tükenmişlik üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Akalın ve Modanlıoğlu (2021)'nun covid 19 sürecinde yoğun bakım çalışanları ile yaptıkları çalışmalarında, işinden memnun olmadığını ifade eden grubun genel tükenmişlik düzeyinin memnun olan gruba göre anlamlı şekilde yüksek olduğu vurgulanmaktadır (p=0,000) (27). Benzer şekilde, Murat, Köse ve Savaşer (2021)'in pandemi döneminde görev yapan hemşireler ile yaptıkları çalışmalarında da, hemşirelerin kendilerinin ya da ekip arkadaşlarının virüsle temas ettiği, çalışma koşullarının zorlukları ve hemşirelerin yorgunluk, endişe ve stres yaşadıklarına dair öznel ifadeleri ile vurgulanmaktadır (22). Yapılan çalışmalarda genel olarak ifade edilen bu çalışma ile benzer şekilde pandemi sürecinin hemşirelerin iş yaşamlarını zorlaştırdığı ve bu durumun da tükenmişliğin artması yönünde risk oluşturmasıdır (22,28).

Bireysel özellikler ve iş yaşamındaki zorlukların tükenmişlik riskini artırabileceğine dikkat çekilirken, bu zorlu süreci yaşayan hemşirelerin aile yaşamlarının da etkilenebileceği göz ardı edilmemelidir. İAYDÖ'de AİOE alt boyutunun yaş, hemşire olarak çalışma yılı, yoğun bakımda çalışma yılı değişkenleri ile pozitif anlamlı korelasyonu, bireysel özelliklerin ya da çalışma hayatına dair değişkenlerin iş ve aile yaşamı etkileşiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Pandemi döneminde hemşire grubunda iş aile yaşam dengesini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu durum çalışmanın özgün yönünü güçlendirmektedir.

İnsanların mutlu olabilmeleri ve sağlıklı kalabilmeleri, elbette yaşamın her alanında iyilik halinin sağlanması ile mümkündür. İş ve aile yaşamı da birbirini olumlu ya da olumsuz değişimler ile etkilemektedir. Pandemi sürecinde iş yaşamı ve çalışma koşulları oldukça değişen ve zorlaşan hemşireler için aslında mücadele, hem iş yaşamında profesyonel sorumluklarını yerine getirerek, hem de aile yaşamı ile dengeyi koruma çabasını sürdürerek iki yönlü devam etmektedir. Elbette, bu iki yönlü mücadelede fiziksel ve ruhsal tükenmişlikler kaçınılmazdır. Sağlık hizmetlerinin sağlıklı bir şekilde devamlılığı hemşirelerin bireysel sağlıklarının korunması, genel toplum sağlığı için pandeminin hemşireler üzerindeki olumsuz etkilerinin tanımlanıp gerekli adımların planlanmasının son derece önem taşıdığı düşünülmektedir.

4.1.Araştırmanın Sınırlılıkları: Bu çalışmanın verileri bir eğitim ve araştırma hastanesinin yoğun bakımlarında görev yapan hemşireler ile sınırlıdır.

5. Sonuç

Katılımcıların MTÖ genel puanı 35,44 (9,79) olarak bulunmuş olup, alt boyutlarında en yüksek puan 17,69 (6,50) olarak duygusal tükenme (DT) alt boyutunda saptanmıştır. MTÖ ve alt boyutlarının bazı değişkenlerle karşılaştırılmasında, DT alt boyutu ile cinsiyet, eğitim ve pandemi öncesine göre çalışma sürelerinde değişim değişkenleri arasında fark bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca, tekrar seçme olsa hemşirelik mesleğini tercih etme değişkeni ile de MTÖ genel toplam, DT alt boyutu, ve duyarsızlaşma (D) alt boyutu arasında anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır ($p<0,05$). İAYDÖ genel puanı ise, 3,37 (0,51) olup, alt boyutlarında en yüksek puan, 4,09 (0,81) olarak AİOE'de bulunmuştur. AİOE alt boyutunun ise, yaş, hemşire olarak çalışma yılı, yoğun bakımda çalışma süresi değişkenleri arsında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Kaynakça

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 395:565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8

2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 395:497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

3. World Health Organization (WHO) (2021). Q&As on COVID-19 and related health topics, https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub, E.T.: 05.01.2021.

4. Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Rehberi (2020). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, Ankara.

5. World Health Organization [WHO] (2020). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, https://covid19.who.int/ E.T: 02.09.2021.

6. T.C. Sağlık Bakanlığı, Genel Koronavirüs Tablosu (2020). https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus E.T: 02.09.2021

7. Kıraner, E., Terzi, B., Türkmen, E., Kebapçı, A., & Bozkurt, G. (2020). Türk Yoğun Bakım Hemşirelerinin COVID-19 Salgınındaki Deneyimleri. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 17(3):284-6. doi:10.5222/HEAD.2020.35556

8. Lucchini, A., Giani, M., Elli, S., Villa, S., Rona, R., Foti, G., (2020). Nursing activities score is increased in COVID-19 patients. Intensive Crit. Care Nurs. 59, 102876. https:// doi.org/10.1016/j.iccn.2020.102876

9. Negro, A., Mucci, M., Beccaria, P., Borghi, G., Capocasa, T., Cardinali, M., et al, (2020). Introducing the Video call to facilitate the communication between health care providers and families of patients in the intensive care unit during COVID-19 pandemia. Intensive Crit. Care Nurs. 60, 102893. https://doi.org/10.1016/j.iccn.2020.102893.

10. Kıraner, E., & Terzi, B. (2020). Covid-19 Pandemi Sürecinde Yoğun Bakım Hemşireliği. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 24(EK-1), 83-88.

11. Alreshidi, N. M. (2020). The implication of COVID-19 pandemic on nursing workforce. American Journal of Nursing, 8(5), 575-576. DOI:10.12691/ajnr-8-5-10

12. Rosa, W. E., Ferrell, B. R., & Wiencek, C. (2020). Increasing critical care nurse engagement of palliative care during the COVID-19 pandemic. Critical Care Nurse, 40(6), e28-e36. oi:https://doi.org/10.4037/ccn2020946

13. Alharbi, J., Jackson, D., & Usher, K. (2020). The potential for COVID19 to contribute to compassion fatigue in critical care nurses. Journal of Clinical Nursing, Advanced Online Publication. https://doi.org/10.1111/jocn.15314

14. Tu, Z. H., He, J. W., & Zhou, N. (2020). Sleep quality and mood symptoms in conscripted frontline nurse in Wuhan, China during COVID-19 outbreak: A cross-sectional study. Medicine, 99(26). doi:

10.1097/MD.0000000000020769

15. Liu et al. (2020) The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study. Lancet Glob Health. 8: e790–98. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30204-7

16. Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. (2020) Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. Critical Care. 24:200. Doi:10.1186/s13054-020-02926-

17. Que, J., Shi, L., Deng, J., Liu, J., Zhang, L., Wu, S., Gong, Y., Huang, W., Yuan, K., Yan, W., Sun, Y., Ran, M., Bao, Y. ve Lu, L. (2020). COVID-19 salgınının Covid-19 Pandemi Sürecinde Çalışan Yoğun Bakım Hemşireleri Ne Hissediyor? 19 sağlık çalışanları üzerindeki psikolojik etkisi: Çin'de kesitsel bir çalışma. Genel psikiyatri , 33 (3), e100259. https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100259

18. Kang, L., Ma, S., Chen, M., Yang, J., Wang, Y., Li, R., Yao, L., Bai, H., Cai, Z., Xiang Yang, B., Hu, S., Zhang, K., Wang, G., Ma, C., & Liu, Z. (2020). Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. Brain, behavior, and immunity, 87, 11–17. Doi:10.1016/j.bbi.2020.03.028

19. Lai, J., Ma, S., Wang, Y., Cai, Z., Hu, J., Wei, N., Wu, J., Du, H., Chen, T., Li, R., Tan, H., Kang, L., Yao, L., Huang, M., Wang, H., Wang, G., Liu, Z., & Hu, S. (2020). Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA network open, 3(3), e203976. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976

20. Hoffmann, R. L., Battaglia, A., Perpetua, Z., Wojtaszek, K., & Campbell, G. (2020). The Clinical Nurse Leader and COVID-19: Leadership and quality at the point of care. Journal of Professional Nursing. doi: 10.1016/j.profnurs.2020.06.008

21. Manzano García, G., & Ayala Calvo, J. C. (2020). The threat of COVID-19 and its influence on nursing staff burnout. Journal of Advanced Nursing. DOI: 10.1111/jan.14642

22. Murat, M., Köse, S., & Savaşer, S. (2020). Determination of stress, depression and burnout levels of front-line nurses during the COVID-19 pandemic. International Journal of Mental Health Nursing. Doi:10.1111/inm.12818

23. Ergin, C. (1992). Doktor ve Hemsirelerde Tükenmislik ve Maslach Tükenmislik Ölçeği'nin Uyarlanması. VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Kitabı, s.143–154. Ankara, 22–25 Eylül 1992.

24. Apaydın, Ç. (2011). Öğretim Üyelerinin İşe Bağımlılık Düzeyi ile İş-Yaşam Dengesi ve İş- Aile Yaşam Dengesi Arasındaki İlişki. (Yayımlanmamış Doktora Tezi), Ankara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara

25. Gündüz Hoşgör, D, Çatak Tanyel, T, Cin, S., & Bozkurt, S. (2021). Covid-19 pandemisi döneminde sağlık çalışanlarında tükenmişlik: İstanbul ili örneği. Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi, 8(2), 372-386.

26. Kamali, M., Sadati, A. K., Khademi, M. R., Ghahramani, S., Zarei, L., Ghaemi, S. Z., ... & Lankarani, K. B. (2020). Burnout among Nurses during Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Shiraz. Galen Medical Journal, 9, e1956.

27. Akalın, B., & Modanlıoğlu, A. (2021). Covid-19 Sürecinde Yoğun Bakımda Çalışan Sağlık Profesyonellerinin Duygu-Durum ve Tükenmişlik Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(2): 346-352. Doi:10.31067/acusaglik.850978

28. Jalili, M., Niroomand, M., Hadavand, F., Zeinali, K., & Fotouhi, A. (2021). Burnout among healthcare professionals during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. International Archives of Occupational and Environmental Health, 1-8. Doi:10.1007/s00420-021-01695-x

29. Aydin Sayilan A, Kulakaç N, Uzun S. Burnout levels and sleep quality of COVID-19 heroes. Perspect Psychiatr Care. 2020;1–6. Doi:10.1111/ppc.12678

Presentation ID / Sunum No= 24

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2728-7198, 0000-0002-6376-8979

Uydu Teknolojilerinin Vektörle Bulaşan Hastalık Epidemiyolojisinde Kullanımı

Dr. Cansu Yanık[1], Inst. Dr. Hakan Tüzün[1]

[1]Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara / Türkiye

Özet

Son 30 yıl içinde, coğrafi bilgi sistemlerinin ve dünya gözlemi için uyduların geliştirilmesi, vektör kaynaklı hastalıkların azaltılmasını veya yeniden ortaya çıkmasını etkileyen hava, iklim, çevresel ve antropojenik faktörlerin izlenmesinde önemli ilerleme kaydetmiştir. Coğrafi bilgi sistemleri (GIS) ve uzaktan algılamanın kombinasyonundan kaynaklanan analizler, sıtma, visseral leishmaniasis, dang humması, Rift Valley ateşi, schistosomiasis, Chagas hastalığı gibi vektör kaynaklı hastalıkları etkileyen iklimsel, çevresel ve biyolojik çeşitlilik faktörlerine ilişkin bilgileri geliştirmiştir. Uzaktan algılanan veriler kullanılarak geliştirilen bu bilgi ve ürünler, karar vericilerin vektörle bulaşan hastalıklara karşı mücadelede sınırlı kaynakları daha iyi tahsis etmelerine yardımcı olmaya devam etmektedir. Uzaktan algılama teknolojilerinden elde edilen bilgiler, bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojisini incelemek için kullanılmaktadır. Veriler, hastalık modellerini izlemek, hastalıkların yayılması için çevresel tetikleyicileri anlamak, risk alanlarını tahmin etmek ve hastalık kontrol planlaması gerektiren bölgeleri tanımlamak için kullanılır. Bu epidemiyoloji türü, bulaşıcı hastalıkların başlıca ölüm nedenleri arasında kaldığı gelişmekte olan ülkelerde özellikle önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Epidemioloji, Uydu Teknolojileri, Uzaktan Algılama, Vektörle Bulaşan Hastalıklar

Use of Satellite Technologies in Vector Borne Disease Epidemiology

Abstract

Over the past 30 years, the development of geographic information systems and satellites for earth observation has made significant progress in monitoring weather, climate, environmental and anthropogenic factors that influence the reduction or re-emergence of vector-borne diseases. Analysis resulting from the combination of geographic information systems (GIS) and remote sensing has improved knowledge of climatic, environmental and biodiversity factors that influence vector-borne diseases such as malaria, visceral leishmaniasis, dengue fever, Rift Valley fever, schistosomiasis, Chagas disease. Developed using remotely sensed data, this knowledge and products continue to help decision makers better allocate limited resources in the fight against vector-borne diseases. Information obtained from remote sensing technologies is used to study the

epidemiology of infectious diseases. The data are used to track disease patterns, understand environmental triggers for disease spread, predict risk areas, and identify regions that require disease control planning. This type of epidemiology is particularly important in developing countries where infectious diseases remain among the leading causes of death.

Keywords: Epidemiology, Satellite Technologies, Remote Sensing, Vector Borne Diseases

GİRİŞ ve KURAMSAL ÇERÇEVE

İnsanlığın var olduğu günden bugüne, mikroorganizmaların insanlar ve diğer hayvan türleri ile simbiyotik ilişkileri bulunmaktadır. Dünya üzerinde yaşayan eklembacaklıların ve böceklerin tüm canlıların yaklaşık %70'ini *[1]* oluşturduğu gerçeği göz önüne alındığında, insan türünün dünya üzerinde geniş yayılım alanlarına sahip olmaları, vektör aracılı enfeksiyonların taşınımı için predispozan bir faktördür. İnsan nüfusunun ve farklı taksonomik gruplarda yer alan böcek türlerinin habitat kesişimleri, popülasyon dinamikleri, vektör ekolojisi kapsamında değerlendirilmesi ve vektör aracılı enfeksiyonların kıtalar arası taşınımının ekolojik modellemesi, hem mühendislik bilimlerini hem de tıbbi bilimleri yakından ilgilendiren bir konudur.

Vektörle bulaşan hastalıkların uydu görüntüleriyle belirlenmesi ve erken müdahale imkanlarına olanak sağlaması adına yapılan çalışmalar özellikle uzaya erişim ve küp uydu teknolojilerindeki gelişmelerle literatürde ilgi çeken bir konu haline gelmiştir.

Son 30 yıl içinde, coğrafi bilgi sistemlerinin ve dünya gözlemi için uyduların geliştirilmesi ile vektör kaynaklı hastalıkların azaltılmasını veya yeniden ortaya çıkmasını etkileyen hava, iklim, çevresel ve antropojenik faktörlerin izlenmesinde önemli ilerleme kaydedilmiştir. Coğrafi bilgi sistemleri (GIS) ve uzaktan algılama odaklı analizler, sıtma, visseral leishmaniasis, dang humması, Rift Valley ateşi, schistosomiasis, Chagas hastalığı gibi vektör kaynaklı hastalıkların yayılımını etkileyen iklimsel, çevresel ve biyolojik faktörlerle olan ilişkisinin netleştirilmesine katkıda bulunmuştur.

Uydu tabanlı çevresel verileri hastalıkla ilişkilendirmeye yönelik ilk çalışma, Benin Cumhuriyeti'ndeki dracunculiazis eradikasyon çalışmaları üzerine yapılmıştır. Bu çalışmada uydu görüntüleri risk haritalarının çıkarılması ve vektör kaynaklı hastalıkların kontrol altına alınması amacıyla kullanılmıştır *[2]*.

Konu hakkında yapılan başlangıç çalışmaları büyük ölçüde bataklıklar ve sulak alanlar gibi sivrisinek üreme habitatlarının uzaktan algılama verileri kullanılarak arazi örtüsü özelliklerinin çıkarılması yöntemine odaklanmıştır *[3, 4]*.

Gelişen teknolojilerle birlikte farklı dalga boylarında çok bantlı uydu ölçümleri tekniklerinin yaygınlaşması ile çok sayıda bulaşıcı hastalık vektörüne yönelik çalışmalar hızlandırılmıştır. Çalışmalar genel olarak sivrisinek, kene, kara sinek, çeçe sineği, tatarcık, eklem bacaklılar gibi geniş alanlara hızlı bir şekilde vektör olarak bulaşıcı hastalık yayma potansiyeli olan canlıların yaşadıkları arazi örtülerinin ortak özelliklerini sinyal işleme teknikleri kullanarak belirlemeyi amaçlamıştır.

AMAÇ

Bu çalışmada uydu teknolojilerinin vektörle bulaşan hastalık epidemiyolojisinde kullanımına yönelik çalışmaların bir derlemesi oluşturularak, konu hakkında gelecekte yapılabilecek çalışmalara ışık tutulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Mayıs-Ağustos 2021 tarihleri arasında, PubMed ve Google Scholar'da son 30 yıl içinde yayınlanmış ve içerisinde "Satellite, Epidemiology, Vector Borne Diseases, Infectious Diseases" kelimeleri geçen makaleler aratılmıştır.

BULGULAR

Uydu görüntülerinin incelenmesi yolu ile vektörle bulaşan hastalıkların erken tespitine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda elde veriler aşağıda derlenmiştir.

Sivrisinek Kaynaklı Hastalıklar

Yapılan istatistiklere göre sivrisinekler yılda 750.000 insan ölümü ile mortaliteye en çok neden olan hayvan türüdür *[5]*. Sivrisineklerle yayılan hastalıklara yönelik çalışmalar özellikle Afrika kıtasına yoğunlaşmıştır. Batı Nil Virüsü, Japon Ensefaliti, Venezüella At Ensefaliti, Sıtma gibi kitleleri hızla etkileme potansiyeli bulunan hastalıkların yayılımına yönelik çalışmalar literatürde sıklıkla görülmektedir.

İklim değişkenliği, virüslerin çoğalmasını ve dolaşımını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Virüsle enfekte kuş topluluklarının gözlemi sivrisinek ile yayılan hastalıkların risk alanlarını tahmin etmede etkilidir. Ölü kuşların günlük raporlanması, kuşların aktif virüs sürveyansı, insanlarda ve atlarda enfeksiyon raporları, sivrisinek vektöründe virüs tespitinin yanında özellikle son yıllarda uydudan türetilen virüs yayılımına duyarlı iklim değişkenleri, risk tespit edilen alanlarda hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olacak veriler sunmaktadır *[6]*.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada çoklu orta çözünürlüklü görüntüleme spektroradyometresinden (MODIS) elde edilen arazi yüzey sıcaklığı (LST), normalize edilmiş bitki örtüsü indeksi (NDVI) ve gerçek evapotranspirasyon (ETa) verileri, ülkenin kuzey bölgelerindeki ovalarda yaşayan insanlara Batı Nil virüsü bulaşma riskini tahmin etmeye yönelik model geliştirme amaçlı kullanılmıştır *[7]*.

Japon ensefaliti (JE) üzerine yapılan bir çalışmada Kore'deki pirinç tarlalarının uydu görüntüleri incelendiğinde, pirinç tarlalarının uydu görüntülerindeki arazi örtüsündeki görünüm farklılıkları kullanılarak o bölgedeki sivrisinek yoğunluğunun belirlenebileceği gösterilmiştir *[8]*. Pirinç tarlalarına yönelik yapılan başka bir çalışmada ise NASA'nın LANDSAT Uydusunda bulunan Gelişmiş Tematik Eşleştirici'den (ETM) alınan veriler yardımıyla Hindistan'daki JE salgınlarının bulunduğu bölgeler birbirleriyle eşleştirilmiştir *[9]*.

Murray Valley Ensefalit Virüsü (MVEV), Kuzey Avustralya ve Papua Yeni Gine'de enzootiktir. Hastalığın bu bölgelerdeki tropik yağışlarla doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu bilgi ışığında yapılan çalışmalarda uydu görüntülerinin kullanılarak yağış analizi ile enfekte bölgelerin ilişkilendirilmesi amaçlanmıştır. Çoklu Uydu Yağış Analizine (TMPA) dayalı lojistik regresyon modelleri kullanılarak Tropikal Yağış Ölçüm Misyonu'nun (TRMM) uzaktan algılama (RS) verileri incelendiğinde tropikal yağmur yağışı ile MVEV salgını arasında doğrudan bir ilişki olduğu bildirilmiştir *[10]*.

104 pirinç tarlası üzerinde yeşil yaprak alan indeksini (LAI) belirlemek için Landsat verileri kullanılıp bu ölçümler, tarlaların kenarındaki Aedes freeborni'nin larva sayıları ve her bir tarlanın merkezinden tarlaya olan minimum mesafe ile karşılaştırıldığında, yüksek LAI yoğunluğuna sahip meralara yakın olan alanların çok sayıda sivrisinek ürettiği ve meralardan daha uzak olan düşük LAI'li alanların daha az sayıda sivrisinek ürettiği görülmüştür. Yüksek sivrisinek üreten alanları %90 doğrulukla belirlemek için diskriminant analizinde uydu verilerinden elde edilen spektral ölçümler ve meralara olan mesafe ölçümlerinin bir kombinasyonu kullanılmıştır *[11,12]*.

SPOT (Satellite Probatoire d'Observation de la Terre) uydusundan alınan multispektral veriler, Belize'de sivrisinek mevcudiyeti olasılığını haritalamak için kullanılmıştır. Bu çalışmada, evlerin su yollarından uzaklığı, su yollarının üzerindeki yükseklik ve evler ile su yolları arasındaki orman yoğunluğu ölçülmüştür. Daha sonra bölgedeki her alan; mesafe, yükseklik ve orman örtüsü parametrelerine dayalı olarak sivrisinek istilası olasılığı için yüksek, orta veya düşük olarak derecelendirilmiştir. Hem uzaklık hem de rakım olarak suya en yakın olan ve arada orman bulunmayan alanlar, insanların çevresinde sivrisinek bulunma olasılığının en yüksek olduğu alanlar olarak belirlenmiştir. Anopheles pseudopunctipennis'in tüm yüksek olasılıklı konumların %50'sinde mevcut olduğunu ve düşük olasılıklı konumlarda ise bulunmadığı bildirilmiştir *[13]*.

Anopheles darlingi larva habitatları, Belize'deki Sibun Nehri boyunca örnekleme yapılarak incelenmiş, elde edilen veriler SPOT ve IKONOS uydularından elde edilen arazi örtüsü görüntüler ile karşılaştırılmıştır [14]. Pozitif larva habitatları ile düşmüş gövdeler, dallar ve kök sistemleri gibi ağaçlardan gelen kalıntılar arasında diğer zemin özelliklerine kıyasla güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, pozitif larva habitatları ile ormanlar ve meyve bahçeleri gibi farklı arazi örtüsü türleri veya düşmüş ağaç döküntülerini bulmanın beklendiği nehir kıvrımları gibi bölgeler arasında böyle bir ilişki görülmemiştir. Sarkan dikenli bambu ağaçları, larva üremesi için yüzen detritus hasırlarının ana kaynaklarından biri olduğu bilinirken, uydu görüntüleri bu çalışmada sınıflandırma sırasında bambuları diğer bitki örtülerinden ayırt etmede yetersiz kalmıştır. Ancak görüntü işleme tekniklerindeki ilerlemeler ile vektör habitatlarını belirlemek için arazi kullanımı, arazi örtüsü ve hidrolojik özelliklerin haritalanması için yüksek uzamsal çözünürlüklü verilerin kullanımı popüler bir yaklaşım olmaya devam etmektedir [15].

Çok bantlı uydu ölçümlerinin yardımıyla yağış ve sıcaklık gibi meteorolojik değişkenler arasındaki korelasyonların anlaşılmasında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Rift Vadisi ateşi (RVF), Afrika'nın çeşitli yerlerinde insanları ve hayvanları etkileyen sivrisinek kaynaklı bir hastalıktır. Doğu Afrika'da yerel olarak "dambos" olarak bilinen sivrisinek üreme habitatları, yoğun yağış dönemlerinde sivrisinek popülasyonlarının artmasına ve RVF salgınlarına yol açar. NDVI'nın yağıştaki değişimlerle ilişkili olduğu bilindiğinden, NDVI'nın değişkenliğinin RVF insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Afrika'da sivrisinek dağılımı ve sıtma modellerinde uydulardan alınan NDVI ve soğuk bulut süresi (CCD) ölçümlerinin zamansal profillerinin kullanımına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Deniz yüzeyi sıcaklığı (SST) varyasyonları, El Niño Güney Salınımının, Pasifik ve Hint okyanuslarındaki eşzamanlı SST yükselmelerinin, Doğu Afrika'da artan yağış ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. SST verileri ve NDVI, öngörücü değişkenler olarak birlikte kullanıldığında, RVF insidansı 5 aya kadar önceden tahmin edilebilmektedir *[18,19]*.

Başka bir çalışmada NDVI, arazi yüzey sıcaklığı ve CCD'nin Fourier tabanlı ölçümleri kullanılmıştır *[20]*. Bu değişkenlerin Fourier işlenmesi, habitat mevsimselliği hakkında önemli bilgileri (Temel Bileşenler Analizi gibi diğer veri azaltma yöntemleriyle kaybolan bilgiler) korurken veri kümesinin boyutunu azaltarak büyük veri kümelerinin kullanılmasını kolaylaştırmıştır. Fourier ile işlenmiş görüntüler, hem Afrika'daki Anopheles gambiae kompleksindeki beş önemli türün dağılımını hem de entomolojik inokülasyon oranı tarafından yakalanan sıtma riskini tanımlamak için kullanılmıştır. EIR ve uydu verileri arasında gözlemlenen ilişkiler, kıta genelinde EIR'nin tahmine dayalı bir haritasını çıkarmak için kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Batı Nil virüsünün risk haritalarını *[21]* ve sarıhumma ve dang hummasının küresel dağılım haritalarını *[22]* oluşturmak için benzer teknikler kullanılmıştır. Hastalık varlığının maksimum olasılığını tahmin eden risk haritaları sarı humma için 0.742 ve dang humması için 0.700 ortalama kappa indeksine sahiptir.

Kene kaynaklı hastalıklar

Guadeloupe, French Windward Islands'ın Landsat Thematic Mapper (TM) görüntülerinden elde edilen bir arazi örtüsü haritası 103 sığır sürüsünde farklı sığır kene seviyelerine sahip hafifçe istila edilmiş kuru çayırlar, orta derecede istila edilmiş etekler, yoğun bir şekilde istila edilmiş kuru çalılıklar ve kayalık otlaklar olmak üzere dört otlatma bölgesini ayırt etmek için kullanılmıştır. Bireysel otlatma alanları içindeki piksel değerlerinin uzamsal değişkenliği kene yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir. Bitki örtüsünün değişken olduğu alanlarda homojen alanlara göre daha fazla kene gözlenmiştir *[23,24]*.

Kenelerden hastalık bulaşması ve mortalite, sıcaklık ve bitki örtüsü koşulları ile ilişkili mevsimsel korelasyon sergilemektedir *[25]*. Sıcaklık ve nem yumurtlama ve larva gelişimi için kritik faktörler olarak görülmektedir. Bu faktörler NDVI ile ilişkili olabileceğinden, Gelişmiş Çok Yüksek Çözünürlüklü Radyometreden (AVHRR) alınan çok zamanlı NDVI ölçümleri Burundi, Uganda ve Tanzanya'da larva evreleri arasındaki yaşam döngüsü boyunca ortalama ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir *[26]*.

Bir coğrafi bilgi sistemi (GIS) içinde 1989'dan 1990'a kadar Maryland, Baltimore County'deki Lyme hastalığı hastalarının konutlarında elde edilen çevresel değişkenleri kullanılarak yapılan bir çalışmada kene habitatına uygun bölgelerin, ormanlık alanlara yakın konut mülkleriyle örtüştüğünü göstermiştir *[27]*. Landsat verilerinden *[28]* belirlenen parlaklık, yeşillik ve ıslaklık, New York, Westchester County'nin iki topluluğunda 337 konut mülkünde Lyme hastalığı riskini belirlemek için yükseklik ve arazi örtüsü sınıfları ile kullanılmıştır *[29]*. Landsat görüntülerinden elde edilen arazi örtüsü verileri, kene varlığı ve çevresel değişkenler arasındaki önemli ilişkileri belirlemek için toprak, jeoloji, yükseklik ve iklim haritalarıyla birlikte kullanılmıştır. Pozitif ve negatif kene alanlarını ayırt eden önemli çevresel faktörleri belirlemek için diskriminant analizi kullanılmıştır. I. scapularis için habitat uygunluğu haritalarını oluşturmak için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Lojistik regresyon sonuçları (%83,9 sınıflandırma doğruluğu) diskriminant analizi (%85,7 sınıflandırma doğruluğu) ile uyumlu olup her iki teknik de kene varlığı için toprak düzeni ve arazi örtüsünün baskın faktörler olduğunu göstermiştir.

1982 ve 2000 yılları arasında AVHRR'den alınan NDVI ve yüzey sıcaklığı ölçümleri kullanılarak yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde kene habitatlarının arttığı gözlenmiştir *[30]*. Orman yoğunluklarındaki düşüş, biyolojik çeşitlilikteki azalma, beyaz ayaklı fare popülasyonunda artışa neden olabilmektedir. Beyaz ayaklı fareyle beslenen kenelerin B. burgdorferi ile enfekte olma olasılığı diğer herhangi bir konakçıdan daha yüksektir ve kene habitatı ile orman yoğunluğu arasındaki korelasyon bu şekilde açıklanmaktadır. *[31]*.

Başka bir çalışmada uydulardan elde edilen veriler, altı farklı kene kaynaklı flavivirüsün eko-iklim bölgelerini ayırt etmek için kullanılmıştır. Yalnızca vektörün uygun doğal yaşam döngülerini mümkün kılan belirli ortamlar virüs bulaşma döngülerini destekleyebildiğinden, bu çalışma iklimin flavivirüslerin evrimini yönlendirmede rol oynamış olabileceğini düşündürmektedir *[32]*.

Kırım-Kongo kanamalı ateşi odaklı başka bir çalışmada bitki örtüsü, tarımsal iklim durumu ve bölgedeki kene prevalansının uydu tabanlı sürveyansı hastalık salgını ile ilişkilendirilebilmiştir. Türkiye'de, kene vektörü için habitat uygunluğunu haritalamak için Landsat uydu izleme sistemi kullanan bir tahmin modeli geliştirilmiştir *[33]*.

Kemirgen kaynaklı hastalıklar

Hıyarcıklı Veba: Uydu tabanlı bir çalışmada yağış ve yeşillik arasındaki ilişki görüntüler üzerinden kurulmuş ve yağış ile bir veya iki ay gecikmeli daha yüksek normalleştirilmiş bitki örtüsü indeksi (NDVI) arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Veba ve iklim değişkenleri vakalarında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir *[34]*.

Hanta Virüsü Enfeksiyonu: Fare popülasyonunu artıran bitki örtüsündeki dalgalanmalar uydu görüntüleri üzerinden izlenerek nadir ancak ölümcül Hantavirüs salgınlarını aylar öncesinden tahmin etmek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Çok sayıda uydu görüntüsü, dünya yüzeyini kaplayan yeşil bitki örtüsü miktarındaki değişiklikleri anlamak ve Hanta virüsünün taşıyıcısı olan fareleri izlemek için kullanılmıştır. Bitki örtüsündeki artışın, fare popülasyonundaki artışa neden olduğu uydu görüntüleri üzerinden gözlenmiştir. Fare ve insan temas oranının artmasıyla fareler için daha fazla yiyecek imkanı oluştuğu ve bunun da insanlarda daha fazla Hanta virüsü salgınlarına yol açtığı belirtilmiştir *[35]*. 2011'de yapılan bir çalışma, uydu görüntülerini toplam yakalanan fare sayısı, hastalık salgınları olan enfekte farelerin oranı ile karşılaştırmış ve her ikisinin de yeşillik artışından sonra arttığını göstermiştir *[36]*.

Kara sineklerin neden olduğu hastalıklar

Afrika Onchocerciasis Kontrol Programı, yüksek risk altındaki toplulukların hızlı ve ucuz bir şekilde tanımlanmasını ve öncelikli tedavi için haritalandırılmasını sağlamak için Onchocerciasis'in Hızlı Epidemiyolojik Haritalaması (REMO) adlı bir program geliştirmiştir. Bununla birlikte, onkocerciasis tedavisinde kullanılan ilaç olan ivermektin, aynı zamanda Loa loa ile enfekte olan hastalara uygulandığında, ölümcül komplikasyonlar bildirilmiştir [37]. Bu nedenle, ivermektin dağıtılmadan önce DSÖ, komplikasyonları önlemek için ilaç uygulama protokollerini geliştirmek amacıyla L. loa enfeksiyonu olan alanları haritalamak istemiştir. İnsanlarda Calabar şişmelerine neden olan kutanöz filaryal parazit L. loa'yı taşıyan Chrysops cinsi sinekler (Tabanidae familyası), orman ve orman kenar habitatlarına yakın yaşamakta olup larva evreleri, sulak, organik olarak zengin ve çamurlu alçak seviyeli alanlarla sınırlı olmaktadır[38]. AVHRR'den türetilen orman örtüsü ve arazi örtüsü sınıfları ile toprak ve topografya verileri kullanılarak, altı Afrika ülkesinde L. loa prevalansı tahmin edilmiş ve sonuçlar REMO projesi tarafından tanımlanan öncelikli alanlarla karşılaştırılmıştır [38]. Kara sinek kaynaklı enfeksiyonların yaygınlık oranlarındaki varyasyonun yaklaşık %50'si uydular tarafından tespit edilebilen çevresel faktörlerle belirlenebilmiştir.

Çeçe sineklerinin neden olduğu hastalıklar

Klimatoloji kayıtlarından elde edilen hava sıcaklığı ve buhar basıncı verileri, Afrika üzerinde çeçe sineklerinin doğum ve ölüm oranlarını ve yoğunluğunu modellemek için başarıyla kullanılmıştır [39]. Bu çevresel değişkenler meteorolojik uydulardan gözlemlenen NDVI, kara yüzey sıcaklığı ve soğuk bulut tepe sıcaklık süresi (CCD) ile ilişkili olabileceğinden, çok zamanlı uydu verileri kullanılarak Afrika'da çeçe dağılımını modellemek için teknikler geliştirilmiştir [40,41*]. Bu analizlerde kullanılan teknikler, değişkenlerin mevsimselliğini yakalarken boyutluluğu azaltmak için zaman serisi verilerinin Fourier analizini ve tür dağılımını tahmin etmek için doğrusal ve doğrusal olmayan diskriminant analizi kullanarak görüntüleri sınıflandırmayı içermektedir. Bu yöntemler, %80'den fazla doğrulukla çeçe sineği dağılımını tahmin edebilmiştir. Çeçe dağılımının modellenmesinde kullanılan farklı değişkenler arasında NDVI en önemli değişken olarak kabul edilmiş, bunu CCD, yüzey sıcaklığı ve yükseklik izlemiştir. Bu çalışmalardan elde edilen habitatların ve türlerin dağılımlarının analizi, farklı çeçe sineği türlerinin yerel iklim koşullarına adapte olduğunu göstermiştir. Bazı durumlarda, sineklerin varlığının veya yokluğunun 1 °C veya daha az sıcaklık farklılıklarına bağlı olduğu ve çeçe sineği dağılımını belirlemede çevresel değişkenlerin önemi ve sayısının bölgeden bölgeye farklılık gösterdiği gösterilmiştir. Uydu verilerinden çeçe habitatı modellemede kullanılan farklı yöntemlerin bir incelemesini içeren karşılaştırmalı araştırma sonuçları bulunmaktadır [41].*

Tatarcık kaynaklı hastalıklar

Orta Doğu'da NDVI ve meteorolojik veriler kullanılarak Phlebotomus papatasi'nin dağılımı modellenmiştir [42]. Bu çalışmada*, tatarcıkların varlığını ve yerlerini belirlemek için Orta Doğu'da yayınlanmış Leishmaniasis raporları kullanılmıştır. Meteorolojik veriler, Suudi Arabistan, Kuveyt, İran ve Irak dahil olmak üzere dokuz ülkedeki 114 meteoroloji istasyonundan toplanmıştır ancak Leishmaniasis'in görüldüğü yerlerin tamamı için meteorolojik veriler mevcut olmadığından hava durumu verilerinin olmadığı alanlar için hastalık olasılığını belirleyecek bir teknik geliştirilmesi amaçlanmıştır. Diskriminant analizi kullanılarak, hava verisi olan 114 lokasyonun tamamı için vektörün bulunma olasılığı belirlenmiştir. Tatarcık sineği varlığı için pozitif olduğu belirlenen alanlar, AVHRR'den alınan NDVI ölçümleri 1982'den itibaren 12 yıllık bir süre için analiz edilmiş ve bu analiz tatarcıkların bulunabileceği alanları gösteren bir harita oluşturmak için kullanılmıştır. Bu harita, meteorolojik verileri olmayan alanlar da dahil olmak üzere tatarcıkların bulunduğu tüm alanları doğru bir şekilde tanımlayabilmiştir.*

IRS LISS3'ten (Indian Remote Sensing Satellite Lineer Imaging Self-Scanning System 3) türetilen farklı arazi kullanımı arazi örtüsü türleri ile tatarcık (P. argentipes) yoğunluklarının karşılaştırılması, endemik bölgelerin daha yüksek oranda su kütlesine sahip olduğunu göstermiştir *[43]*. Endemik alanlarda, endemik olmayan alanlara kıyasla daha yüksek oranda bataklık mevcut olup, iki alan arasında bitki örtüsü ve toprak türleri açısından önemli farklılıklar gözlenmiştir. Yumuşak bitki örtüsü endemik bölgelerde daha belirginken, endemik olmayan bölgelerde ağırlıklı olarak dikenli ve sert gövdeli bitkiler olduğu görülmüştür. Endemik bölgelerde, vektör yoğunluğu, endemik olmayan alanlara kıyasla yaz aylarında (Mart-Haziran) ve yağışlı mevsimlerde (Temmuz-Ekim) daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma, sağlık yetkililerinin belirli bölgelere yaptıkları ziyaretlere öncelik vermeleri açısından faydalı olmuştur.

Yarasa kaynaklı hastalıklar

Kuduz: 2002-2012 yılları arasında Şili'de yarasa (Tadarida brasiliensis) kaynaklı kuduz, kuduz oluşumu ve çevresel faktörlerin ilişkisini bulmak için ekolojik niş modeli (ENM) kullanılan bir çalışma yapılmıştır. Yarasadaki kuduz virüsü varyantı AgV4, Orta Çözünürlüklü Görüntüleme Spektroradiometre uydusundan elde edilen Normalleştirilmiş Fark Bitki Örtüsü İndeksi ile ilişkili bulunmuştur. Yarasalarda kuduz için oluşturulan senaryo ve insan kuduzunun güvenilir bir şekilde öngörülmesi, ENM'nin kuduz ve diğer zoonotik patojenler için yararlılığını ortaya çıkarmıştır *[44]*. Uydu gözetimi, kuduza karşı yem aşıları, İtalya'da uydu navigasyonlu otomatik yem düşürme sistemi kullanılarak çok sayıda vahşi tilkinin (Vulpes vulpes) bulunduğu bir bölgede havadan dağıtılması ile aşı ürünlerinin hedef vahşi hayvanlara dağıtılmasına da yardımcı olmuştur *[45]*.

Yabani kuş kaynaklı hastalıklar

Kuş Gribi: Göçmen kuşların uydu ile gözetimi, patojenik kuş gribinin bulaşma döngüsünü anlama amacıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla Hong Kong, Bangladeş ve Türkiye'deki su kütlelerinde gözlemlenen sekiz ördek türünün uydu kaynaklı hareketi analiz edilmiştir *[46]*. Özellikle Güneydoğu Asya'da göçmen kuşların ve kuş gribinin uydu tabanlı gözetimi birçok araştırmanın konusu olmuştur *[47, 48]*. 2008-2011 yılları arasında Tayland'da kış mevsiminde kahverengi başlı martıların (Larus brunnicephalus) yüksek patojenik kuş gribi H5N1 virüsünün yayılmasındaki rollerini araştırmak için uydu telemetri tabanlı gözetim kullanılmıştır. Sürveyans çalışma süresi boyunca H5N1 virüsü ile enfekte olmuş herhangi bir kuş gözlenmemiş ve test süresi boyunca kahverengi başlı martılarda hiçbir H5N1 salgın rapor edilmemiştir *[49]*.

SONUÇ

Uydu ölçümleri ve diğer uzaktan algılama teknikleri, vektörün kendisini doğrudan tanımlayamaz, bu nedenle uydudan türetilen çevresel değişkenler yani vektörün üremesi için elverişli olan sıcaklık, nem, yağış, arazi örtüsü tipi, bitki örtüsünün sağlığı vektörün içinde büyüdüğü habitatı belirlemek ve karakterize etmek için kullanılır ve bunlar vektör kaynaklı hastalıkların salgınının tahmin edilmesine yardımcı olur. Ayrıca uydu teknolojileri komşu ülkelerdeki hastalık salgınlarında uluslararası geçiş yollarını saptayıp önlem alma konusunda da yararlanılabilir *[50]*.

Devlet ve özel şirketler arasındaki ortaklıklarla birlikte, acil yardıma ihtiyaç duyan bölgelere zamanında müdahale ve desteği kolaylaştırmak için halk sağlığı karar destek sistemlerini bilgilendirmek mümkün hale gelebilir. Bazı ülkeler COVID-19 ile mücadeleye yardımcı olmak için uzay teknolojisi şirketlerinin uzmanlıklarını kullanmaktadırlar *[51]*.

Bu alanda yapılacak ileri çalışmaların, bölgelere göre klinik prezentasyonlara varan hastalıkların önlenmesine ve vektör aracılı enfeksiyon etkeni böceklerin biyocoğrafya açısından değerlendirilmesine katkıda bulunacağı düşünülebilir.

KAYNAKÇA

1. Royal Entomology Society, Entomology, Erişim linki:https://www.royensoc.co.uk/facts-and-figures, Erişim tarihi: 30.08.2021

2. Singh, R., Ranjan, K., & Verma, H. (2015). Satellite Imaging and Surveillance of Infectious Diseases. Journal of Tropical Diseases & Public Health, 2015, 1-6

3. Barnes CM, Cibula CG. Some implications of remote sensing technology in insect control programs including mosquitoes. Mosquito News. 1979;39:271–282

4. Rejmankova E, Roberts DR, Pawley A, Manguin S, Polanco J. Predictions of adult Anopheles albimanus densities in villages based on distances to remotely-sensed larval habitats. Am J Trop Med Hyg. 1995;53:482–488

5. Statista, Deadliest creatures worldwide by annual number of human deaths as of 2018, Erişim linki: https://www.statista.com/statistics/448169/deadliest-creatures-in-the-world-by-number-of-human-deaths, Erişim tarihi: 29.08.2021

6. Brown H, Wasser MD, Andreadis T, Fish D (2008) Remotely sensed vegetation indices identify mosquito clusters of west Nile virus vectors in an urban landscape in the Northeastern United states. Vector Borne Zoonotic Dis 8: 197- 206

7. Chuang TW, Wimberly MC (2012) Remote sensing of climatic anomalies and West Nile virus incidence in the northern Great Plains of the United States. PLoS One 7: e46882

8. Richards EE Masuoka P, Brett-Major D, Smith M, Klein TA, et al. (2010) The relationship between mosquito abundance and rice field density in the Republic of Korea. Int J Health Geogr 9: 32

9. Verma S, Gupta RD (2013) Utilising satellite data for identifying the risk of Japanese Encephalitis. Geospatial World

10. Schuster G, Ebert EE, Stevenson MA, Corner RJ, Johansen CA (2011) Application of satellite precipitation data to analyse and model arbovirus activity in the tropics. Int J Health Geogr 10: 8

11. Wood BL, Beck LR, Washino RK, Palchick SM, Sebesta D. Spectral and spatial characterization of rice field mosquito habitat. Int J Remote Sens. 1991;12:621–626

12. Wood B, Washino R, Beck L, Hibbard K, Pitcairn M, et al. Distinguishing high and low Anopheline-producing rice fields using remote sensing and GIS technologies. Prev Vet Med. 1991;11:277–288

13. Roberts DR, Paris JF, Manguin S, Harbach RE, Woodruff R, et al. Predictions of malaria vector distribution in Belize based on multispectral satellite data. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;57:304–308.

14. Achee NL, Grieco JP, Masuoka P, Andre RG, Roberts DR, et al. Use of remote sensing and geographic information systems to predict locations of Anopheles darlingi-positive breeding sites within the Sibun River in Belize Central America. J Med Entomol. 2006;43:382–392

15. Mushinzimana E, Munga S, Minakawa N, Li L, Feng CC, et al. Landscape determinants and remote sensing of anopheline mosquito larval habitats in the western Kenya highlands. *Malaria J.* 2006;16:5–13.

16. Linthicum KJ, Bailey CL, Tucker CJ, Angleberger DR, Cannon T, et al. Towards real-time prediction of Rift-Valley fever epidemics in Africa. *Prev Vet Med.* 1991;11:325–334

17. Thomson MC, Connor SJ, Milligan PJM, Flasse SP. The ecology of malaria seen by earth-observation satellites. *Ann Trop Med Parasitol.* 1996;90:243–264

18. Linthicum KJ, Anyamba A, Tucker CJ, Kelley PW, Myers MF, et al. Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science.* 1999;285:397–4000

19. Anyamba A, Linthicum KJ, Tucker CJ. Climate-disease connections: Rift Valley Fever in Kenya. *Cad Saude Publica.* 2001;17:133–140

20. Rogers DL, Randolph SE, Snow RW, Hay SI, Satellite imagery in the study and forecast of malaria. *Nature.* 2002;415:710–715.

21. Rogers DJ, Myers MF, Tucker CJ, Smith PF, White DJ, et al. Predicting the distribution of West Nile fever in North America using satellite sensor data. *Photogramm Eng Rem S.* 2002;68:112–114

22. Rogers DJ, Wilson AJ, Hay SI, Graham AJ. The global distribution of yellow fever and dengue. *Adv Parasitol.* 2006;62:181–220

23. Hugh-Jones M. Landsat-TM identification of the habitats of the cattle tick Amblyomma variegatum in Guadeloupe French Windward Islands. *Prev Vet Med.* 1991;11:355–356.

24. Hugh-Jones M. The remote sensing of tick habitats. *J Agr Entomol.* 1991;8:309–315

25. Randolph SE. Ticks and tick-borne disease systems in space and from space. *Adv Parasitol.* 2000;47:217–240

26. Randolph SE. Population dynamics and density-dependent seasonal mortality indices of the tick Rhipicephalus appendiculatus in eastern and southern Africa. *Med Vet Entomol.* 1994;8:351–368

27. Glass GE, Schwartz BS, Morgan JM, III, Johnson DT, Noy PM, et al. Environmental risk factors for Lyme disease identified with geographic information systems. *Am J Public Health.* 1995;85:944–948

28. Kauth RJ, Thomas GS. *Proceedings of the International Symposium on Machine Processing of Remotely Sensed Data.* Purdue University; West Lafayette, Indiana, United States: 1976. The tasseled cap–a graphic description of spectral-temporal development of agricultural crops as seen by Landsat. June 29–July 1 1976

29. Dister SW, Fish D, Bros SM, Frank DH, Wood BL. Landscape characterization of peridomestic risk for lyme disease using satellite imagery. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:687–692

30. Estrada-Pena A. Increasing habitat suitability in the United States for the tick that transmits Lyme disease: a remote sensing approach. *Environ Health Perspect.* 2002;110:635–640

31. Allan BF, Keesing F, Ostfeld RS. Effect of forest fragmentation on Lyme disease risk. *Conserv Biol.* 2003;17:267–272.

32. Randolph SE, Rogers DJ. Tick-borne disease systems: mapping geographic and phylogenetic space. *Adv Parasitol.* 2006;62:263–291

33. Estrada-Peña A, Sánchez N, Estrada-Sánchez A (2012) An assessment of the distribution and spread of the tick Hyalomma marginatum in the western Palearctic under different climate scenarios. Vector Borne Zoonotic Dis 12: 758-768

34. Debien A, Neerinckx S, Kimaro D, Gulinck H (2010) Influence of satellite- derived rainfall patterns on plague occurrence in northeast Tanzania. Int J Health Geogr 9: 60

35. Glass GE, Shields TM, Parmenter RR, Goade D, Mills JN, et al. (2006) Predicted hantavirus risk in 2006 for the southwestern U.S. Occasional Papers of the Museum of Texas Tech University 255:1-16

36. Cao L, Cova TJ, Dennison PE, Dearing MD (2011) Using MODIS satellite imagery to predict Hanta virus risk. Global ecology Biogeography 20: 620-629

37. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *Lancet.* 1997;350:18–22

38. Thomson MC, Obsomer V, Dunne M, Connor SJ, Molyneux DH. Satellite mapping of Loa loa prevalence in relation to ivermectin use in west and central Africa. *Lancet.* 2000;356:1077–1078

39. Rogers D. Tsetse population dynamics and distribution: a new analytical approach. *J Anim Ecol.* 1979;48:825–849

40. Green RM, Hay SI. The potential of Pathfinder AVHRR data for providing surrogate climatic variables across Africa and Europe for epidemiological applications. *Remote Sens Environ.* 2002;79:166–175

41. Rogers DJ. Satellites space time and the African trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 2000;47:129–171

42. Cross ER, Newcomb WW, Tucker CJ. Use of weather data and remote sensing to predict the seasonal distribution of Phlebotomus papatasi in southwestern Asia. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;54:530–536.

43. Sudhakar S, Srinivas T, Palit A, Kar SK, Battacharya SK. Mapping of risk prone areas of kala-azar (visceral leishmaniasis) in parts of Bihar State India: an RS and GIS approach. *J Vector Borne Dis.* 2006;43:115–122

44. Escobar LE, Peterson AT, Papes M, Favi M, Yung V, et al. (2015) Ecological approaches in veterinary epidemiology: mapping the risk of bat-borne rabies using vegetation indices and night-time light satellite imagery. Vet Res 46: 92

45. Mulatti P, Ferrè N, Patregnani T, Bonfanti L, Marangon S (2011) Geographical information systems in the management of the 2009-2010 emergency oral anti- rabies vaccination of foxes in north-eastern Italy. Geospat Health 5: 217-226

46. Bridge ES, Kelly JF, Xiao X, Takekawa JY, Hill NJ, et al. (2014) Bird Migration and Avian Influenza: A Comparison of Hydrogen Stable Isotopes and Satellite Tracking Methods. Ecol Indic 45: 266-273

47. Gilbert M, Xiao X, Pfeiffer DU, Epprecht M, Boles S, et al. (2008) Mapping H5N1 highly pathogenic avian influenza risk in Southeast Asia. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 4769-4774

48. Martin V, Pfeiffer DU, Zhou X, Xiao X, Prosser DJ, et al. (2011) Spatial distribution and risk factors of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 in China. PLoS Pathog 7: e1001308

49. Ratanakorn P, Wiratsudakul A, Wiriyarat W, Eiamampai K, Farmer AH, et al. (2012) Satellite tracking on the flyways of brown-headed gulls and their potential role in the spread of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. PLoS One 7: e49939

50. Loiseau C, Harrigan RJ, Cornel AJ, Guers SL, Dodge M, Marzec T, et al. (2012) First Evidence and Predictions of Plasmodium Transmission in Alaskan Bird Populations. PLoS ONE 7(9): e44729. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044729.

51. Government of Ireland, Irish projects using space technology now deployed to respond to COVID-19, Erişim linki: https://www.gov.ie/en/press-release/9f255-irish-projects-using-space-technology-now-deployed-to-respond-to-covid-19, Erişim tarihi: 30.08.2021

Presentation ID / Sunum No= 107

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9637-6525

COVID-19 Enfeksiyonunda Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Biyokimyasal Belirteçlerin Uyumu

Dr. Ali Volkan Özdemir[1], Dr. Hakan Yılmaz[2]

[1] Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuarı
[2] Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş: Aralık 2019'da, Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıkan koronavirüs'ün (2019-nCoV) neden olduğu hastalık "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" olarak adlandırıldı. COVID-19, damarların iç duvarını kaplayan endotel hücrelerini harab eden bir inflamasyona neden olur. İntravasküler inflamasyon çeşitli biyokimyasal inflamasyon belirteçlerinin hasta kanındaki düzeylerini etkileyebilir. Bu çalışmada, hastaneye başvuru günü yapılan biyokimyasal testlerin Bilgisayarlı Tomografi (BT) değerlendirmesi ile uyumunun ve hastanede kalış süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Materyal-Metod: Temmuz 2020'de, Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi Covid polikliniklerine başvuran, semptomatik ve toraks BT bulguları mevcut olduğu için yatış kararı verilen hastalardan Real Time-PCR testi ile Covid-19 pozitif olanlara ait; yatış günü analiz edilen CRP, LDH, GGT, WBC, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) analiz sonuçları ve yatış süreleri kaydedildi. Toraks BT'lerinin skorlaması, Pan ve ark. tarafından yayımlanan kriterlere göre hesaplandı. Hastalar Toraks BT skorlarına göre gruplara ayrıldı; giriş günü analiz edilen biyokimyasal testlerin ve hastanede yatış sürelerinin, bu gruplara göre farkları incelendi. Verilerin istatiksel analizi SPSS 21.0 (IBM, USA) programında gerçekleştirildi. Bulgular: BT skorlarına göre hastalar üç gruba ayrılmış (0-4, 5-10, ≥11); test sonuçları bu gruplar arasında Kruskall-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Grupların median değerleri LDH(IU/L) için 223.9, 257.4, 303.4 (p:0.000); GGT(IU/L) için 20.0, 29.0, 32.0 ($p<0.05$); WBC($10^3/\mu L$) için 5.3, 5.2, 6.4 ($p<0.05$); CRP(mg/L) için 3.0, 13.7, 53.3 ($p<0.05$); NLR için 2.2, 2.0, 3.4 ($p<0.05$) olarak hesaplandı. Grupların yatış gün süresi median değerleri sırasıyla 6.0, 7.0, 8.0'dir ($p<0.05$). İkili grup karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Buna göre BT skoru ≥11 olan grupta bütün test parametrelerinin diğer gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Sonuç: COVİD-19 enfeksiyonunda toraks BT önemli bir tanısal araçtır. BT skorunun yüksek olduğu grupta ölçülen bütün biyokimyasal testlerin de anlamlı olarak yüksek olduğu, yatış gün süresinin de arttığı görülmektedir. Hastalığın prognozunun değerlendirilmesi için CRP, WBC, NLR, LDH ve GGT testleri toraks BT'ye yardımcı olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Toraks Tomografi, D-Dimer

Giriş

Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde insanları enfekte edebilen yeni bir koronavirüsün neden olduğu "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" tespit edildi ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hastalığın pandemiye dönüştüğünü duyurdu. Hastalığa "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" adı verildi (1).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu çoğu hastada asemptomatik veya hafif üst solunum yolu hastalığı tablosu ile seyrederken, bazı hastalarda ciddi solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme neden olabilir. Bu geniş spektrum, tanı ve prognozun doğru ve hızlı bir şekilde belirlenmesini gerektirir. Laboratuvar belirteçleri ve radyografik bulgular bu konuda klinisyenin en güçlü yardımcılarıdır. COVID-19 ajanı SARS-CoV-2'yi teşhis etmek için altın standart, bir boğaz sürüntü örneğinde analiz edilen gerçek zamanlı bir polimeraz zincir reaksiyonu (RT PCR) testidir. Ancak nazofaringeal sürüntü (RT-PCR) testleri özellikle hastalığın erken evrelerinde veya viral yükün düşük olduğu dönemlerde negatif olabileceğinden klinik bulgusu olan hastalarda COVID-19 tanısında toraksik bilgisayarlı tomografi (BT) sıklıkla kullanılmaktadır. Toraks BT'sinde en belirgin bulgular buzlu cam görüntüleri ve segmental konsolidasyondur. Hastalığın şiddeti, infiltrasyonun yoğunluğuna göre sınıflandırılabilir (2).

SARS-CoV-2, tüm endotel hücrelerinde bulunan ACE-2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim-2) reseptörlerine bağlanır. ACE2 çoğunlukla akciğerde bulunur. Covid 19 enfeksiyonunda damarların iç duvarını kaplayan endotel hücreleri yok edilir. Sonuçta oluşan intravasküler inflamasyon bir çok biyokimyasal belirtecin hastanın serumunda yüksek değerlerde tespit edilmesine neden olur (3).

Covid-19 enfeksiyonunun Pandemi halini almasıyla, tanı konulan hastalarda yatış kararının verilmesine ve prognozun tahmin edilerek tedavinin düzenlenmesine yardım edebilecek test parametreleri araştırılmaya başlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda Covid-19 hastalarındaki bazı laboratuar parametrelerinin referans aralık dışında olması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (4-6).

Bu çalışmada, RT-PCR ile COVİD-19 pozitifliği olan ve servislere yatış yapılan hastalar Toraks BT skorlarına göre gruplara ayrılmış; giriş günü yapılan Serum C Reaktif Protein (CRP), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Tam kan lökosit sayımı (WBC), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) testlerinin ve hastanede yatış sürelerinin, bu gruplara göre farkları incelenmiştir.

Materyal ve metod

Temmuz 2020 ayında, Uşak Eğitim Araştırma Hastanesi Covid polikliniklerine başvuran, semptomatik ve toraks BT bulguları mevcut olduğu için yatış kararı verilen hastalardan RT-PCR ile Covid-19 pozitif olanlara ait veriler HIS'ten alındı. 18 yaşın altındaki hastalar, belirlenen testleri etkileyebilecek kronik hastalığı olanlar (hematolojik hastalıklar, malignite, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, KOAH ve benzeri) çalışma dışı bırakıldı. Uygun bulunan hastalara ait demografik veriler, yatış süreleri ve yatış günü yapılan CRP, LDH, GGT, WBC, NEU, LYMP test sonuçları kaydedildi. Karşılaştırma testleri için Nötrofil ve Lenfosit sayılarının oranı (NLR) değerlendirmeye alındı.

Tüm Torasik BT taramaları bilgisayarlı tomografi (BT) cihazı (TOSHIBA Aquilion 16 BT Tarayıcı, Kyoto, Japonya) ile düşük doz BT protokolü kullanılarak yapıldı. Hastalar derin inspirasyon sırasında sırtüstü pozisyonda tarandı. Edinme parametreleri şu şekilde standardize edilmiştir: tüp voltajı, 140 kV; tüp akımı, 40 mA; adım, 1.4; görüş alanı (FOV), 455 mm; dilim kalınlığı, 16×5 mm. Toraks BT'lerinin radyolojik değerlendirilmesi ve Corads sınıflamasına göre Covid-19 pnömonisinin ayrımı yapıldı. BT şiddet skoru hesaplamasında, Pan ve ark. tarafından 2020 tarihli "Duration of Lung Changes on Chest CT (COVID-19) sırasında Coronavirüsten Kurtulma" başlıklı 2020 yayınındaki kriterler esas alındı (7). Buna göre hastalığın şiddeti göze çarpan buzlu cam görüntülerine, segmental konsolidasyon bulgularına ve BT'de tutulum yoğunluğuna göre sınıflandırıldı. Her hastanın 5 akciğer lobunun her biri için yarı nicel bir BT şiddet skoru kullanıldı ve şu şekilde sınıflandırıldı: tutulum yoksa 0; <%5 tutulum için 1, %5-25 için 2, %26-50 için 3, %51-75 için 4 ve >%75 için 5 puan verildi. Toplam BT skoru, her lober skorunun toplanmasıyla oluşturuldu.

Veri analizleri SPSS sürüm 21.0 istatistiksel yazılım paketi (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan değişkenler içinse ortanca ve minimum maksimum değerler kullanılarak verildi. Bağımsız gruplar arasında sürekli değişkenlerin analizinde dağılıma göre bağımsız t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grubun

karşılaştırılması için Kruskall-Wallis testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 186 hastanın 82'si erkek 104'ü kadındı. Ortalama yaş 50.2, yaş aralığı ise 20-92'dir. Çalışmada analiz edilen parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Veri setlerinin tamamı normal dağılıma uymadığı için Median ve Minimum Maksimum değerler hesaplanmıştır. Çalışmada analiz edilen parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

	CRP(mg/L)	LDH (IU/L)	GGT (IU/L)	WBC (10^3/µL)	NEU (10^3/µL)	LYMP (10^3/µL)	BT Skoru	Yatış Süresi (gün)
Ortalama	29.7	252.1	40.4	5.6	3.6	2.5	6.6	7.3
Median	9.7	238.5	26.0	5.3	3.4	1.5	6.0	6.0
Standart Sapma	42.6	74.5	47.0	1.8	1.7	14.1	5.3	3.5
Minimum	0.0	124.0	7.0	2.4	1.0	0.3	0.0	3.0
Maksimum	251.0	498.0	334.0	12.3	10.4	194.0	24.0	24.0

Tablo-1: Tanımlayıcı istatistikler

Bt skorlarına göre hastalar üç gruba ayrılmış (Grup I: 0-4, Grup II: 5-10, Grup III: 11 ve üstü); hastaların ilk başvuruda yapılan test sonuçları Kruskall-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo-2). BT skoru ≥11olan hastaların tüm test parametrelerinde diğer gruplara göre daha yüksek sonuçlar görülmüştür. Özellikle CRP (Median değerler: 3.0, 13.7, 53.3), NLR (Median değerler: 2.2, 2.0, 3.4) ve LDH (Median değerler: 204.5, 252, 293.5) testlerindeki fark dikkat çekicidir. Grup III hastalarının yatış süreleri anlamlı olarak daha uzundur (p<0.001). Kruskall-Wallis testi ile tespit edilen anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğunu ölçmek için ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmıştır (Tablo-3). İkili karşılaştırmalar için eşik p değeri Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra p:0.016 olarak belirlenmiştir. Grup I ve II'nin karşılaştırılmasında CRP, LDH ve GGT testlerinde anlamlı fark tespit edilmiştir (p:0.000). Ortalama yatış süreleri arasındaki farkın da anlamlı olduğu görülmektedir (p:0.005). WBC ve NLR açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p:0413 ve p:0857). Grup I ve III arasında tüm testlerde ve yatış sürelerinde anlamlı fark tespit edilmiştir. Grup II ile III arasında ise GGT hariç (p:0.377) hariç diğer testlerde anlamlı fark saptanmıştır. Yatış süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (0.084).

	LDH (IU/L)			CRP (mg/L)			NLR			GGT (IU/L)		
BT Skoru	0-4	5-10	≥11	0-4	5-10	≥11	0-4	5-10	≥11	0-4	5-10	≥11
N	76	76	34	76	76	34	76	76	34	76	76	34
Ortalama	223.9	257.4	303.4	15.3	26.1	70.0	2.9	2.7	4.1	33.3	43.7	48.8
SD	62.8	71.4	77.3	31.6	31.2	59.2	2.8	2.0	3.8	46.1	45	52.4
Median	204.5	252	293.5	3.0	13.7	53.3	2.2	2.0	3.4	20.0	29.0	32.0
KW (p)		0.000			0.000			0.000			0.000	

	WBC (10^3/µL)			Ort.Yat.Süresi(gün)		
BT Skoru	0-4	5-10	≥11	0-4	5-10	≥11
N	76	76	34	76	76	34
Ortalama	5.5	5.3	6.5	6.1	7.7	8.8
SD	1.7	1.6	2.0	2.3	4.0	3.8
Median	5.3	5.2	6.4	6.0	7.0	8.0
KW (p)		0.007			0.001	

LDH: Laktat Dehidrogenaz
Ort. Yat. Süresi: Ortalama Yatış Süresi
GGT: Gamma Glutamil Transferaz
WBC:Tam Kan Lökosit Sayımı
NLR:Tam Kan Nötrofil/Lenfosit oranı
CRP: C Reaktif Protein
KW(p): Kruskall Wallis testi p değeri

Tablo-2: Bt skoruna göre oluşan grupların istatistik verileri

Mann-Whitney U (P değeri)	CRP(mg/L)	LDH (IU/L)	GGT (IU/L)	WBC (10^3/µL)	NLR	Yatış Süresi (gün)
Grup I ile II	0.000	0.000	0.000	0.413	0.857	0.005
Grup I ile III	0.000	0.000	0.000	0.011	0.001	0.000
Grup II ile III	0.000	0.003	0.377	0.002	0.000	0.084

Tablo-3: BT skoruna göre grupların Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırma sonuçları

Sonuç

COVİD-19 enfeksiyonu, asemptomatik hastalıktan, çoklu organ yetmezliğine kadar giden bir spektrumda etki edebilmektedir. Hastalığın yayılım hızının yüksek olması ve bu yayılıma bağlı olarak ortaya çıkan yeni mutasyonlar klinik seyir ve prognozun da çok değişken olmasına yol açmaktadır. Hızlı tanı ve klinik seyrin erken dönemde belirlenmesi salgının kontrol altına alınmasında çok önemli iki enstrüman haline gelmiştir. Bu amaçla bir çok biyokimyasal test parametresiyle klinik araştırmalar yapılmaktadır.

COVID-19 enfeksiyonunun klinik yönetiminde BT skorlaması önemli bir prognostik faktördür ve klinisyenlerin tedavi modalitesine karar vermelerine yardımcı olabilir. Taoi ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada toraks BT'nin PCR testinden daha yüksek tanısal duyarlılığa sahip olduğu tespit edilmiştir (8). Bilgisayarlı tomografi biyokimyasal parametrelerle desteklenerek prognoz belirlenebilir ve tedavi algoritması net olarak ortaya konulabilir.

C Reaktif Protein bu belirteçlerin en yaygın kullanılanlarından biridir. Wang L. tarafından yapılan çalışmada, hastalığın erken evrelerinde CRP'nin akciğer tutulumu ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (9). Chen G. ve arkadaşları da CRP düzeylerinin hastalığın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiğini tespit etmiştir (10). Bizim çalışmamızda, Toraks BT skoru daha yüksek olan hastalarda başvuru günü analiz edilen CRP'nin de daha yüksek olduğu görülmektedir.

Allahverdiyev S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 enfeksiyonu neticesinde ex olan hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranının iyileşenlere oranla dikkat çekici düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (11). Suastika ve arkadaşları 411 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada COVID-19 hastalarını ciddi ve hafif olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Soluk alma hızı >30/dk ve SpO2≤ %93 olan hastalar ciddi hasta olarak kabul edilmiştir. Buna göre ciddi olmayan hastalarda median NLR:1.93 iken, ciddi hastalarda 5.88 olarak hesaplanmıştır (12). Bizim çalışmamızda BT skoru 11 ve üstünde olan grupta NLR düzeyleri diğer iki gruptan da anlamlı olarak yüksektir (Median değerler sırasıyla: 2.2, 2.0, 3.4).

LDH sitoplazmik bir enzimdir ve temel olarak her organ sisteminde bulunabilir. Hücre zarı zarar gördüğünde hücre dışı boşluğa salınır (13). COVİD-19 enfeksiyonunda akciğer dokusundaki yoğun nötrofil sitotoksisitesine bağlı olarak gelişen akut respiratuar distres sendromu sonucunda LDH'ın yükseleceği gösterilmiştir. Chen ve ark. tarafından yapılan meta-analizde COVİD-19 enfeksiyonunda LDH düzeyleri ile ilgili yapılan 6 çalışmanın verileri değerlendirilmiş; bunların tamamında ciddi enfeksiyon tablosunda LDH'ın daha yüksek düzeylerde ölçüldüğü ortaya konulmuştur (14). COVİD-19 enfeksiyonunda virus ACE-2 reseptörlerine bağlanarak endotel harabiyetine neden olur. Bu nedenle ACE-2 reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu kolanjiyositlerde bulunan GGT enzimi de buradaki hücre harabiyetine bağlı olarak hasta serumunda yükselir. Saini ve ark. özellikle yaşlı grup COVİD-19 hastalarında serum GGT seviyelerinin daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda LDH seviyeleri BT skoru ≥11 grubunda diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksekti. GGT ise BT skoru ≥11 grubunda 0-4 grubundan anlamlı olarak yüksek iken, skor 5-10 olan grupta anlamlı fark yoktu. Bu testlerin hastaneye başvuru aşamasında henüz antiviral ve benzeri hepatotoksisite meydana getirebilecek ilaçlar kullanmamış hastalarda analiz edildiği düşünüldüğünde, bu iki testin prognostik belirteç olarak değerli olduğu söylenebilir.

Zhang ve ark. 289 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada WBC değerinin ciddi COVİD-19 hastalarında hafif seyredenlere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamıştır (16). Bu çalışmada da WBC, diğer test parametrelerinde olduğu gibi BT skoru ≥11 olan grupta diğerlerine göre yüksek olsa da; ikili karşılaştırmalarda BT skoru 0-4 grubuyla ≥11 olan grup arasında Mann-Whitney U testi ile p:0.011 hesaplanmıştır. Bu değer düşük bir anlamlı farka işaret etmektedir.

Bu çalışmaya dahil edilen tüm testler değerlendirildiğinde BT skoru yükseldikçe başvuru günü yapılan hemen hemen bütün testlerin yükselme eğiliminde olduğu, bununla orantılı olarak yatış sürelerinin de anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Sonuç olarak toraks BT skorlaması COVİD-19 enfeksiyonunun prognostik göstergesi olarak değerlidir, klinisyene tedavi yoğunluğunun belirlenmesi için güçlü bir şekilde yardımcı olabilir. Bunun yanında biyokimyasal belirteçlerin kullanılması da hastalığın gidişatı hakkında henüz başvuru aşamasında dahi önemli bir destek olarak görülmelidir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Novel coronavirus–China. Available at:https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/. Accessed Apr 7, 2020.
2. Srivastava S, Garg I, Bansal A et al. COVID-19 infection and thrombosis. Clin Chim Acta. 2020; 510: 344–346
3. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382: 1653-1659.
4. Wu C, Chen X, Risk CY, et al. Factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020;180(7):934.
5. 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. Lancet Respir Med 2020;8(5):475-481.https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5
6. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol 2020;146(1):110-118.
7. Pan F, Ye T, Sun P et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020; 295: 3
8. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, 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.
9. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19.Med Mal Infect 2020;50:332-4.
10. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest 2020;130:2620-9.
11. Allahverdiyev S, Quisi A, Harbalıoğlu H, Alıcı G, Genç Ö, Yıldırım A, et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio and in Hospital All-Cause Mortality in Patients with COVID-19. Eur J Ther 2020; 26(3): 251-6.
12. Suastika NKW, Suega K. Diagnostic Value of Neutrophil To Lymphocyte Ratio For Assessing The Disease Severity In Covid-19 Patients. East J Med Volume:26, Number:2, April -June/2021.
13. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. Eur Respir J. 1996;9(8):1736–42.
14. Chen, XY., Huang, MY., Xiao, Zw. et al. Lactate dehydrogenase elevations is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. Crit Care 24, 459 (2020).
15. Saini N, Saini RK, Kumari M, Kumar D, et al. Evaluation of Gamma glutamyl transferase (GGT) levels in COVID-19: A retrospective analysis in tertiary care centre. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics Vol. 57, December 2020, pp. 681-686.
16. Zhang J-J, Cao Y-Y, Tan G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. Allergy. 2021;76:533–550.

Presentation ID / Sunum No= 164

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4328-7190

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Servikal Örneklerde Bir Yıllık Human Papillomavirus Sıklığı ve Genotip Dağılımı

Asst. Prof. Dr. Emek Türkekul Şen[1], Assoc. Prof. Dr. Melahat Gürbüz[1], İnst. Cengiz Demir[1]

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Özet

Servikal kanserler tüm dünyada kadınlar arasında en yaygın görülen ikinci kanser türüdür. Human papilloma virus (HPV) servikal kanserlerin % 99.7'sinde bulunduğu gösterilmiştir. Kanser ile ilişkili etiyolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Human Papillomavirüs (HPV), papillomaviridae ailesinde yer alan çift iplikli sirküler DNA içeren bir virüstür. Çeşitli prevelans çalışmalarında farklı yüzdeler elde edilmiştir. Çalışmamız, HPV'nin bölgemizdeki prevalansını ve tip dağılımını belirlemek amacına yöneliktir. Bu çalışmada, Temmuz 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran kadınların, servikal örneklerinde HPV DNA pozitifliği araştırılmıştır. Çalışmaya 18-80 yaş arası 1491 kadın dâhil edilmiştir. Test yöntemi olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve nükleik asit hibridizasyonu teknikleri kullanılmış, veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 1491 örneğin 127'sinde (%8,5) HPV DNA pozitifliği tespit edilmiştir. HPV DNA pozitifliği tespit edilen örneklerin, 83'ünde (% 65,35) "Diğer Yüksek Riskli" HPV (HR-HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) genotip, 21'inde (%16,54) tek başına HPV 16, 5'inde(% 3,94) tek başına HPV 18, 18'inde (% 14,17) ise birden fazla çoklu etken saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği olan hastaların yaş ortalaması 43,37 (21-75 yaş) olarak saptandı. Çalışma bölge verilerini içermektedir. Ülkemizdeki HPV prevalansının doğru olarak izlenmesi, HPV aşılamasında kullanılması gereken genotiplerin ülkede belirlenmesi için, çok merkezli, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Servikal Kanser, HPV DNA, Genotip

GİRİŞ

Serviks kanseri tarama yöntemleri invazif kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yönteminden biridir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1999 yılında, 22 ülkeye ait verilerin yer aldığı geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışma yapılmış ve serviks kanserli hastaların %99,7'sinde Human Papillomavirüs (HPV) tanımlanmıştır [1].

2018 yılında dünya çapında bildirilen 570.000 servikal kanser hastasından 310.000'inden fazlası ölüm ile sonuçlanmıştır [2]. Benzer şekilde ülkemiz verileri incelendiğinde, HPV ile ilişkili kanserlerin kadınları daha çok etkilediği, kadınlarda erkeklerin yaklaşık beş katı HPV ile ilişkili kanser olduğu tahmin edilmektedir.

Hausen ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, High-Risk Human Papillomavirus'a (HR-HPV) ait kalıcı enfeksiyonunun servikal lezyonlarla sonuçlanacağını göstermiştir [3].

HPV genomu, 8000 baz çiftinden oluşan çift zincirli dairesel bir DNA içerir. Şimdiye kadar 150'den fazla farklı HPV genotipi tanımlanmıştır [4]. HPV yaptığı klinik tablolara göre, yüksek riskli HPV (HR-HPV) ve düşük riskli HPV (LR-HPV) olarak iki kategoriye ayrılır. Kadınların % 80'i yaşamları boyunca HPV ile enfektedir ancak enfeksiyonların yaklaşık % 90'ı iyileşir [5]. . Genel olarak HPV 16'nın dünyadaki başlıca yüksek riskli genotip olduğu, HPV 52 ve HPV 58'in ise Asya'da yaygın olduğu kabul edilmektedir [6]. Bununla beraber HPV genotipinin prevalansı farklı ırklar, bölgeler ve geleneklerle ilişkilidir [7]. HPV-31, 33, 45, 52 ve 58 ile birlikte hastaların %90'ından fazlasını temsil eder [8] . Ticarileştirilen HPV testlerinin çoğunda 14 HR-HPV genotipi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ve 68) bulunmaktadır. Yüksek Riskli HPV'lerin (HR-HPV) tanımlanması ve prevalansının bilinmesi gelecekteki HPV aşılarının veya rahim ağzı kanseri önleme stratejilerinin geliştirilmesi için faydalı olabilir [9] .

Bu çalışmada, laboratuvarımıza gönderilen servikal sürüntü örneklerinde human papillomavirüs pozitifliği (HPV DNA) ve genotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Temmuz 2020- Ağustos 2021 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine rutin kontrol için başvuran, tarama amaçlı veya klinik kuşku ile servikal HPV DNA testi ve Pap smear yapmak amacıyla servikal sürüntü örneği alınmış olan 1491 hasta sonucu retrospektif olarak analiz edilmiştir.

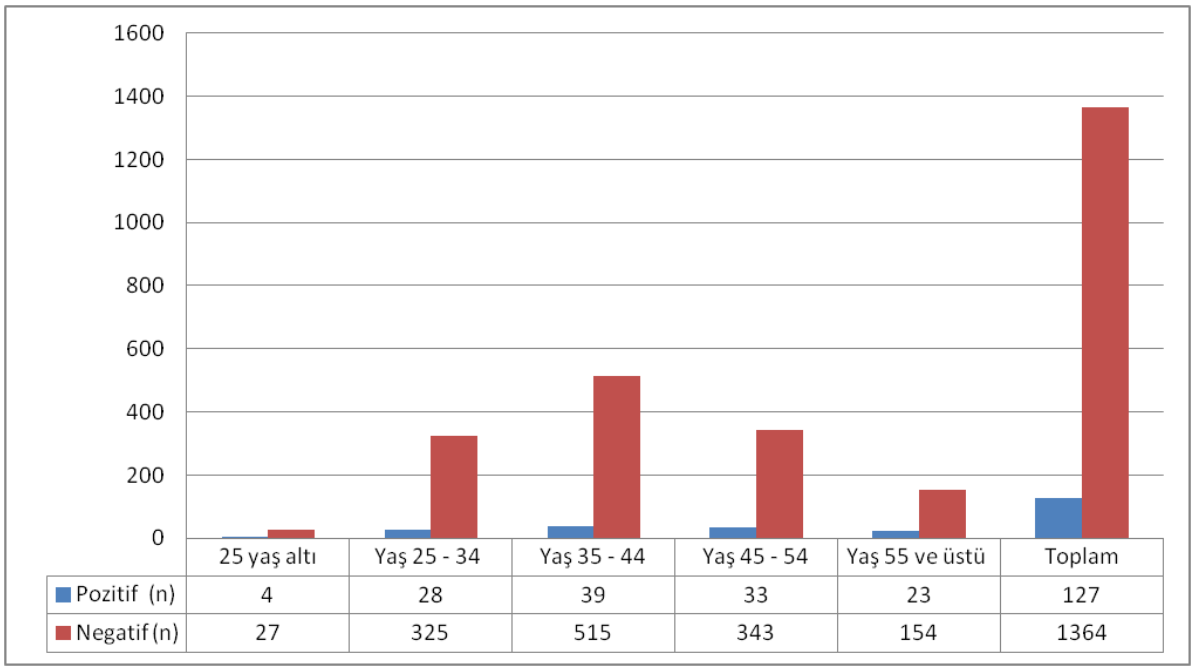
Servikal örnekler üretici firma tarafından sağlanan "Roche Cell Collection Medium (Roche Diagnostics, Almanya)" çözeltisi içine alınarak aynı gün Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır.

Örnekler Cobas 4800 (Roche Diagnostics Ltd, İsviçre) cihazında, aynı ticari kit kullanılarak tam otomatize bir sistem ile DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiş ve kalitatif olarak 'gerçek zamanlı PCR' yöntemi ile çalışılmıştır. Kullanılan yöntem 14 yüksek riskli onkojen HPV tipini saptayabilen FDA onaylı bir testtir; Tip 16 ve 18 ayrımını ayrıca yapabilirken, kalan 12 onkojen tipi "Diğer Yüksek Riskli" HPV (HR-HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) olarak sonuçlandırmaktadır.

BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaşları 18 ile 80 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 42.02 (± 9.8) olarak tespit edilmiştir. HPV DNA'sı incelenen toplam 1491 hastanın 127'si (%8,5) pozitif, 1364'ü (%91,5) ise negatif saptanmıştır. Pozitif hastaların yaş ortalamaları 43.37 (± 10.7), negatif hastaların ise 41.9 (± 9.4) olarak bulunmuştur.

Yaş dağılımındaki farklılıkları göz önünde bulundurmak için 25 yaş altı, 25-34, 35-44, 45-54, 55 ve üstü yaş grupları için HPV prevalansı hesaplanmıştır. Bu yaş gruplarına göre HPV DNA pozitifliği en fazla %30,7 ile 35-44 yaş grubunda görülürken, en az görülme oranı %3.1 ile 25 yaş altı hasta grubunda bulunmuştur. Yaş gruplarına göre HPV prevalansı Şekil 1'de verilmiştir.



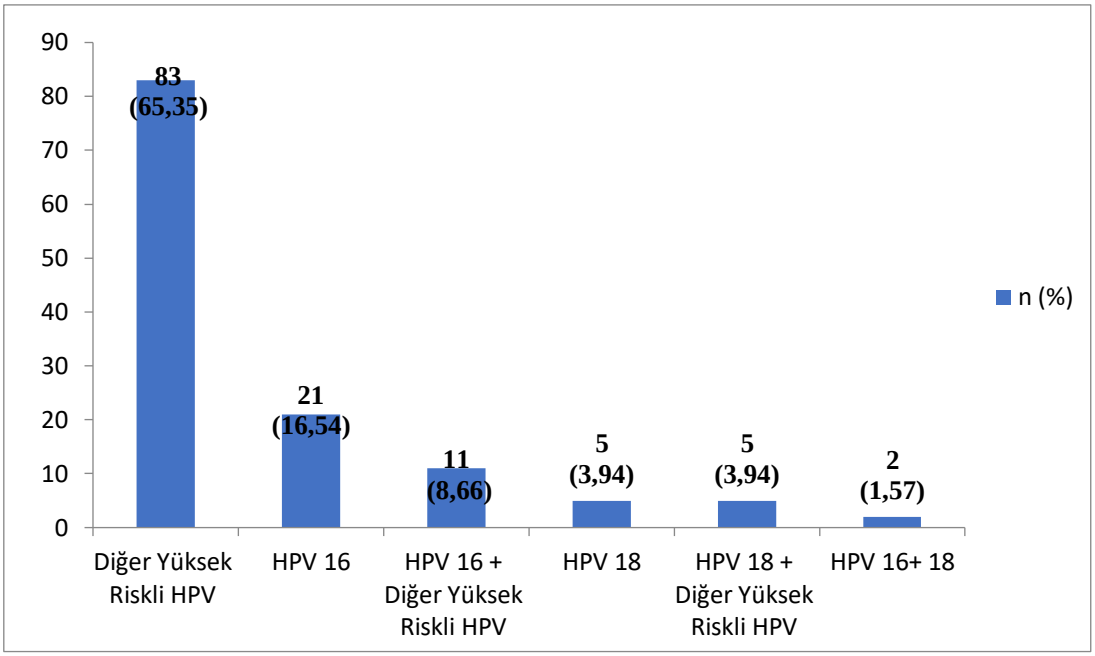
Şekil 1. Yaş gruplarına göre HPV prevalansı

Yaş gruplarındaki HPV DNA pozitifliği genotip bazında değerlendirildiğinde ise HPV genotipi için en fazla pozitif olgunun özellikle 25-34 yaş grubunda olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş gruplarına göre insan papillomavirüs (HPV) genotiplerinin dağılımı (n)

	25 Yaş altı	**Yaş 25-34**	**Yaş 35-44**	**Yaş 45-54**	**Yaş 55 ve üstü**	**Toplam**
HPV 16	1	5	5	3	7	21
HPV 16 + Diğer Yüksek Riskli HPV	0	0	5	3	3	11
HPV 18	0	1	2	2	0	5
HPV 18 + Diğer Yüksek Riskli HPV	1	3	1	0	0	5
HPV 16 + HPV 18	0	1	0	1	0	2
Diğer Yüksek Riskli HPV	2	18	26	24	13	83

Bu çalışmada HPV DNA pozitif örneklerde, en sık tespit edilen diğer yüksek riskli HPV genotipleri 83 (% 65,35) olup bunu sırasıyla, HPV 16; 21 (%16,54) takip etmiştir. HPV tiplerinin dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. HPV DNA pozitif örneklerde genotip dağılımı

TARTIŞMA

HPV cinsel yolla geçiş gösteren sık görülen hastalıklardan biri olup serviksin asemptomatik enfeksiyonundan malign hastalığına kadar çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır [10]. Bir bölgedeki tipe özgül HPV prevalansını belirlemek servikal kanseri önlemede en önemli basamaklardan biridir. HPV tiplendirmesi aynı zamanda HPV aşılamasında popülasyonun özelliklerini bilmek için de önemlidir.

Serviks kanseri tarama yöntemleri invaziv kanser insidansını ve mortalitesini azalttığı düşünülen ve bu açıdan etkinliği kanıtlanmış az sayıdaki tarama yönteminden biridir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafınca yürütülen toplum tabanlı serviks kanseri tarama programı hayata geçirilmiştir [11]. Ülkemiz koşulları dikkate alındığında gerçekleştirilebilir hedef, kadınlarda 30 yaşında başlayan ve 65 yaşında biten toplum tabanlı taramadır [12].

HPV prevalansı hesaplanırken hasta gruplarının sosyoekonomik seviyeleri, alınan örneklerin uygunluğu ve tercih edilen yönteme göre değişiklikler gösterebilmektedir. Ülkemizde ve dünyadaki farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda çeşitli sonuçlar saptanmıştır. Kuzey ve Batı Avrupa başta olmak üzere toplamda on dört Avrupa ülkesinde yapılan çalışmalarda HPV DNA pozitifliği en az %2.2 ile

İspanya'da gözlemlenirken bu ülkeyi %2.5 ile Yunanistan takip etmiştir. Yine aynı çalışmada Belçika ve Fransa için sırasıyla %15.2 ve %15.3 pozitiflik oranları ile birbirlerine oldukça yakın değerler saptanmıştır. Bu çalışmada en yüksek pozitiflik oranı %22.8 ile Danimarka'da görülmüştür [13].

Dünyanın farklı kıtalarındaki ülkelere baktığımızda Kazakistan'da Balmagambetova ve arkadaşları 2014-2017 yılları arasında 1166 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %25.0 oranında pozitiflik saptamışlardır[14].

Yapılan benzer çalışmalarda Zimbabwe'de %17, Çin'de %14, Nijerya'da %27, Meksika'da %12,4, Arjantin'de %17,7, Hindistan'da %16,8 pozitiflik oranları bulunmuştur[15, 16]. Ülkemizde ise Hasbek ve arkadaşları Sivas'da %28,8, Polat ve arkadaşları Ankara'da %23, Fındık ve arkadaşları Konya'da %11,6 oranında pozitif sonuç saptamışlardır[17,19,24]. Çalışmamızda da yüksek riskli HPV tiplerinin yaygınlığı %8,5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda HPV pozitif hastalar genotip dağılımları göz önüne alınarak incelendiğinde HPV 16 tipi, % 16,54 oranında tespit edilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda HPV 16 pozitifliğini Dursun ve arkadaşları %34, Fındık ve arkadaşları %18.7, Akçalı ve arkadaşları %28.5 ve Külhan ve arkadaşları ise %11.25 olarak bulmuştur[18,19,20,21]. Vuyst ve arkadaşlarının yaptıkları kapsamlı çalışmada ise HPV 16 için %29.8 oranında pozitiflik saptanmıştır[13].

Zhou ve ark.'nın yaptığı 303 makalenin analiz edildiği 1991-2016 arasını kapsayan bir çalışmada, HPV 16 sıklık olarak ilk sırada bulunurken, ikinci sırayı HPV 18 almıştır. Çinli kadınlarda 20-24 yaş arasında HPV prevalansının (%24.3) pik yaptığı belirtilirken 45-55 yaş aralığında, az gelişmiş bölgelerde prevalansın ikinci pik değerine ulaştığı belirtilmiştir[22].

Bizim çalışmamızda en sık tespit edilen genotip diğer yüksek riskli HPV (%65,35) olmuştur. Bunu sırasıyla HPV 16 (%16,54), diğer yüksek riskli HPV + HPV 16 (%8,66), HPV 18 (%3,94), HPV 18 + Diğer Yüksek Riskli HPV (%3,94) ve HPV 16 + 18 (%1,57) takip etmiştir.

Ülkemizde beş farklı bölgeden normal servikal sitolojiye sahip 587 (15-68 yaş) sağlıklı kadın üzerinde yapılmış bir çalışmada ise, HPV pozitifliği %17.9 olarak bulunmuştur. HPV 16 genotip tayininde çalışmamıza benzer şekilde ilk sırayı alırken, HPV 6 ikinci sıklıkta saptanmıştır [23]

Yine ülkemizde Polat D. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 507 örnek incelenmiş ve verileri tamamlanabilen 403 örnek üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Tüm hasta grubunda HPV pozitifliği % 23 olarak bulunurken, normal servikal sitolojiye sahip kadınlarda bu oran % 20, anormal servikal sitoloji saptananlarda ise %36'dır. Genotip tayininde yine ilk sırayı HPV 16 (%34) alırken, HPV 6 (%17) ikinci sıklıkta saptanmıştır [24]

Bu çalışmada ve birçok ulusal ve uluslararası verilerden yola çıkarak, HPV enfeksiyonunun ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu anlaşılmaktadır. Bu virüsün yol açtığı hastalıklardan birinin de servikal kanser olması önemini özellikle artırmaktadır. Aşı ile önlenebilir bir kanser türü olması nedeniyle HPV'nin rutin aşılama programına dâhil olduğu ülkelerle karşılaştırmalı çalışmaların yapılıp, HPV'nin de resmi aşılama programına dahil edilmesinin uygun olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizdeki HPV prevalansının doğru olarak belirlenebilmesi için çok merkezli, yeterli örnek sayısına sahip, standardize edilmiş hasta ve kontrol grupları içeren çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12–19
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
3. zur Hausen H. 1372 Cervical cancer: From basic studies to papillomavirus vaccination. Int J Gynecol Obstet. 2009;107(1):S92.
4. de Villiers E.M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013;445(1–2):2–10. [PubMed] [Google Scholar]
5. Gong P, Wang Z, Geng J, Tan X. Comparative study on detection and typing of human papillomavirus (HPV) infection with microarray using paraffin-embedded specimens from squamous cell carcinoma and cervical precursor lesions. J Nanosci Nanotechnol. 2017;17(2):990–997.
6. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine. 2008;26(Suppl 10):K1–16.
7. Li H, Wang X, Geng J, Zhao X. Clinical study of styping detection of human papillomavirus (HPV) infection with microarray from paraffinembedded specimens of cervical cancer and precursor lesions. J Nanosci Nanotechnol. 2015;15(9):6423–6428.
8. Serrano B., De Sanjosé S., Tous S. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur. J. Cancer*. 2015;51(13):1732–1741. [PubMed] [Google Scholar]
9. Cuzick J., Wheeler C. Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Res.* 2016;2:112–115. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Li K, Li Q, Song L, Wang D, Yin R. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China. Cancer. 2019;125(7):1030–1037.

11. Shen Y, Gong JM, Li YQ, Gong YM, Lei DM, Cheng GM, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in women of Henan Province, China. Clin Chim Acta 2013;415:297-301

12. Demirel G, Gölbaşı Z. Kadın sağlığı taramasında güncel durum. Gumus Sag Bil Derg 2015;4:638–59.

13. Atılgan A, Eraydın E. Human Papillomavirus (HPV) Pozitif Hastaların Kolposkopi Sonuçları. KSÜ Tıp Fak Der 2020;15(2): 35-40).

14. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. Eur J Cancer 2009;45:2632-9].

15. Balmagambetova SK, Tinelli A, Urazayev ON, Sakieva KZ, Koyshybaev AK, Zholmukhamedova DA, et al. HPV Types distribution in general female population and in women diagnosed with cervical cancer across Western Kazakhstan. Asian Pac J Cancer Prev 2019;20:1089 96.].

16. Fitzpatrick MB, Dube Mandishora RS, Katzenstein DA, McCarty K, Weber J, Sahoo MK, et al. hrHPV prevalence and type distribution in rural Zimbabwe: A community-based self-collection study using near-point-of-care GeneXpert HPV testing. Int J Infect Dis 2019;82:21-9.

17. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int J Cancer 2006;119:2677-84.

18. Hasbek M, Çelik C, Çabuk A, Bakıcı MZ. Sivas bölgesinde servikal örneklerde human papillomavirüs sıklığı ve genotip dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018;48:199-204.

19. Dursun P, Senger SS, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A, Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. BMC Infect Dis 2009;9:191.

20. Fındık D, Dağı HT, Arslan U, Fındık Y. Servikal örneklerde human papillomavirüs sıklığı ve genotip dağılımı. Genel Tıp Derg 2012;22:116-20.

21. Akcali S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlidag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:503-6.

22. Kulhan M, Kulhan NG, Seven Y, Nayki UA, Nayki C, Ata N, et al. Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women. Contemp Oncol (Pozn) 2017;21:218-23.

23. Zhou HL, Zhang W, Zhang CJ, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: A systematic review. J Infect. 2018;76(6):522-8.

24. Demir ET, Ceyhan M, Simsek M, et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear 2012. J Med Virol. 2012;84(8):1242-7.

25. Polat D, Süheyla S, Arslan H, Kuşçu E, Ayhan A, Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit. BMC Infect Dis. 2009;9:191.

Presentation ID / Sunum No= 41

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3321-2873

Does Electrochemotherapy Enhance the Radiosensitizing Effect of 5-Fluorouracil in HepG2 Cancer Cells'

Asst. Prof. Dr. Mehmet Eşref Alkış[1]

[1]*Department of occupational health and safety, Faculty of Health Sciences, Muş Alparslan University, 49250 Muş, Turkey*

Abstract

Radioresistance is an important factor that hinders the success of radiotherapy in cancer patients and causes poor prognosis. After radiotherapy administration, the activity of many metabolic pathways is greatly altered, which can lead to the development of radiation resistance. The aim of this study is to examine whether electrochemotherapy (ECT), one of the drug delivery techniques, enhances the radiosensitizing effect of 5-Fluorouracil (5-Fu) in HepG2 cancer cells. Experiments were performed on HepG2 cancer cells with passage number six. Just after 5-Fu was added to the cell solutions, the cells were exposed to electrical pulses for ECT and ECT+ionizing radiation groups were irradiated 10 minutes later. The MTT assay was used to assess the cytotoxicity of three-modality treatment that included 5-Fu, electrochemotherapy, and ionizing radiation. Electrochemotherapy before irradiation greatly increased the radio response of HepG2 cancer cells. While cell viability decreased to 39.5% in the ECT+ionized radiation group, it decreased to 73.44% in the group that was treated only with ionizing radiation and to 67.86% in the 5-Fu+ionized radiation group. The results of this study suggest that electrochemotherapy of HepG2 cancer cells enhances the radiosensitizing activity of 5-Fu. According to these results, electrochemotherapy can be applied before radiation therapy, especially when the increase in radiation dosage is limited by normal tissue sensitivity.

Keywords: Electrochemotherapy, 5-Fluorouracil, Radioresistance, HepG2 Cells

Elektrokemoterapi, HepG2 Kanser Hücrelerinde 5-Fluorourasil'in Radyosensitize Edici Etkisini Arttırır Mı?

Özet

Radyorezistans kanser hastalarında radyoterapinin başarısını engelleyen ve kötü prognoza neden olan önemli bir faktördür. Radyoterapi uygulamasından sonra, birçok metabolik yolun aktivitesi büyük ölçüde değişir ve bu da radyasyon direncinin gelişmesine yol açabilir. Bu çalışmanın amacı, ilaç verme tekniklerinden elektrokemoterapinin (ECT) HepG2 kanser hücrelerinde 5-Fluorouracil (5-Fu) 'in radyo-duyarlılaştırıcı etkisini artırıp artırmadığını incelemektir. Deneyler pasaj numarası altı olan HepG2 kanser hücreleri üzerinde

yapıldı. Hücre çözeltilerine 5-Fu eklendikten hemen sonra hücreler ECT için elektrik darbelerine maruz bırakıldı ve 10 dakika sonra ECT+iyonizan radyasyon grupları ışınlandı. MTT tahlili, 5-Fu, elektrokemoterapi ve iyonlaştırıcı radyasyonu içeren üç modaliteli tedavilerin sitotoksisitesini değerlendirmek için kullanıldı. Işınlamadan önce elektrokemoterapi, HepG2 kanser hücrelerinin radyo yanıtını büyük derecede artırdı. ECT+iyonize radyasyon uygulanan grupta hücre canlılığı %39,5'e düşerken, sadece iyonize radyasyon uygulanan grupta %73.44'te ve 5-Fu+iyonize radyasyon uygulanan grupta %67,86'ya düşmüştür. Bu çalışmanın sonuçları, HepG2 kanser hücrelerinin elektrokemoterapisinin 5-Fu'nun radyosensitize edici aktivitesini arttırdığını göstermektedir. Bu sonuçlara göre elektrokemoterapi, özellikle radyasyon dozundaki artışın normal doku duyarlılığı ile sınırlı olduğu durumlarda radyasyon tedavisinden önce uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Elektrokemoterapi, 5-Florourasil, Radyorezistans, HepG2 Hücreleri

Introduction

Cancer is an important health problem and traditional cancer treatments include surgery, immunotherapy, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapies. Since cancer cells are sensitive to ionizing radiation (IR), radiotherapy has recently become a popular cancer treatment option (1). Radiotherapy causes DNA damage directly or causes the generation of reactive oxygen species in an indirect way in cancerous cells. Although IR is the most successful therapeutic modality for the treatment of various cancers, it is still remains a conservative cancer treatment due to the development of radioresistance (2). Radioresistance is the adaptation of cancerous cells or tissues to the changes caused by radiotherapy and acquire resistance to the IR (3). Electrochemotherapy (ECT) technique is based on reversible electroporation (EP), in which high voltage, short duration electrical pulses are applied to increase the permeability of cancer cell membranes to cytotoxic drugs. ECT permits medications with low permeability to inside cells, enhancing their therapeutic efficiency significantly (4). Since ECT demonstrated to be a very successful local drug delivery method, the goal of our research was to examine whether delivery of 5-Fluorouracil (5-Fu) into the HepG2 cancer cells by ECT enhances the radiosensitizing impact of 5-Fu.

Materials and methods

The experiments were carried out on HepG2 cancer cells. Dulbecco modified Eagle medium (DMEM, Sigma-Aldrich) mixed with 2 mM L-glutamine, 10% fetal bovine serum (FBS) and 50 µg/mL streptomycin was used to culture the cells. Cells were sub-cultured regularly three times a week and kept at 37°C in a humidified environment with 5% CO2. 5-Fluorouracil at a dose of 25 µM was used as a drug. HepG2 cells were divided into five groups such as only the drug (CT), only ionizing radiation (IR), drug+ionizing radiation (CT+IR), drug+electroporation (ECT) and electrochemotherapy+ionizing radiation (ECT+IR). Briefly, 5-Fu was mixed with HepG2 cell solutions to a final concentration of 25 µM. Following that, 400µL of mixed cell solutions ($1x10^6$ cells per mL) were placed to each 4 mm EP cuvettes (BTX). While only 500 kV X-ray was applied to IR group cells, only 25 µM drug was applied to CT group cells. 500 kV IR was applied to CT+IR group cells 10 minutes after 25 µm drug application. ECT group cells were subjected to 1125 V/cm electric field (100 µs duration and 1 Hz frequency, square-wave) after 25 µm drug application. ECT+IR group, in addition to the ECT applications, were exposed to 500 kV X-rays 10 minutes after the ECT application. After treatment procedures, cell suspensions were placed to 96 well-plates for 24 hours incubation and after incubation period cell viability assessed by MTT test.

Results and discussion

Cell viability percentages of all treatment groups after 24 hours of incubation were determined by MTT assay and results are given in Figure 1 as mean ± standard deviation.

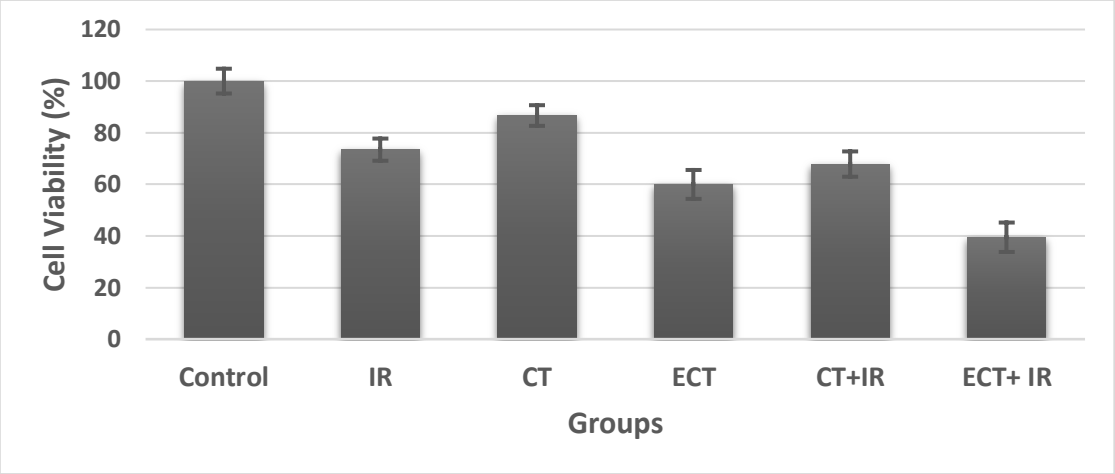


Figure 1. Viability percentages of HepG2 cancer cells after 24 hours incubation following irradiation (IR), Chemotherapy (CT), electrochemotherapy (ECT), Chemotherapy+irradiation (ECT+IR) and electrochemotherapy+irradiation (ECT+IR) treatment. Just after 5-Fu was added to the cell solutions, the cells were exposed to electrical pulses and irradiated 10 minutes later.

To define the effect of electrochemotherapy on radiosensitizing impact of 5-Fu, the cells were exposed with 500 kV irradiation after the pre-treatment with 25 µM concentration of 5-Fu alone or combined with electroporation. The treatment of HepG2 cancer cells with electrochemotherapy and irradiation resulted in a smaller percentage of surviving cells (39.5%), in this way proving the radiosensitizing impact of electrochemotherapy (Figure 1).

The findings of this investigation revealed that electrochemotherapy considerably improved the radiosensitization of 5-Fu in the HepG2 cancer cells. Electroporation of cancer cells, which increased the accumulation of 5-Fu in cells, may have enhanced the radiosensitizing effect of 5-Fu in this study. Increased anticancer agent accumulation in different cancer cell lines after electroporation has been demonstrated in our previous studies (5, 6). Several in-vivo and in-vitro investigations have shown that electroporation enhances the radiosensitizing impact of drugs and electrochemotherapy plus irradiation leads to increase curability of cancer cells (7,8).

Conclusion

The results of this study suggest that electrochemotherapy of HepG2 cancer cells enhances the radiosensitizing activity of 5-Fu. Electrochemotherapy is currently used in many clinics in Europe, and electrochemotherapy can be applied before radiation treatment, especially when the increase in radiation dosage is limited by normal tissue sensitivity.

References

1. He Y, Jing Y, Wei F, Tang Y, Yang L, Luo J, et al. Long non-coding RNA PVT1 predicts poor prognosis and induces radioresistance by regulating DNA repair and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. Cell Death Dis. 2018;9(2). http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-0265-y.

2. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature. 2006;444:756–60. http://dx.doi.org/10.1038/nature05236.

3. Tang L, Wei F, Wu Y, He Y, Shi L, Xiong F, et al. Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37(1). http://dx.doi.org/10.1186/s13046-018-0758-7.

4. Perrone AM, Ravegnini G, Miglietta S, Argnani L, Ferioli M, De Crescenzo E, et al. Electrochemotherapy in vulvar cancer and cisplatin combined with electroporation. Systematic review and in vitro studies. Cancers (Basel). 2021;13(9):1993. http://dx.doi.org/10.3390/cancers13091993.

5. Alkış ME, Keleştemür Ü, Alan Y, Turan N, Buldurun K. Cobalt and ruthenium complexes with pyrimidine based schiff base: Synthesis, characterization, anticancer activities and electrochemotherapy efficiency. J Mol Struct. 2021;1226(129402):129402. http://dx.doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2020.129402.

6. Alkış ME, Buldurun K, Turan N, Alan Y, Yılmaz ÜK, Mantarcı A. Synthesis, characterization, antiproliferative of pyrimidine based ligand and its Ni(II) and Pd(II) complexes and effectiveness of electroporation. J Biomol Struct Dyn. 2020;1–11. http://dx.doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2020.129402.

7. Kranjc S, Čemažar M, Grošel A, Pipan Ž, & Serša G. Effect of electroporation on radiosensitization with cisplatin in two cell lines with different chemo-and radiosensitivity. Radiol Oncol. 2003; 37(2): 101-7.

8. Sersa G, Kranjc S, Cemazar M. Improvement of combined modality therapy with cisplatin and radiation using electroporation of tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(4):1037–41. http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00464-2.

Presentation ID / Sunum No= 67

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2228-2304

Dijital Patolojinin Gelişimi ve Geleceği

Asst. Prof. Dr. Yusuf Karakuş

Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Böl.
ykarakus@sakarya.edu.tr

Özet

Dijital patoloji (DP), patolojide numunelerin yüksek çözünürlüklü ultra hızlı taramasını ve yazılımlarla numunelerin geniş yüzey alanlarının bütünleşik görüntüsünün oluşturulduğu ve dijital ortamlarda kayıt edildiği bir teknolojiyi ifade eder. DP'nin teşhis, eğitim ve araştırma alanında dünyada ve ülkemizde patologlar arasında kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bugün gelişen teknolojiyle dijital patolojide kullanılan tüm slayt görüntüleme (TSG) cihazlarıyla 20x objektifler kullanılarak 1 dakikanın altında tarama yapılabilmektedir. Işık mikroskobuyla numunenin sınırlı bir görüntüsü elde edilebilirken TSG cihazları ile numunenin tamamının yüksek çözünürlüklü görüntüsü alınabilmektedir. Gelişmiş derin öğrenme yazılımlarının kullanımı, teşhiste patologlara büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Pandemi döneminde, dijital patolojinin uygulandığı sağlık birimleri, zorunlu karantina şartlarında bile normal çalışma seyrini sürdürebilmiştir. Bu makalede Dijital patolojinin dünyada ve bizdeki gelişiminden ve TSG cihazının elemanlarından bahsedildi. Pandemi döneminde kullanımı ve yaygınlaştırılması için atılması gereken adımlar review olarak ele alındı.

Anahtar Kelimeler: Dijital Patoloji, Tüm Slayt Görüntüleme, Mikroskop, Çözünürlük, Objektif, Tarama, Uzaktan Raporlama, Z-Stack, Cam Lamel, Numune

Giriş

TSG, Patoloji laboratuvarlarında kullanımı dünya çapında gittikçe yaygınlaşan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Tüm slayt görüntüleme için kullanılan cihaz tüm slayt tarayıcı (TST) olarak isimlendirilir.

TSG nin uygulanmadığı patoloji laboratuvarlarında teşhis ve tanıda hala klasik mikroskoplardan elde edilen sabit ve sınırlı görüntüler kullanılmaktadır. Bu görüntüler cam lamelin sadece belirli bölgelerini yakaladığından sınırlı bir klinik fayda sağlamaktadır. TSG ile cam lamel üzerinde bulunan bir doku parçasının tümünün görüntüsü elde edilebilmektedir. Patologların TSG den daha fazla klinik fayda sağlayacağı açıktır. Görüntü önce numune kesit kesit taranarak elde edilmekte, sonra bu görüntüler yazılımlarla birleştirilerek tüm numune görüntüsü oluşturulmaktadır. Böylece TSG ile klasik yönteme göre çözünürlüğü yüksek daha ayrıntılı görüntüler elde edilebilmektedir. Bilgisayar işlem gücünde, veri aktarım hızında ve yazılımdaki gelişmeler ve bulut depolama çözümlerindeki kalıcı kazanımlarla son yirmi yılda görüntüleme teknolojisinde büyük ilerlemeler oldu. TSG bu teknolojik gelişmelerin bir sonucu olan, bilgisayar ve robotik kontrollü bir görüntüleme sistemidir. TSG sistemine geleneksel ışık mikroskobunun bilgisayarla oluşturulmuş şekilde taklit edilmiş hali olarak da bakılabilir.

TSG nin geleneksel ışık mikrokobuna göre avantajları:

- Dijital slaytların kolay taşınabilirliği ve paylaşımı,
- Slaytlara birden fazla kullanıcı tarafından eşzamanlı erişim imkanı,
- Bir monitörde slaytların yan yana karşılaştırmaları,
- Görüntü analizinin kullanımı,
- Daha kolay arşivleme olarak sıralanabilir.

Tüm slayt görüntülemenin Tarihçesi

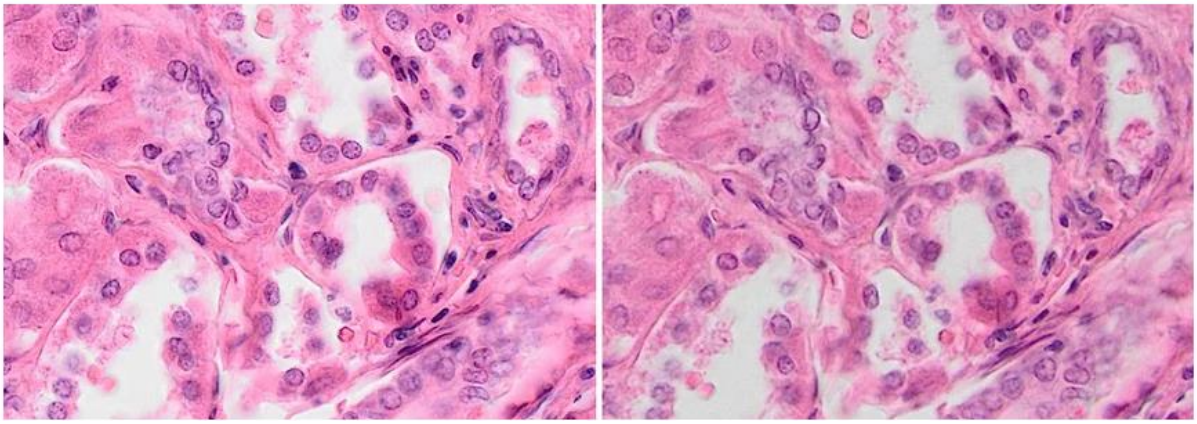
Dijital patoloji, telepatolojinin 1980lerden itibaren uygulanmasıyla popüler olmaya başladı. TSG teknolojisi tüm bir cam slaydın yüksek çözünürlüklü taramasını gerçekleştirmeye yönelik öncü çabalardan esinlenmiştir. 1997 de Fierra ve arkadaşları robotik mikroskopi kullanarak bir slaydın geniş alanlarına sahip sanal bir mikroskop oluşturdular [1]. Bu sistem, kompozit bir "slayt görüntüsü" oluşturan bir mozaik deseni oluşturmak için bir robot-mikroskop-bilgisayar bileşimini kullandı. Bu erken sistem çığır açıcı olsa da, bir slaydı taramak için geçen sürenin uzunluğu ve yalnızca tek bir genişletilmiş alanı (genellikle "statik görüntü" olarak anılır) yakalaması nedeni ile sınırlıydı.

TSG alanında bir sonraki öncü çalışma interscope teknolojiler tarafından oluşturulan otomatik yüksek hızlı bir sistemin ortaya çıkışı oldu. Rojo ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda 40x objektiflerle numunelerin 1 saat içerisinde yüksek çözünürlüklü digitize tam slayt (TSG) görüntüsünü elde ettiler [2]. Rojo ve arkadaşlarının ve de Soenksen ve arkadaşlarının [3] amaçları, slaytların tamamını yüksek çözünürlükte, ancak zaman açısından verimli bir şekilde ve makul işletme maliyetleriyle yakalayabilen bir sistem üretmekti [4]. Başarıları yeni bir çağ başlattı ve kısa süre sonra otomatikleştirilmiş, uygun fiyatlı TSG tarayıcıları ticari olarak piyasaya çıktı [3,4]. Bugün çok gelişmiş TSG cihazlarıyla, bir dakikanın da altında yüksek çözünürlüklü dijital slayt görüntüler elde edilebilmektedir [5,6].

TSG genel olarak iki süreç içerir. İlk süreç, tarama ile (scaning) büyük bir dijital görüntü oluşumunu sağlayan uzmanlaşmış bir donanım, ikinci, bu büyük dijital dosyaları birleştirerek görüntü oluşturmak ve bu görüntüyü işlemek ve kaydetmek için geliştirilmiş uzmanlaşmış yazılım. Bu yazıda sadece donanım kısmı ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Şekil.1' de Olympus firmasının geliştirdiği VS200 TSG cihazı görülmektedir.

(a)



(b)

Şekil.1 (a) Olympus firmasının 2019 da piyasaya sürdüğü VS200 TSG cihazı (Hacettepe Üniversitesinde ve Acıbadem Hastahaneler zincirinde kullanılmaktadır). b) Araştırma amacıyla kullanılan VS200 ile elde edilmiş görüntünün ticari VS200 ile karşılaştırması [7]

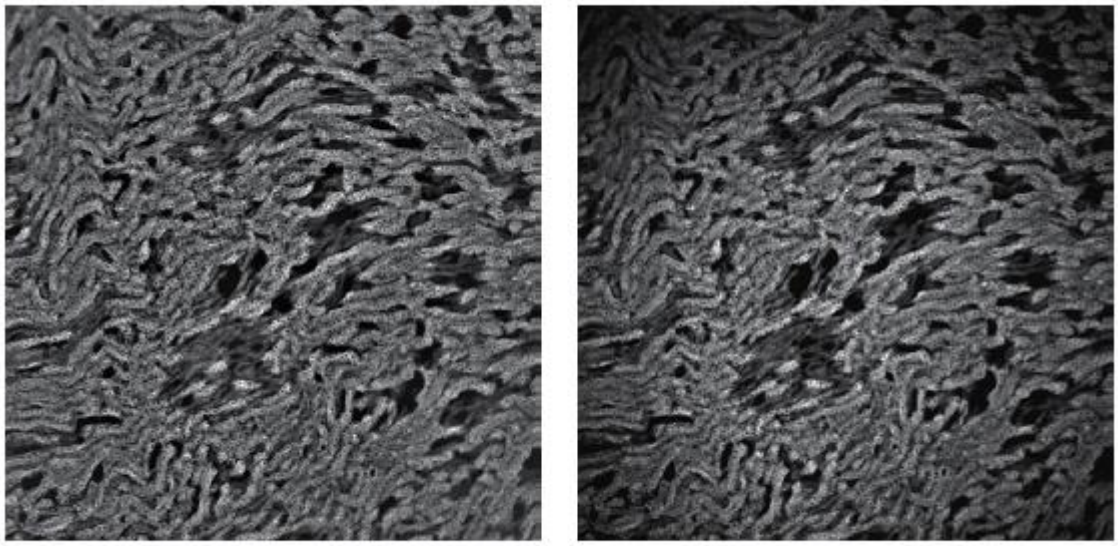
Bütün TSG cihazlarında aşağıda verilen temel bileşenler vardır:

1- Lens hedeflerine sahip bir **mikroskop**,
2- **Işık kaynağı** (parlak alan veya floresan),
3- Cam slaytları yüklemek için **robotik,**
4- Görüntü yakalamak için bir ya da daha fazla **kamera,**
5- **Bilgisayar** (yüksek çözünürlüğe sahip monitör)
6- Dijital slaytları işlemek, yönetmek ve görüntülemek için **yazılım**.

Bir TSG tarayıcısının kalitesini bu altı parametre belirler.

Hemen hemen bütün TSG cihazlarında 20x, 40x, objektifler bulunmakla birlikte bazılarında ilave olarak 2.5x, 10x 60x, 100x objektif seçenekleri de vardır. Taramalar genellikle 20x ve 40x objektifler ile yapılmakta ve 15mmx15mm slaydın 20x objektifle taraması standart kabul edilmektedir. Genellikle 20x objektiflerin sayısal açıklığı (Numerical aperture, N.a.) 0.75 dir [8]. 15mmx15mm slaydın 20x objektifle tarama hızı ortalama 30s ile 60 s arasında değişmektedir[8].

VS200 cihazında yüksek kalite görüntü elde edebilmek için x- line mercek sistemi kullanılmaktadır. X-line mercek sistemi eş zamanlı olarak gelişmiş sayısal açıklık, renk kayma doğrultması (chromatic aberation) ve mükemmel düz görüntü sağlıyor. Olympus ve diğer bazı firmalarda objektif olarak plane-Apochromatic objektifler kullanılmaktadır. Bu objektiflerin diğerlerine oranla çözünürlükleri yüksektir 0.055μm/pixel [7]. VS200 cihazında sinek gözü mercek sistemi kullanılmaktadır. Şekil.2'de bir numunenin sinek gözü mercek sistemi kullanılarak ve kullanılmadan alınmış görüntüleri görülmektedir. Şekilden de görüleceği üzere sinek gözü mercek sistemi kullanılarak elde edilen görüntü daha net ve kenarlar daha keskindir [9].



Şekil.2. Numunenin (a) Fly-eye mercek sistemi kullanılarak, b) kullanılmadan alınmış görüntüsü.

Axio Scan Z1 cihazında üç değişik tür mercek seçeneği bulunmaktadır:

1. N-Achroplan (2.5x, 10x, 20x, 40x)

2. Fluar (2.5x, 5x)

3. Plan-Apochromat (10x, 20x, 40x) [8]

Işık Kaynağı

TSG cihazlarında ışık kaynağı olarak ya Halojen lamba [10] veya LED [11] kullanılmaktadır. ZEIS Axio Scan Z1 cihazında 400 nm ile 700 nm arasında ışınım yapabilen LED ler kullanılmaktadır. Floresan modu için ise 385 nm, 423 nm, 511 nm, 555 nm, 590 nm, 631 nm, 735 nm dalgaboylarında ışıma yapan LED ler veya 120V HXP Halojen lamba kullanılmaktadır [11].

VS200 slayt tarayıcı, aydınlık alan, floresan, karanlık alan, faz kontrastı ve basit polarizasyon için kullanılabilir. Bu esneklik, yalnızca belirli koşullar altında görülebilen yapıları görüntülemek için farklı gözlem yöntemlerini birleştirmemizi sağlar. Örneğin, karanlık alan, yüzeyde lekelenmemiş bir floresan örneğinin uygun bir genel bakış görüntüsünü elde etmeye yardımcı olur. ve genel bakış sinyali ile odaklanmış floresan sinyali arasında en iyi kontrast ölçeklemesini sağlar.

Kamera

Axio Scan Z1 cihazında

• Hitachi HV F202

• Axiocam 506 mono

• Hamamatsu ORCA-Flash 4.0

kameralar kullanılmaktadır.

Tablo.1 de ülkemizde temsilcilikleri bulunan dört büyük firmanın son 10 yıl içinde ürettikleri TSG cihazlarının özellikleri verilmiştir.

Firma	Model	S. K.	G. M.	T. H.	G. Ç □m/pix	S. F.	N. A	B. C.
Zeiss	Axio Scan Z1	12 sl 100 sl	BF, F	4 dak	20x; 0.22 40x; 0.11	TIFF, JPEG, PNG, GIF	0.95	1D 2D
3D Histech	Panoromic 250	250, 12 150, 60	BF, F	3.6 dak	20x; 0.46 40x; 0.23	JPG, MRXS JPG2000	20x;0.8 40x0.95	1D 2D
Olympus	VS200	200	BF, F DF	110 sa, 3 dak	O10x; 0.548 O20x; 0.274 O40x;0.137 O60xO;0.091 O100xO; 0.055 (XO: yağlı seç)	BTIF JPEG200 0TİF, JPEG, BTG	0.4 0.8 0.95 1.42 1.45	1D 2D
Hamamatsu	NanoZoomer S360	360	BF, F	60 sa,	20x; 0.46	JPEG comp.	0.75	1D 2D
	S60	60		60 sa	20x; 0.46	JPEG	0.75	
	SQ	1		2.5 da	20x; 0.46	JPEG	0.75	

BF: Aydınlık alan, F: Floresan, S.K.: slayt kapasitesi, T. H. Tarama hızı, G. Ç. :görüntü çözünürlüğü, S. F.: Slayt formatı, B.C. Barcod

Tabloya bakıldığında tarama hızlarının, görüntü çözünürlüğünün slayt kapasitelerinin farklı değerler aldığı görülmektedir. Bazı firmaların tarama hızları küçük iken slayt kapasiteleri ve çözünürlüğü yüksektir. Diğer bazı firmaların da slayt kapasiteleri küçük iken tarama hızları ve görüntü çözünürlüğü yüksektir.

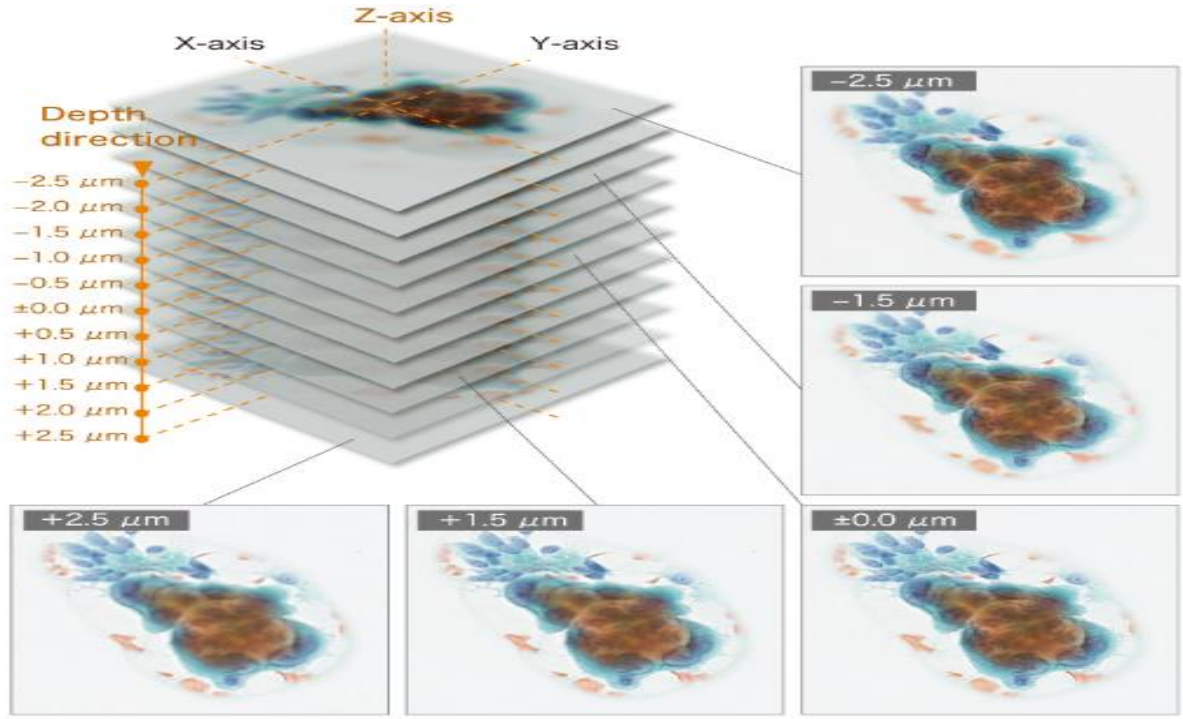
Tarayıcının görüntü çözünürlüğü, mikroskop objektifine (20x, 40x), objektifin sayısal açıklığı na (N.a., kullanılan objektiflerde ortalama 0.75 tir.), kullanılan kamera sensörünün kalitesine bağlıdır.

Bir slaydın 40x objektifle taraması bir kaç Gigabayt büyüklükte dosya oluşturabilir. Örneğin tipik bir 1600 Mega piksel dijital slayt yaklaşık 4.6GB lik bir hafıza gerektirir [5]. Bilgisayar hızlarında ve depolama kapasitesindeki ultra artışlar dijital patolojinin bu çok büyük dosyalarla kolayca baş edebilmesini sağladı.

Firmaların hemen hepsinde z-stack fonksiyonu mevcuttur.

Z-stack fonksiyonu

Kalın numunelerin yüksek çözünürlüklü dijital görüntülerinin elde edilmesinde ‘z-stack’ fonksiyonu kullanılır. z-stack fonksiyonunun önemi ışık mikroskobu ile net görüntü elde edilemeyecek derecede kalın dokuların yüksek çözünürlüklü görüntüsünün elde edilebilmesinde yatar. Aşağıdaki şekilde 5 µm kalınlığında bir numunenin Nanozoomer cihazı ile 0.5 µm aralıklarla elde edilmiş görüntüsü görülmektedir.



Şekil.3 Nanozoomer TSG cihazında 5mm kalınlığındaki numunenin z-stack elde edilmiş görüntüleri [11].

Dijital Patolojide Yapay Zeka Uygulamaları

Yapay zeka(YZ) özet olarak önceden toplanmış görüntü verileri üzerinden işaretleme ve derecelendirme yoluyla karar verebilecek yani 'machine learning' yapabilecek algoritmaların geliştirilmesi olarak tanımlanabilir. Bunun için çeşitli istatistiksel yöntemler kullanılır.

Patolojide yapay zeka kullanımının patologların tanıda ve porognozda işlerini kolaylaştıracağı ileri sürülmüştür [12]. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumsuzluğun YZ algoritmalarıyla azaltılacağı, tanıda ve özellikle kanser hastalıklarının derecelendirilmesinde objektiflik ve standardizasyon sağlayacağı düşünülmektedir[13]. Yerli Virosoft firmasının geliştirdiği YZ algoritmaları ülkemizde 15, devlet ve özel sağlık kuruluşlarında kullanılmaya başlandı [14]. Firma yetkilileri yakın bir gelecekte bu sayının 40 a çıkarılacağını belirtmişlerdir [14].

Dermapatolojide gerçekleştirilmiş olan Dermo AI isimli algoritma deri biyopsilerinde %100 doğrulukla hassas bir şekilde sınıflandırılabilmiştir [13,15]. Nefrotik Sendrom Çalışma Ağı adıyla dijital materyal depolama ve derecelendirme çalışması nefrotik senromlu 450 hastaya ait böbrek biyosileri 400 den fazla parametre açısından değerlendirilmiş ve işaretlenmiştir [13,16].

Pandemi döneminde DP nin kullanımı

Pandemi döneminde Bütün işyerlerinde personel sayısının azaltılmaya gidilmesiyle hastahanelerde bundan nasibini aldı ve özellikle patoloji bölümlerinde iş hacmi düştü. Fakat dijital patolojinin uygulandığı sağlık kuruluşlarında pandemi öncesi iş hacmi ve raporlama gerçekleştirilebildi [12,17,18]. Pandemiden en çok etkilenen İtalyanın kuzeyindeki Lombardiya ve Piedmont bölgesindeki Biella Hastanesinde 9 Mart-27 Mart (2020) tarihleri arasında 15 iş gününde 405 vakanın uzaktan raporlaması yapılabildi[17].

Hindistanın 3. en büyük kanser araştırma Hastanesi olan Tata Memorial Center'de, 21 Mart-30 Haziran tarihleri arasında 7 alt uzmanlık alanında 616 ayrı parça dahil 567 biyopsi vakasında dijital patoloji ile uzaktan raporlama yapıldı [18].

TSG ülkemizde de akademik ortamlarda, ikinci görüş tanıları (tele-danışma), eğitim amaçları ve araştırma faaliyetlerinde popüler hale geldi. Hacettepe Üniversitesi, Ege Üniversitesi ve Acıbadem sağlık grubunda, TSG özellikle eğitim ve araştırma amaçlı kullanıma başlandı.Acıbadem hastaneler zinciri Virosoft yazılım firmasıyla ülkemizde en çok görülen meme, prostat, akciğer ve karaciğer kanser hastalıklarının tanı ve prognoz hakkında yapay zeka üzerine bir proje çalışması başlattı [14]. Dijital patolojinin daha fazla gelişmesini ve de

daha fazla fayda elde edilmesini engelleyen en önemli faktör dünyada ve ülkemizde herhangi bir standardın henüz oluşturulmamış olmasıdır.

Sonuç ve Değerlendirme

Dijital Patoloji dünyada ve ülkemizde gelişimini sürdürmektedir.

Yapay zeka algoritmalarının kullanımı patologlara tanıda ve kanser hastalıklarının derecelendirilmesinde kolaylıklar sağlamaktadır.

DP alanında bir standardın oluşturulması ülkemizde DP nin gelişimini ve yaygınlaştırılmasını hızlandıracaktır.

Referanslar

1. Ferreira R, Moon B, Humphries, Sussman A, Saltz J, Miller R, Demarzo A. The virtual microscope. *AMIA Ann Fall Symp*. 1996: 449–453..
2. Rojo MG, Garcia GB, Mateos CP, et al. Critical comparison of 31 commercially available digital slide systems in pathology. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(4):285–305.
3. Soenksen DG. A fully integrated virtual microscopy system for ultra-fast slide scanning, storage, viewing, annotation, and processing. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:805.

4. Gilbertson JR, Patel AA, Yagi Y. Clinical slide digitization – whole slide imaging in clinical practice. In: Gu J, Olgilive RW, et al, editors. *Virtual Microscopy and Virtual Slide in Teaching, Diagnosis, and Research*. Boca Rotan, FL: Taylor and Francis; 2005.

5. N. Farhani, A.V. Parwani, L. Pantanowitz, "Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives", Pathology and Laboratory Medicine International, (2015).

6. https://www.biocompare.com/12104-Equipment/4462209-Axio-Scan-Z1-Slide-Scanner/
7. https://www.olympus-global.com/news/2019/nr01430.html
8. https://seltokphotonics.com/upload/iblock/2b3/2b38da229bf0dc1fb1473ca053e4b2a1.pdf
9. https://www. olympus-lifescience.com/en/solutions-based-systems/vs200/
10. W-C Cheng, F. Saleheen, A. Badeno, Color Research and Application, V:44, Issue:3, (2019)pp: 322-334.
11. www.hamamatsu.com.

12. Türkmen İ, "Dijital Patoloji ve Yapay Zeka", SD Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu, (2021) 58. Sayı sayfa: 72-75

13. Şensu S, Erdogan N, Gürbüz YS, "Patolojide Dijital Çağ ve Yapay Zekâ: Temel Bilgiler", Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2020;40(1):104-12

14. http://www.saglikteknoloji.com/dijital-patolojide-yapay-zeka-ve-karar-destek-sistemleri/

15. Olsen TG, Jackson BH, Feeser TA, Kent MN, Moad JC, Krishnamurthy S, et al. Diagnostic performance of deep learning algorithms applied
to three common diagnoses in dermatopathology.J Pathol Inform. 2018;9:32.

16. Barisoni L, Nast CC, Jennette JC, Hodgin JB,Herzenberg AM, Lemley KV, et al. Digital pathology evaluation in the multicenter Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE). Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(8):1449-59.
17. D.S. Liscia, D. Bellis, E. Biletta, M. D'Andrea, C. A. Croci, U. Dianzani,, "Whole-Slide Imaging Allows Phathologists to work Remotely in Regions with Severe Logistical Constraints Due to Covid-19 Pandemic", JPathinformatics.org (2020)nIP: 193.140.73.50).

18. V. Rao, R. Kumar, S. Rajaganesan, S. Rane, G. Deshpande, S. Yadav, A. Patil, T. Pai, S. Menon, A. Shah, K. Rabade, M. Ramadwar, P. Panjwani, N. Mittal, A. Sahay, B. Rekhi, M. Bal, U. Sakhadeo, S. Gujral, S. Desai "Remote reporting from home for primary diagnosis in surgical pathology: A tertiary oncology center experience during the COVID-19 pandemic", *J Pathol Inform* 2021

Presentation ID / Sunum No= 79

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-0111-3798

Sağlık Çalışanlarının Hasta Hakları Yönetmeliğine İlişkin Mevzuatla İlgili Donanımını ve Farkındalığının Değerlendirilmesi

Assoc. Prof. Dr. Dilek Orbatu[1], Ph.d. Cand. Fatma Daşdemir[1], Prof.Dr. Murat Bektaş[2], Prof.Dr. Demet Alaygut[3]

[1]İzmir S. B. Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Fakültesi
[3]İzmir S. B. Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

İnsanın hayatta kalabilmesi için kendini ifade etmesi mutlaktır ve temel gereksinimlerinden biridir. Sağlık Bakanlığı, hasta hakları yönetmeliği kapsamında tüm hasta ve yakınlarına iletişime geçerek, başvuru yapabileceği hastane hasta hakları birim hizmeti sunmaktadır. Sağlık kurumlarında hasta hakları birimi, şikâyetlerinin değerlendirilip çözüm oluşturulduğu ekonomik ve etkili bir Hasta Şikâyet Yönetim Sistemidir. Hasta ile sağlık çalışanları arasındaki iletişim ve yaklaşımın doğru ve etkin olması hem hasta açısından hem de sağlık çalışanı açısından ortak derecede önemlidir. Bu çalışmanın hasta ve hekim ilişkilerinin düzenlenmesinin iyi iletişim teknikleri kullanılması yanında, bağlı bulunduğu kanuni yönetmeliklerle de düzenlendiği gerçeğine yönelik mesleki farkındalık düzeyini belirlemektir. Yöntem; Tanımlayıcı çalışma, İzmir SBÜ Tepecik EAH' nde yer alan farklı branşlardaki asistan ve uzman hekimlerin yanıtladığı TC Sağlık Bakanlığı tarafından 26.02.2016 tarihinde güncellenen Hasta Hakları Yönetmeliği'nin içeriği ile ilgili anketin 96 hekime uygulanarak elde edilmiştir. Bu veriler SPSS 25 paket programı kullanılarak, frekans, yüzde, pearson korelasyon analizi, Kruskal Wallis testi, ileri analiz için bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney U testi gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre hasta hakları Yönetmeliği'nin içeriği ile ilgileri soruları cevaplayan hekimlerin, demografik özellikleri ve çalışma yıl ortalamaları 11±1.61'dır. Kliniklerde hekimlerin çalışma yılı ile sorulara verilen doğru cevap sayısı toplamlarının istatiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < .05$). Uzmanların doğru cevap ortalaması 12.32+2.21 ve asistanların doğru cevap ortalaması 10.00+2.91 olarak saptanmıştır. Uzmanların doğru cevap sayısının anlamlı şekilde asistanlardan yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Hekimlerin çalıştıkları kliniklere göre doğru cevap ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Sağlık çalışanlarının tüm sorulara yanlış cevap oranının %57 olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, Hasta Hakları mevzuatında hastaya uygulanan müdahalelerdeki yasal haklardaki bilgi eksikliklerin olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma hasta hakları yönetmeliği farkındalık düzeyindeki eksikleri giderecek müdahaleler ile sağlıkta şiddetin olmadığı, karşılıklı memnuniyetin ve kalitenin yüksek olduğu sağlık hizmeti sunumu ile toplum sağlığı ve refahı sağlanabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hasta Hakları Yönetmeliği, Hasta, Sağlık Çalışanları.

Giriş

İletişim insanın nefes aldığı her yerde ve her zaman bulunmaktadır. Doğumdan sonra bebeğin etrafını fark etmesiyle iletişim başlar ve ölene kadar devam eder. Bu iletişimin özelliğini belirleyen değişkenler sağlık çalışanlarının özelliklerinden bazen de hastaların özelliklerinden köken alabilmektedir. Sağlık siteminin pek çok çıktısı sağlık çalışanları hasta iletişiminin niteliğinden yakından etkilenmektedir İnsanın hayatta kalabilmesi için kendini sözlü ve sözsüz olarak ifade etmesi mutlaktır ve temel gereksinimlerinden biridir (15). Bu gereksinim göz önüne alan Sağlık Bakanlığı, hasta hakları yönetmeliği kapsamında tüm hasta ve yakınlarına yazılı ve sözlü iletişime geçeceği, başvuru yapabileceği hastane hasta hakları birim hizmeti sunmaktadır (3). Sağlık kurumlarında hasta hakları birimi, hasta ve yakınlarının kendini ifade ederek başvuruda bulunduğu, şikâyetlerinin değerlendirilip hasta – sağlık çalışanı arasındaki iletişimi sağlayarak sorun çözümü oluşturulduğu, hasta memnuniyetini ve kurum hizmet kalitesini artıran oldukça ekonomik ve etkili bir *Hasta Şikâyet Yönetim Sistemi*dir (1,4). Hasta ile sağlık çalışanları arasındaki iletişim ve yaklaşımın doğru ve etkin olması hem hasta açısından hem de sağlık çalışanı açısından önemlidir. İyi ve insani iletişim sayesinde hasta, takip ve tedaviye daha istekli ve sağlık çalışanından memnuniyeti arttırırken; sağlık çalışanı açısından da çalışanların işlerinin daha hızlı, stresi az, mutlu ve güvenli çalışmasını sağlar. Bu durumun sağlanmasında, iyi, etkili ve insana saygılı iletişimin karşılıklı olması, toplumun da bu konuda bilinçlenmesi önemlidir. İnsan haklarının temelini oluşturan Hasta Haklarının insan onur ve bütünlüğünün korunması için var olan haklardır. Bu haklar vazgeçilemez, devredilemez ve evrensel niteliktedir. Hasta hakları; önce uluslararası sözleşme ve bildirgelere sonra hak talebini karşılayacak yasal düzenlemeler ile uygulamaya girmiştir (16). İnsanın yüce, kutsal ve dokunulmaz varlığına bağlı bulunan değerler bütünü insan haklarını oluşturur. Hak ise hukuki kurallar ve esasların geçerli olduğu hukuk düzeninin kişilere tanıdığı yetkilerdir. Bir ilişkide taraflar karşılıklı hak ve sorumluluklara sahiptir. Taraflardan biri için hak olan, diğer taraf için sorumluluktur. Karşılıklı sorumluluk doğurmaktadır. Yeni insan hakları ana kavramı içinde; Kadın Hakları, Tüketici Hakları, Hasta Hakları ve bunlar gibi birçok haklar belirlenmiştir. Üçüncü kuşak haklar; dayanışma, tüketici, çevre, hasta haklarıdır (16). Temel insan haklarının sağlık alanında farklılaşmış bir uzantısı olarak kabul edilen hasta hakları, sağlık hizmetlerinden faydalanma ihtiyacı bulunan fertlerin, sırf insan olmaları vasfı ile sahip bulundukları T.C. anayasası, milletler arası antlaşmalar, kanunlar ve diğer mevzuat ile temin alınmış bulunan haklarını ifade eder. İlk olarak 1998 de düzenlenmiş olan hasta hakları yönetmeliği 2016 ve 2019 yılında güncellenmiş olmasına rağmen hem hastalar hem de hekimler tarafından çok iyi bilinmemektedir. Hasta hakları kavramı her ne kadar tıp hukukunun içerisinde değerlendirilen bir kavram olsa da ortaya çıkışının hukuk değil hekimlik sanatı kökenli olduğu söylenebilir. Tanım olarak bakıldığında hasta hakları; hastaların karşılanması gereken temel gereksinimlerini ifade etmektedir (14).

Hasta hakları temel olarak Lizbon Bildirgesinde ortaya konulmuştur. Bu bildirgenin ana hatları ile hekim-hasta ilişkisiyle ilgili olduğu ifade edilebilir. Türkiye'de "sağlık hakkı" kavramı ilk kez 1961 Anayasasında yer almış ve 1982 Anayasasında da korunmuştur. Hasta hakları alanındaki ilk ciddi çalışma, Sağlık Bakanlığı tarafından 1998 yılında çıkarılan "Hasta Hakları Yönetmeliği''dir. Bu yönetmelikte hasta hakları "sağlık hizmetlerinden faydalanma ihtiyacı bulunan fertlerin sırf insan olmaları sebebiyle sahip bulundukları ve T.C. Anayasası, milletlerarası antlaşmalar, kanunlar ve diğer mevzuat ile teminat altına alınmış bulunan hakları ifade eder" şeklinde tanımlanmıştır (11). Çıkarılan bu yönetmelikle belirlenen hedeflere ve standartlara ulaşılması için atılması gereken adımlar ile neyin, nasıl ve kim tarafından yapılacağına ilişkin uygulama programı ise 2003 yılında yürürlüğe sokulan "Sağlık Tesislerinde Hasta Hakları Uygulamalarına İlişkin Yönerge" ile gerçekleştirilmiştir (12). Hasta hakları ihlallerinin yapılan çalışmalar incelendiğinde en çok bilgilendirme yani sağlık çalışanı-hasta ve yakınları ile iletişim sorunundan kaynaklı olduğu görülmektedir. Bu durum sağlık çalışanından kaynaklı ise, toplumda sağlık çalışanlarına ve hastaneye karşı olumsuz yargılar oluşması yanında güvensizliğe de neden olabilmektedir. Hastadan kaynaklı ise de, sağlık çalışanları ile çatışma yaşanır ve sağlık çalışanları tarafından zor hasta gurubu olarak değerlendirilmektedir. Hastanın iyileşme ve uyum süreci uzamaktadır. Olumsuz iletişim her iki tarafı psikolojik yönde etkiler, hizmet sunumunda ve alımında eksikliklerin oluşmasına neden olur, hizmet kalitesini olumsuz yönde etkiler Hasta hakları seviyesinin yükseltilmesi sağlık hizmeti sağlayıcılarının öncelikleri arasında yer almaktadır ve her toplumda da genel sağlık düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (14). Tüm bu sebeplerden bu alanda özellikle hastanede çalışan sağlık çalışanları ve hastalar arasındaki ortak iletişim ve moderatörlüğün sağlanabilirliğini gösteren hasta hakları mevzuatları ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğu belirlenmektedir. Bu çalışmanın amacı hasta ve yakınlarının, hekim ilişkilerinin düzenlenmesinin iyi iletişim teknikleri kullanılması dışında bağlı bulunduğu kanuni yönetmeliklerle de düzenlendiği gerçeğine yönelik mesleki farkındalık düzeyini saptamaktır. Böylece ortaya çıkacak olan farkındalık düzeyindeki eksikleri giderecek müdahaleler ile

sağlıkta şiddetin azalacağı, karşılıklı (hekim-hasta) memnuniyetin yüksek olduğu sağlık hizmeti sunumu ile toplum sağlığı ve refahı sağlanabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma hekim ilişkilerinin düzenlenmesinin iyi iletişim teknikleri kullanılması dışında bağlı bulunduğu kanuni yönetmeliklerle de düzenlendiği gerçeğine yönelik mesleki farkındalık düzeyini saptamak amacı TC Sağlık Bakanlığı tarafından 26.02.2016 tarihinde güncellenen Hasta Hakları Yönetmeliği'nin içeriği ile ilgili toplam 16 sorudan oluşan anket Aralık 2019 yılında 96 hekime uygulanmıştır. Örneklem gurubu ise 01.11.2019 – 31.12.2019 tarihleri arasındaki İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastane nde yer alan farklı branşlardaki asistan ve uzman 96 hekim oluşturmaktadır. Verilerin analizinde SPSS 25,0 istatistiksel paket program kullanıldı. İstatiksel çözümleme olarak verilerin değerlendirilmesinde, frekans tabloları, sayı-yüzde ile kategorik değişkenler arası ilişkileri incelemede ise Pearson ki-kare istatistik testleri kullanıldı. Hekimlerin cinsiyet ve çalıştıkları pozisyonlara göre doğru cevap ortalamalarının karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, çalıştıkları kliniklere göre doğru cevap ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ileri analiz için bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışma yılı ile doğru cevap ortalaması arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmayı İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastane nde yer alan farklı branşlardaki asistan ve uzman 96 hekim oluşturmaktadır. Bu hekimlere, TC Sağlık Bakanlığı tarafından 26.02.2016 tarihinde güncellenen Hasta Hakları Yönetmeliği'nin içeriği ile ilgili toplam 16 sorudan oluşan anket uygulamıştır. Hasta hakları Yönetmeliği'nin içeriği ile ilgileri soruları cevaplayan hekimlerin demografik özellikleri ve çalışma yıl ortalamaları 11±1.61'dır (Tablo 1). Kliniklerde hekimlerin çalışma yılı ile sorulara verilen doğru cevap sayısı toplamlarının istatiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < .05$). Araştırmanın çalışma gurubunda kadınların %66.7 si erkeklere oranla (%33.3) daha fazla katılım gösterdiği görülmektedir.

Tablo.1 HHY (Hasta Hakları Yönetmeliği) sorularını cevaplayan hekimlerin Demografik Bilgileri

	Kişi (n)	**Yüzde (%)**
Cinsiyet		
Kadın	64	%66.7
Erkek	32	%33.3
Toplam	96	%100
Mesleki kıdem yılı		
1-5 yıl	14	%14.6
6-11 Yıl	35	%36.4
12-25 Yıl	22	%22.9
25 yıl ve üzeri	25	%26
Toplam	96	%100
Hekim Branşları		
Çocuk	50	%52.2
Radyoloji	5	%5.2
Biyokimya- Mikrobiyoloji	12	%12.5
Cerrahi	17	%17.7
Dâhiliye	5	%5.2
Aile Hekimi	7	%7.2

Toplam	96	%100
Yüzdeler her bir parametre için 96 hekim bildirimine göre hesaplanmıştır. Mesleki kıdem yılı, kamu kıdem kademe yılına göre kategorize edilmiştir.		

Sağlık çalışanlarının tüm sorulara yanlış cevap oranının %57 olduğu ve bu soruların 4, 9, 13, 14, 15 ve 16. sorulardır (%35). Bu sorular Hasta Hakları mevzuatında hastanede yatan hastaya uygulanan müdahalelerle ilgili sorulardır. Ayrıca çalışmadaki hekimlerin çalışma yılı ile sorulara verilen doğru cevaplarla ilişkili olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 2. Cinsiyete Göre Doğru Cevap sayılarının Karşılaştırılması

Cinsiyet	n	Ortalama	Standart Sapma	t	p
Kadın	64	10.98	2.65	0.025	0.980
Erkek	32	11.00	3.28		

Kadın sağlık çalışanlarının puan ortalaması 10.98+2.65 ve erkek sağlık çalışanların 11.00+3.28 olarak saptanmıştır (Tablo 2). Kadın ve erkek sağlık çalışanların doğru cevap ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 3. Görevlere Göre Doğru Cevap sayılarının Karşılaştırılması

Görev	n	Ortalama	Standart Sapma	t	p
Uzman	41	12.32	2.21	4.440	0.000
Asistan	55	10.00	2.91		

Uzmanların doğru cevap ortalaması 12.32+2.21 ve asistanların doğru cevap ortalaması 10.00+2.91 olarak saptanmıştır (Tablo 3). Uzmanların doğru cevap sayısının anlamlı şekilde asistanlardan yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 4. Çalışılan Kliniğe Göre Doğru Cevap sayılarının Karşılaştırılması

Çalışılan Klinik	n	Ortalama	Standart Sapma	X^2 KW	p
Çocuk	50	9.98	2.44	18.486	0.001
Radyoloji	5	14.40	3.05		
Biyo-mikro	12	11.92	2.31		
Cerrahi	17	12.41	2.74		
Dâhiliye	5	11.60	0.54		
Aile Hekimi	7	10.29	4.23		

Hekimlerin çalıştıkları kliniklere göre doğru cevap ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan ileri analizde farkın radyolojide çalışanlar ile çocuk kliniklerinde çalışanlar, biyo-micro çalışanlar ile çocuk kliniklerinde çalışanlar arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 5. Görevlere Göre Doğru Cevap sayılarının Karşılaştırılması

Değişkenler	**Doğru Cevap sayısı**	
	r	**p**
Çalışma Yılı	0.237	0.029

Hekimlerin çalışma yılı ile doğru cevap ortalamaları arasında düşük düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Hekimleri çalışma yılı arttıkça doğru cevap sayısı artmıştır (Tablo 5).

SONUÇ TARTIŞMA

İnsan hakları; insan onur ve bütünlüğünün korunması için var olan haklardır. Bu haklar vazgeçilemez, devredilemez ve evrensel niteliktedir. Hasta hakları önce uluslararası sözleşme ve bildirgelere sonra hak talebini karşılayacak yasal düzenlemeler ile uygulamaya girmiştir (16). Hasta hakları; sağlık hizmetlerinden faydalanma ihtiyacı bulunan fertlerin, sırf insan olmaları vasfıyla sahip oldukları ve T.C. Anayasası, Uluslararası Antlaşmalar, Kanunlar ve diğer Mevzuat ile teminat altına alınmış bulunan hakları ifade eder (11, 14). İlk olarak 1998 de düzenlenmiş olan hasta hakları yönetmeliği 2016 ve 2019 yılında güncellenmiş olmasına rağmen hem hastalar hem de sağlık çalışanları tarafından çok iyi bilinmemektedir. Bu çalışma sonuçlarında hasta hakları uygulamalarına dair güncel ulusal literatür incelendiğinde, benzer kapsamlı çalışmalarda rastlanan ve katkı sağlayacağı düşünülen bulgulara ulaşılmıştır. Literatürde rastlanan bulgular incelendiğinde çalışmamız sonucunda elde edilen bulgularla önemli ölçüde örtüştüğü, görülebilmektedir.

Teke ve arkadaşlarının 2007 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eğitim Hastanesi'nde görev yapan hemşirelerin hasta hakları konusundaki bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi ve sağlık hizmetlerinin sunumunda hasta haklarının öneminin vurgulanması amacıyla yapmış oldukları çalışma sonuçlarına göre hemşirelerin önemli bir kısmının hasta hakları konusunda mezuniyet öncesi ve sonrasında standart ve nitelikli bir eğitim almamış olduğu saptanmıştır. Hemşirelerden % 21,7'si (26 kişi) hasta hakları konusuyla hiç karşılaşmadığını, % 35,8'i (43 kişi) hasta hakları konusu ile okuldaki eğitimleri esnasında karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Eşiyok ve arkadaşları (2007) tarafından hasta hakları konusundaki bilgi düzeylerini belirlemek amacıyla 269 diş hekimi üzerinde yapılan çalışmanın sonuçlarına bakıldığında hasta hakları konusunda diş hekimlerinin %90.7'si bilgilerini kısmen yeterli ya da yetersiz bulmaktadır. Bu çalışmalarla benzer sonuçlara sahip çalışmamızda, hasta hakları savunucu rolü olan sağlık çalışanlarının tüm sorulara yanlış cevap oranının %57 olduğu ve bu soruların 4, 9, 13, 14, 15 ve 16. Sorular olduğu (%35); bunun Hasta Hakları mevzuatında hastanede yatan hastaya uygulanan müdahalelerle ilgili olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmadaki hekimlerin çalışma yılı ile sorulara verilen doğru cevaplarla ilişkili olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Hasta hakları yönetmeliği ile ilgili bilgi eksikliğinin olduğu benzer bulgularla uyumludur. Bir kamu hastanesinde görev yapan sağlık çalışanlarının hasta hakları konusundaki algılamalarını belirlemek ve hasta hakları uygulamalarının önemini vurgulamak amacıyla Kılıçarslan ve diğerleri (2012) tarafından yapılan çalışmada katılımcıların %53.4'ü son bir yılda hasta hakları ile ilgili farkındalık algılarını artıracak herhangi bir eğitim almadıklarını belirtmiş, genel olarak sağlık çalışanlarının hasta hakları algı düzeyi puan ortalamaları 5 üzerinden 3.42±0.27 olarak bulunmuştur. Cinsiyet, meslek, yaş, eğitim ve meslekte çalışma süresi ile sağlık çalışanlarının hasta haklarına yönelik algı puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hasta hakları ile ilgili eğitim alan ve almayan iki grup arasında algı puanları açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. 40 yaş üzeri çalışanların algı puanlarının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Yapılan çalışma sonucumuzda ise çalışma gurubundaki hekimlerin çalışma yılı ile doğru cevap verme oranlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Ocaktan ve arkadaşları (2004) birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapan sağlık personelinin bilgi düzeyi ve tutumlarını belirlemek amacıyla yaptıkları araştırmada deneklerin hasta hakları konusunda tutumları genellikle olumlu olarak değerlendirilmiştir. Ancak sağlık personelinin % 36.5'u hasta hakları konusunda bilgisini yetersiz hissettiğini ifade etmiştir. Demircan ve ark. (2008) Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik ve Sağlık Memurluğu Bölümü'nden 173 öğrenciyle yaptıkları çalışmada, öğrencilerin yaş grubu, cinsiyet, sınıf, okuduğu bölüm ile hasta haklarına yönelik sorulara verdikleri yanıtlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zülfikar ve Ulusoy'un 2001 yılında, hastaların hasta haklarına ilişkin farkındalık düzeylerini ortaya koymak amacıyla yaptıkları çalışmada, farkındalık puanı eğitim düzeyi kategorisi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yüksek eğitim seviyesinden en düşük eğitim seviyesine doğru hasta hakları farkındalık puanlarında sürekli bir düşüş eğilimi gözlenmiştir (5). Hasta hakları ile ilgili olarak Bayık ve Türkistanlı tarafından 1992 yılında yapılan araştırma da cinsiyet ile hasta hakları uygulamalarını değerlendirme açısından istatistiksel olarak farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda bu sonuçları desteklemektedir (14). Çeşitli başlıklar altında farklı sağlık profesyonelleri arasında yapılan çalışmalarda konu ile ilgili sürekli eğitim gerekliliği farkındalığı artırmak adına ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda da farkındalığın düzeyinin yapılan anket çalışması ile hekim boyutunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Hekimlerin hasta hakları yönetmeliği bilgi eksikliğini ortaya çıkaran çalışmada ayrıca

uzmanların doğru cevap sayısının anlamlı şekilde asistanlardan yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu çalışmadaki hekimlerin çalıştıkları kliniklere göre doğru cevap ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan ileri analizde farkın radyolojide çalışanlar ile çocuk kliniklerinde çalışanlar, biyo-micro çalışanlar ile çocuk kliniklerinde çalışanlar arasındaki farktan kaynaklandığı belirlenmiştir. Aynı zamanda hekimlerin çalışma yılı ile doğru cevap ortalamaları arasında düşük düzeyde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Hekimleri çalışma yılı arttıkça doğru cevap sayısı artmış olduğu saptanmıştır. Yasal zeminde bu denli ciddi bir dayanağı olmasına ve ilgili her kesimin harcadığı önemli çabalara rağmen, tıbbi uygulamaların gerektiği gibi yürütülebilmesi, sağlık hizmeti sistemlerinin gelişimi ve sağlık hizmetlerinin belirli bir yasal çerçeve içerisinde yürütülmesinde önemli başlıklardan biri olan "Hasta Hakları" konusundaki mevcut durumun ve ilerlemenin arzu edilen noktada olmadığı herkesçe kabul edilen bir tespittir (14). Sağlık hizmetinin tarafları olan sağlık hizmeti personeli ve hasta için de gerekliliği sürekli vurgulanan eğitim ve bilinçlendirme çabalarına hasta boyutuyla bakıldığında, hastaların önceye kıyasla artık çok daha bilinçli ve talepkâr oldukları görülmektedir. Bu açıdan hastaların farkındalığını artırmak için hastaneye kabulde konuyla ilgili bilgi verilmesi gibi atılabilecek pek çok adım söz konusudur. Bu noktada önemli olan hastalarda bilinçli bir farkındalık artışı sağlamaktır. Çünkü kimi durumlarda hastalar haklarını savunma çabası içindeyken hekimlerin profesyonel otonomi alanlarını ihlal etmeye kadar işi götürebilmektedirler. Hekimlerde koruma refleksi uyandırarak direnç ve kapanma davranışına dönüşmemesi için hastaların artan farkındalıklarına, bilinçli olmak gerekliliği ile bir sınır çizilmelidir (2, 14).

Sağlık hizmetleri sürecinin diğer temel bileşeni olan sağlık hizmeti çalışanları açısından, hastaların haklarını korumak zaten olağan bir sorumluluktur. Sürekli eğitim çabalarına ek olarak, sağlık hizmeti profesyonellerinin yetiştiği resmi eğitim programlarına hasta hakları ile ilgili derslerin eklenmesi, sahaya çıkmadan önce çalışanların hazırlıklı, farkında ve bilinçli olmasını sağlayacaktır. Hasta, haklarını bilmeli, sonuna kadar bunların arayışında olmalı fakat kendisi için hayati öneme sahip profesyonel sağlık hizmeti bilgisinin sahibi olan hizmet sunucularına karşı da itinalı hareket etmelidir. Sağlık hizmeti sunucusu ise her hastanın ayırt etmeksizin hakkını ve mahremiyetini korumakla yükümlü olduğunu unutmamalıdır (14). Türkiye'deki uygulamada görülen eksikliklerin ve engellerin tümünün ortadan kaldırılmasına yönelik olarak ciddi bir eğitim ve tanıtım çalışmasının yapılması sağlanmalıdır (16). Bu ise devletin öncülüğünde topyekûn bir bilinçlenme ile mümkün olabilmektedir. Bu çalışma hasta hakları yönetmeliği farkındalık düzeyindeki eksikleri giderecek müdahaleler (sürekli eğitim, bilgilendirmeler gibi) ile sağlıkta şiddetin azaldığı, karşılıklı memnuniyetin ve sağlıkta kalitenin yüksek olduğu hizmet sunumu ile toplum sağlığı ve refahının sağlanabileceğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Anderson K, Allan D, Finucane P. A 30-month study of patient complaints at a major Australian hospital. J Qual Clin Pract. 2018; 32 (5);1234-1239.
2. Zengin A, Erbaycu AE, Mertoğlu A, Yazıcı E, Çetinalp H. Türkiyede hasta hakları uygulaması: Bir Eğitim ve araştırma hastanesinin beş yıllık deneyimi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi. 2013; 27(2): 105-117.
3. Önal G, Civaner M. Hasta hakları uygulama yönergesi: Türkiye'de hasta haklarının yaşama geçirilmesi için bir adım. Türk Klinikleri Tıp Etiği Hukuku Tarihi. 2005;13: 203-208.
4. Zaybak A, Eşer İ, İsmailoğlu E. Bir üniversite hastanesinde hastaların hasta haklarını kullanma tutumlarının incelenmesi. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2012; 20 (2): 104 -111.
5. Zülfikar, F., Ulusoy, M. F. (2001). Are patients aware of their rights? Nursing Ethics, 8: 487–498.
6. Bayık, A., Türkistanlı, E. (1992). Hastaların hasta haklarını bilme bu haklardan yararlanma durumları ve karşılaştıkları riskler. III. Ulusal Hemşirelik Kongresi Kitabı, Esnaf Ofset Matbaacılık, Sivas, 778-782.
7. Demircan T, Özer F, Beydağ KD., (2008). Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Hasta Hakları Konusundaki Bilgi Düzeyleri. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 3(8):3-20.
8. Ocaktan E, Yıldız A, Özdemir O., (2004). Abidinpaşa Sağlık Grup Başkanlığı Bölgesinde Çalışan Sağlık Personelinin Hasta Hakları Konusundaki Bilgi ve Tutumları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 57 (3): 129-137.
9. Kılıçarslan N. Ve Ark. Hasta Haklarının Sağlık Çalışanları Tarafından Algılanması. Sağlıkta Performans Ve Kalite Dergisi. 2012; 2 (3): 47-62.
10. Eşiyok, B. Yaşar ZF, Turla A. Diş Hekimlerinin Hasta Hakları Konusundaki Bilgi Düzeyleri, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 367-371.
11. Hasta Hakları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, 08.05.2014 tarih ve 28994 sayılı Resmi Gazete, http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/05/20140508-3.htm,

12. Özlü T. (2005). Hasta Hakları, Timaş Yayınları, İstanbul.
13. Teke ve ark. Bir Eğitim Hastanesinde Görev Yapan Hemşirelerin Hasta Hakları Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2007: 6 (4)
14. Toygar Ş., AKYÜREK Ç., TURAÇ İ. Hasta hakları uygulamalarına ilişkin tarafların görüşleri: bir eğitim ve araştırma hastanesi örneği, Gazi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2015;17 (1): 136-139.
15. Başol E., Hasta İle Sağlık Çalışanları (Doktor Ve Hemşire) Arasındaki İletişim Sorunları Ve Çözüm Önerileri. 2018; 4 (1), 76 – 93.
16. Fırat A., Türkiye Sağlık İşletmelerinde Hasta Hakları ve Sorumlulukları, IGUSABDER. 2017; 2 (1), 157-173.

Presentation ID / Sunum No= 56

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3544-3509

Bursa Uludağ Üniversitesi Suam'a Başvuran Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Görülen Kızamıkçık Seroprevalansı

Rubella Seroprevalence Among Women of Childbearing Age Attendıng Bursa Uludağ Unıversity SUAM

Exp. Dr. Nazmiye Ülkü Tüzemen[1]

[1]*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

Özet

Çalışmamızın amacı doğurganlık çağındaki kadınlarda Kızamıkçık seroprevalansını araştırmak ve aşı ile önlenebilir bir hastalık için seronegatif hastaların oranını saptamaktır. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Kızamıkçık IgM ve IgG istemi ile gönderilen hasta serumlarına ait veriler Laboratuvar Bilgi Sisteminden alındı. Örnekler VIDAS® Rubella IgM ve VIDAS® Rubella IgG (VIDAS, bio- Merieux, Fransa) kitleri ile Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA) yöntemi ile çalışıldı. Üretici firmanın önerileri ile Rubella IgM için <0.8 IU/mL negatif, ≥0.8 IU/mL ile <1.2 IU/mL arası değerler sınırda, ≥1.2 IU/mL değerler pozitif, Rubella IgG için <10 IU/mL negatif, ≥10 IU/mL ile <15 IU/mL arası değerler sınırda, ≥15 IU/mL değerler pozitif kabul edildi. Çalışmaya doğurganlık çağındaki (15-49 yaş) kadınlar dahil edildi. Diğer yaş grubu ve cinsiyete ait veriler çıkarıldı. Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında 4082 doğurganlık çağındaki kadına ait serumdan eş zamanlı olarak çalışılan Kızamıkçık IgM ve IgG sonuçları değerlendirildi. Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda gebelerde Kızamıkçık seropozitifliği %94.3-97.8-95.1-%93.5-%95.1-%94.5 olarak saptanmakla birlikte çalışmamızda doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitiflik oranı %92.4 olarak bulundu. Aşı ile önlenebilir bir hastalık olan Kızamıkçık için seronegatif hasta oranı %3,7 olarak saptandı. Konjenital Kızamıkçık sendromu riski gösteren 4 hastanın gebe izlem polikliniğinde izlendiği bu nedenle gebelikte primer infeksiyon geçirilmesi ile ortaya çıkabilecek sorunlar düşünüldüğünde Kızamıkçık enfeksiyonu açısından etkin aşılama programlarının yürütülmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rubella, Seroprevalans, Kadın

Giriş-amaç

Kızamıkçık Rubivirüs cinsinden olup genellikle hafif seyirli bir hastalık olmasına rağmen, hamilelik döneminde enfeksiyon geçirildiği takdirde annede spontan düşüklere, fetüste ise işitme bozukluğu, kalp ve göz kusurları ve gelişimsel gecikme ile karakterize konjenital kızamıkçık sendromuna neden olan bir virüstür. 1969'da Kızamıkçık aşısının geliştirilmesinden önce Kızamıkçık her 6-9 yılda bir salgınlara neden oluyordu (1,2). Türkiye'de Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) aşısı olarak 2006 yılında aşı takvimine girdi (3). 2020'de güncellenen son aşı takvimine göre salgın riski olan bölgelerde 9-11. ayda ilave bir doz, 12. ayın sonunda bir doz, 48. ayın sonunda ise 1 Temmuz 2006 tarihinde doğanlardan başlamak üzere 48. ayına girmiş

tüm çocuklar, 1 Temmuz 2006 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretime başlamamış çocuklara ilköğretim 1. sınıfta aşı yapılır (4). Ayrıca Sağlık Bakanlığı çocukluğunda Kızamıkçık aşılaması yapılmamış ya da Kızamıkçık hastalığı geçirmemiş kadınlar nedeniyle tüm kadınlara bir doz kızamıkçık içeren aşı önermektedir (5). Çalışmamızın amacı doğurganlık çağındaki kadınlarda Kızamıkçık seroprevelansını araştırmak ve aşı ile önlenebilir bir hastalık için seronegatif hastaların oranını saptamaktır.

Materyal-metod

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Kızamıkçık IgM ve IgG istemi ile gönderilen hasta serumlarına ait veriler Laboratuvar Bilgi Sisteminden alındı. Örnekler VIDAS® Rubella IgM ve VIDAS® Rubella IgG (VIDAS, bio- Merieux, Fransa) kitleri ile Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA) yöntemi ile çalışıldı. Üretici firmanın önerileri ile Rubella IgM için <0.8 IU/mL negatif, ≥0.8 IU/mL ile <1.2 IU/mL arası değerler sınırda, ≥1.2 IU/mL değerler pozitif, Rubella IgG için <10 IU/mL negatif, ≥10 IU/mL ile <15 IU/mL arası değerler sınırda, ≥15 IU/mL değerler pozitif kabul edildi. Çalışmaya doğurganlık çağındaki (15-49 yaş) kadınlar dahil edildi. Diğer yaş grubu ve cinsiyete ait veriler çıkarıldı.

Bulgular

Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında 4082 doğurganlık çağındaki kadına ait serumdan eş zamanlı olarak çalışılan Kızamıkçık IgM ve IgG sonuçları değerlendirildi. Kızamıkçık IgM ve IgG sonuçları tabloda özetlendi. Seropozitif hasta oranı %92.4, seronegatif hasta oranı %3,7 olarak saptandı. Hastaların %0,7'sinde ise Kızamıkçık IgM pozitif saptandı. Konjenital Kızamıkçık sendromu riski gösteren 4 hastanın gebe izlem polikliniğinde izlendiği belirlendi.

Tablo. Doğurganlık çağındaki kadınlardan 2015-2020 yılları arasında eş zamanlı olarak çalışılan Kızamıkçık IgM ve IgG sonuçları

Hasta sayısı	Kızamıkçık IgG sonuç	Kızamıkçık IgM sonuç
4	negatif	pozitif
2	sınırda	pozitif
22	pozitif	pozitif
33	pozitif	sınırda
150	negatif	negatif
99	sınırda	negatif
3772	pozitif	negatif

Tartışma ve sonuç

Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda gebelerde Kızamıkçık seropozitifliği %94.3-97.8-95.1-%93.5-%95.1-%94.5 olarak saptanmakla (6) birlikte çalışmamızda bu oran %92.4 olarak bulundu. Aşı ile önlenebilir bir hastalık olan Kızamıkçık için seronegatif hasta oranı %3,7 olarak saptandı. Konjenital Kızamıkçık sendromu riski gösteren 4 hastanın gebe izlem polikliniğinde izlendiği bu nedenle gebelikte primer infeksiyon geçirilmesi ile ortaya çıkabilecek sorunlar düşünüldüğünde Kızamıkçık enfeksiyonu açısından etkin aşılama programlarının yürütülmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Patel MK, Antoni S, Danovaro-Holliday MC, Desai S, Gacic-Dobo M, Nedelec Y, Kretsinger K. The epidemiology of rubella, 2007-18: an ecological analysis of surveillance data. Lancet Glob Health. 2020;8(11):e1399-e1407. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30320-X. PMID: 33069300.

2. Coppeta L, Ferrari C, Iannuzzi I, D'Alessandro I, Balbi O, Pietroiusti A, Trabucco Aurilio M. Rubella Immunity among Italian Female Healthcare Workers: A Serological Study. Int J Environ Res Public Health. 2020 Oct 30;17(21):7992. doi: 10.3390/ijerph17217992. PMID: 33143150; PMCID: PMC7663519.

3. Kurugöl Z, Midyat L, Türkoğlu E, Ozacar T. Rubella seroprevalence among healthy individuals in Izmir, Turkey. Hum Vaccin. 2011 Sep;7(9):972-5. doi: 10.4161/hv.7.9.16370. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21860258.

4. https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2

5. https://asi.saglik.gov.tr/liste/9-k%C4%B1zam%C4%B1k%C3%A7%C4%B1k-hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1-nedir-belirtileri-nelerdir.html

6. Balcı F K Varıcı, A Arslan, R Sertöz, İ Altuğlu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Gebelerde Rubella ve Sitomegalovirüs Seroprevalansı. Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 2014;53(4):179-183.

Presentation ID / Sunum No= 84

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3441-1847

Endometriyal Kanser Ardındaki Epigenetik Hakında Herşey

Ph.d. Cand. Habibe Nur Atmaca

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı / SAMSUN

Özet

Endometriyal kanser önde gelen jinekolojik malignansilerden biridir. Anormal ve kontrolsüz hücre büyümesi ile vücudun diğer kısımlarına da yayılan bu jinekolojik kanser, jinekolojik hastalıklar arasında en yaygın ikinci ve en ölümcül dördüncü kanserdir. Genelde menopozdan sonra görülür ve hormonal, genetik ve çevresel faktörler tarafından tetiklenir. Epigenetik düzenlemeler son yıllarda kanser çalışmalarında önem kazanmıştır. Bu düzenlemeler diğer adıyla epigenetik modifikasyonlar, DNA zincirini değiştirmez. Histon proteinleri, DNA yan zincir grupları ve hücrelerin biyolojik fonksiyonları üzerinde etkisi vardır. Onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde DNA ve histon modifikasyonları ve bu genlerin hipo-hiper metilasyonları endometriyal kanserde epigenetik çalışmaların başında gelir. Ek olarak, küçük ve kodlamayan miRNA'lar da epigenetik düzenlemeler ile ilişkili olup endometriyal kanserde karşımıza çıkar. Tüm bu düzenlemeler ile, yaygın bir kadın hastalığı olan endometriyal kansere tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada, endometriyal kanser ve bununla ilişkili DNA, histon ve miRNA bazlı epigenetik düzenlemeler üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal Kanser, Tümör Baskılayıcı Gen Hipermetilasyonu, Onkogen Hipometilasyonu, Mirna, DNA ve Histonlarda Epigenetik Düzenlemeler

All About Epigenetics Behind Endometrial Cancer

Abstract

Endometrial cancer is one of the leading gynecological malignancies. This gynecological cancer, which spreads to other parts of the body with abnormal and uncontrolled cell growth, is the second most common and fourth most deadly cancer among gynecological diseases. This cancer is commonly seen after menopause and triggered mainly by hormonal and genetic factors and also environmental factors as in all cancers. Epigenetic editing has gained great importance in many recent cancer studies. While these rearrangements, namely epigenetic modifications, do not change the DNA chain, they affect the histone proteins and side chain groups of DNA bases and biological functions of cells. DNA and histone modifications in oncogene and tumor suppressor genes and hypomethylation and hypermethylation of these genes are the leading epigenetic studies

in endometrial cancer. In addition, small and non-coding miRNAs are also related to epigenetic regulation and appear in endometrial cancer. With all these regulations, it is tried to develop treatment methods for endometrial cancer which is one of common women disease. In this study, we focused on endometrial cancer and related DNA and histone based epigenetic regulations.

Keywords: Endometrial Cancer, Tumor Supressor Gene Hypomethylation, Oncogene Hypermetilation, Mirna, Epigenetic Modifications on DNA and Histones

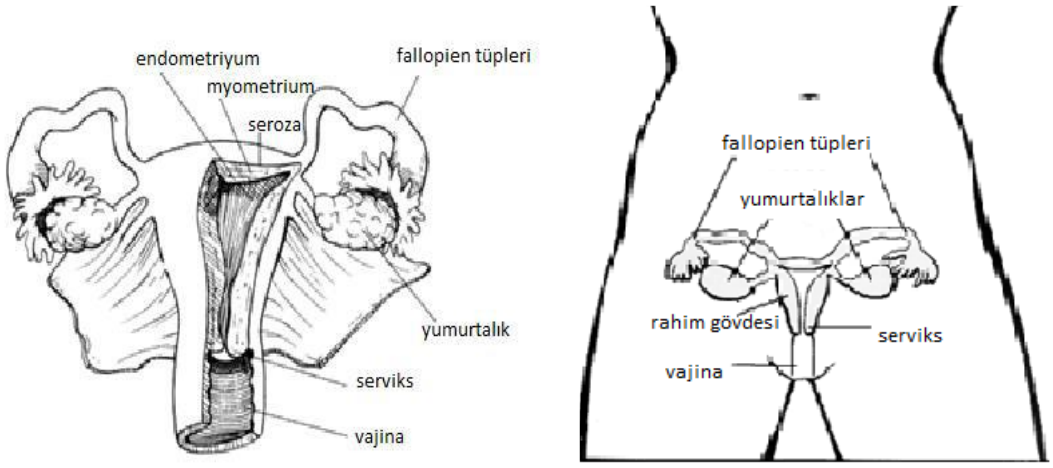
1. GİRİŞ

Endometriyal kanser, endometriumda meydana gelen, hücrelerin kontrolsüz ve anormal büyümesi ve vücudun diğer bölgelerine yayılmasıyla sonuçlanan jinekolojik bir malignitedir. [1,2,3]. 2021 GLOBOCAN kanser istatistik verilerine göre endometriyal kanserde, dünya genelinde tahmini vaka sayısı 417.367 iken, ölüm sayısı 97.370'dir. Kadınlarda en sık görülen ikinci ve en ölümcül dördüncü kanser olmasının yanı sıra tüm kanserler arasında 16. sırada yer almaktadır. Aynı zamanda en yüksek ölüm oranına sahip ilk on kanserden biridir [4]. Endometrium ise; rahim(uterus) boyunca uzanan, rahim içi zarı olarak bilinen ve belirli periyodlarla adet kanamasında rahim içinden dökülen dokudur [5].

Endometriyal kanseri ve endometriumu iyi bilmek için bu yapının etrafındaki organ ve bölümleri, kısaca kadın üreme sistemi elemanlarını iyi bilmek gerekir. Örneğin uterus oyuk şekilde bir organ olup, hamilelikte fetusun geliştiği kısımdır. Bölümleri olan serviks; vajinaya uzanan alt kısım, korpus ise; üst kısımdır. Rahim kanserinden bahsedilirken serviks değil korpus kastedilir. Korpus ise; iç katman olan endometrium ve dış katman olan myometrium olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kalın dış katman olan myometrium; doğumda bebeği iten kaslardan oluşur ve uterus dışını çevreleyen doku tabakası seroza bulunur [5]. Şekil 1' de kadın üreme sistemi elemanları gösterilmektedir.

Şekil 1. Kadın üreme sistemi elemanları

1A. **1B.**



Endometriyal kanserin ilk belirtisi menstrual siklüs (adet döngüsü) ile bağlantılı olmayan postmenopozal vajinal kanamadır [6]. Diğer semptomlar ise; dizüri olarak bilinen idrar yaparken ağrı, disparoni olarak bilinen ağrılı cinsel ilişki ve pelvik ağrısıdır [7].

Endometriyal kanser, uterus (rahim) iç epitel tabakasından doku örnekleri alınarak biyopsi veya dilatasyon (serviksin açılması) veya küretaj (uterusun kazınması) ile teşhis edilebilir [8].

Rahimin tamamen alınması olan abdominal histerektomi, ayrıca yumurtalıktan uterusa yumurta taşınmasını sağlayan fallopien tüpleri ile her iki yumurtalığın da rahimle beraber alınması olan salpingo oofrektomi ilk tercih edilen tedavi yoludur. İleri vakalarda kemoterapi, radyasyon terapisi ve hormon tedavisi uygulanır [8].

2. ENDOMETRİYAL KANSERE NEDEN OLAN ETKENLER

Yaygın olarak menopozdan sonra oluşan endometriyal kansere çeşitli etkenler yol açar. Bunların başında hormonel etkenler ve genetik etkenler olmak üzere, popülasyonlar arası farklılık ve çevresel faktörler gelir [9]. Çünkü popülasyonlar arası yaşam stilleri, sosyo-ekonomik imkânlar ve beslenme alışkanlıkları farklılık gösterir. Ayrıca kimyasallar ve UV, radyasyon gibi zararlılara maruz kalmak da tüm kanserlerde olduğu gibi endometriyal kanserde de önemli rol oynar.

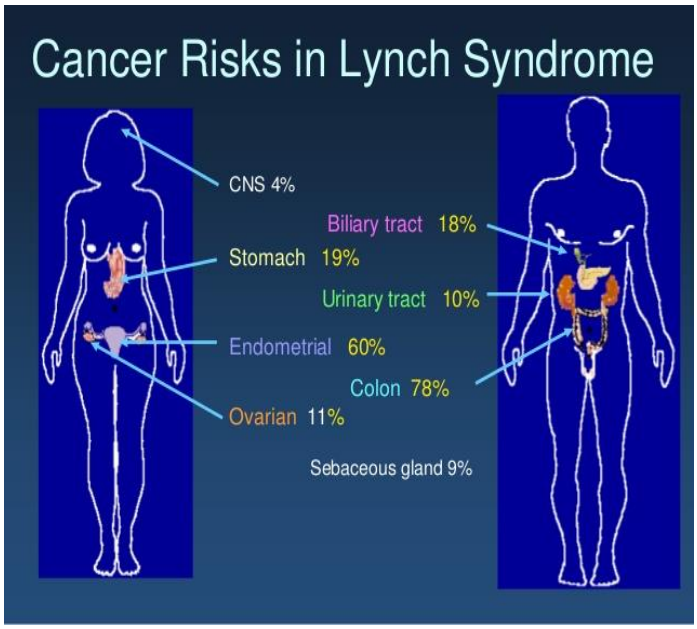
2.1 Hormonel Etkenler

Endometriyal kanser vakalarının yaklaşık %40 ı obezite ile ilişkilendirilir. Obezitede, adipoz dokusunun fazlalığı ile androstenedion'un östrojene dönüşümünde artış olur. Kandaki fazla östrojen de az yumurta oluşumu veya hiç oluşturmamaya yol açar[10,11]. Östrojenin tek başına endometriyal kanser riskini artıran bir faktör olmasının yanında progesteron ile birlikte riski azalttığı gözlemlenmiştir[11]. Sebebi; menopozda progestin (sentetik progesteron) ile östrojenin dengeli bir şekilde hormon değiştirme tedavisinde(HRT) uygulanmasıdır. Dengeli uygulanmazsa da bir o kadar risk oluşturur. Obezite ile aynı sebeplerle düzensiz yumurta oluşumuna veya hiç oluşmamasına sebep olan ve yüksek androjen fazlalığı görülen polikistik yumurtalık sendromu (PCOS) da endometriyal kanser ile büyük oranda alakalıdır[8].

2.2 Genetik Etkenler

Kalıtımın %2-10 unun katkısı bilinmektedir. Başta gelen Lynch Sendromu (HNPCC) otozomal dominant kalıtımlı bir hastalık olup, öncelikle kolon kanseri ayrıca menopoz öncesi endometriyal kanserle de ilişkilendirilir [12]. Lynch Sendrom'lu kadınların %40-60 ı endometriyal kanser eğilimindedir. Yanlış eşleşme tamirine katılan MLH1 ve MLH2 genlerinin mutasyonları Lynch Sendromu'nun temel sebebidir. Mutasyona uğrayan diğer genler ise MSH2, MSH6 ve PMS2 olup bunlar da yanlış eşleşme tamir mekanizmasının genleridir [13].

Şekil 2. Lynch sendrom ve ilişkili olduğu kanserler [14]

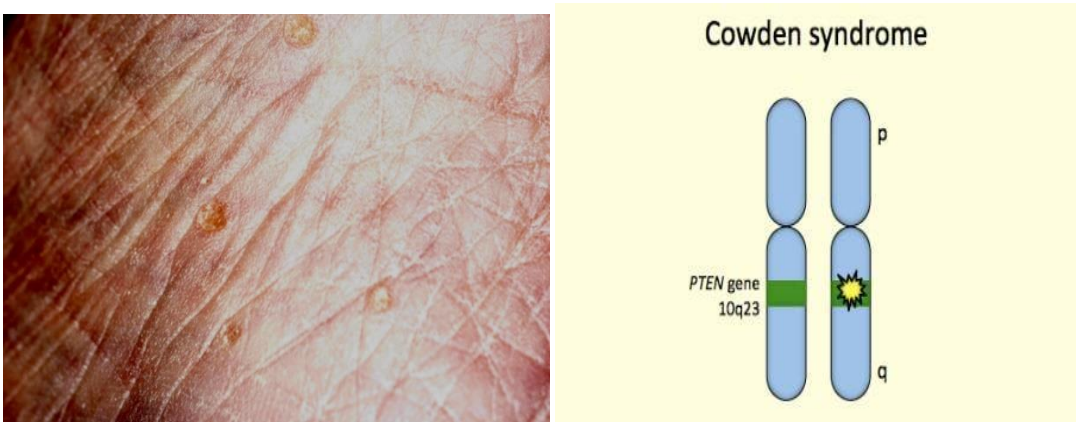


Ayrıca otozomal dominant kalıtımlı başka bir hastalık olan Cowden Sendromu'nun da endometriyal kansere sebep olduğu, bu sendroma sahip kadınların endometriyal kanser riskinin %5-10 arası, etkilenmeyen kadınların ise endometriyal kanser riskinin %2-3 arası olduğuna ilişkin bilgiler yapılan çalışmalarla desteklenmiştir[9]. Cowden Sendromu, tümör baskılayıcı bir gen olan PTEN' deki mutasyondan kaynaklanır ve PTEN proteininin doğru çalışmamasına ve mTOR yolağının hiperaktivitesine yol açar [15].

Şekil 3' de cowden sendromu bir hastanın deri görünümü ile PTEN geni mutasyon bölgesi verilmiştir.

Şekil 3. A) Cowden sendromu dermotolojik belirtiler, B) PTEN mutasyon bölgesi [16,17]

3A) **3B)**



Normal endometrium hücre gelişimindeki hatalar endometriyal kanserin temel sebebidir. Genelde yaşlanan ve hasar gören hücreler ölür ve yeni hücreler eskilerin yerini alır. Fakat ölmesi gereken hücrelerin ölmemesi ve gereksiz yeni hücre üretilmesi ile kanser oluşumu gerçekleşir. Böylece fazla hücreler doku birikimi yapar ve tümör gelişimine yol açar. Böyle hücreler kanser hücreleri olup, normal hücrelerden farklı gelişme ve yayılma gösterir.

3. EPİGENETİK DEĞİŞİMLER VE ENDOMETRİYAL KANSERLE İLİŞKİSİ

Endometriyal kanserler rahimin endometriumundan kaynaklı ve kadınlar arasında en yaygın malignansilerden biridir. Genetik değişimlerin yani DNA zincirindeki değişikliklerin önemi endometriyal kanserde dikkate değer bir hal almıştır [1,2]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda epigenetik düzenlemelerin de endometriyal kanserde önemine vurgu yapılır. Fakat bu düzenlemeler yani epigenetik modifikasyonlar DNA zincirini değiştirmez. DNA bazlarının histon proteinlerini, yan zincir gruplarını ve hücrelerin biyolojik fonksiyonlarını etkiler [18].

3.1 Endometriyal Kanserde DNA Modifikasyonları

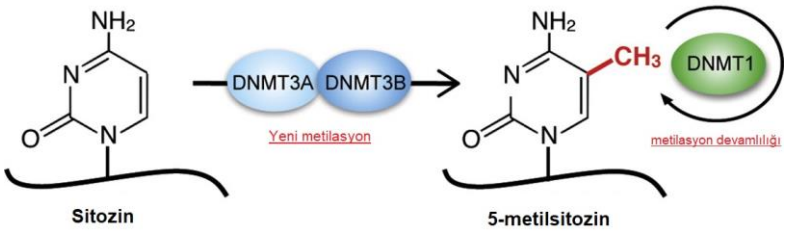
Memelilerde DNA metilasyonu ve demetilasyonu önemli epigenetik modifikasyonlardan biridir ve gen ekspresyonunda hayati önem taşır.

Promoter bölgenin metilasyonu gen aktivasyonu veya inhibisyonunu belirlerken, ekspresyon seviyesini de kontrol eder. Normalden az veya çok gerçekleşen anormal metilasyonlar, tümör oluşumu ile ilişkilendirilir [19].

3.1.1 Endometriyal Kanserde Tümör Baskılayıcı Gen Hipermetilasyonu

Metilasyon, DNA metiltransferaz enzimi ile katalizlenir ve bu enzimin 3 farklı çeşidi vardır; DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B. DNMT1 en yaygın DNA metiltrasferaz enzimidir. Bu enzim, CpG dinükleotit zincirinde 5’ sitozin metillenmesini katalizler. Hücre bölünmesinde de DNA metilasyonunu devam ettirir [20]. DNMT3A ve 3B ise yeni metilasyon katalizler [21]. Bu üç enzim de CpG adasındaki metilasyon reaksiyonlarından sorumludur. Ve bu adalar genelde hedef genlerin promoter bölgelerindedirler [22]. Şekil 5’ de DNA metilasyonu verilmiştir.

Şekil 5. DNA metilasyonu [23]



Hipermetilasyon hedef DNA' nın fazla metilasyonudur ve promoter hipermetilasyonu tümör baskılayıcı genlerin ekpresyonunu inaktive eder. Böylece kanser oluşumunu önleyici proteinlerin oluşumunu da azaltır, kanser hücrelerinin metastazına katkı sağlar.

Endometriyal kanserde promoter bölgelerdeki hipermetilasyona uğrayan tümör baskılayıcı genler Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Endometriyal kanserde tümör baskılayıcı genler ve özellikleri [24]

Hedef tümör baskılayıcı genler	Hipermetilasyon bölgeleri	Regülasyon tipi
14-3-3 sigma, APC, AR, C/EPRa, CDH13, HOPX, CDH1/E-cadherin, CDKN2A/P16, CHFR, CIDEA,COMT, EFEMP1, ERa, FHIT, GATA5, GSTP1, HAAO, HAND2, MGMT,MiR129-2, MiR130a/b, MiR152, MiR196b, MiR200b, MiR203, MiR222, MiR34b, MiR625, MLH1, MSH2, MT-1E, OX2R, P14-ARF, P73, Par-4, CASP8, RASSF1A,RASSF2A	Promoter bölge	İnaktivasyon, Down regülasyon şeklinde regüle olurlar.

HAND2 geni, endometriyal kanserde transkripsiyon faktör kodlar. Sağlıklı bir endometriumda aktiftir. Östrojen etkisini değiştirir. Endometriyal kanserde ise, hipermetilasyona uğramıştır ve susturulmuştur. Bu sebeple, premalign lezyonlarla ilişkili olduğu düşünülür [25].

Tümör baskılayıcı genlerden biri olan PTEN, endometriyal kanserde promoter bölge hipermetilasyonu ile baskılanmış durumdadır. Bu gen, sağkalım yolağı olarak bilinen PI3K-AKT yolağını düzenler ve bu genin susturulması kanser hücrelerinin proliferasyonuna götürür [26].

Endometriyal kanserde promoter hipermetilasyonuna uğrayan diğer tümör baskılayıcı genler RASSF1A; %33-85, APC(adenomatous polypopis coli) %46, RUNX3 %86, CDH13(cadherin 13) %90, E cadherin ise %79 oranında endometriyal kanserlerde epigenetik etkisi olan genlerdir [27,28]. HOX gen ailesi de tümör baskılayıcı olup, Hox10 ve 11 promoterleri endometriyal kanserle ilişkilendirilir [29].

3.1.2 Endometriyal Kanserde Onkogen Hipometilasyonu

Epigenetik modifikasyonların başında tümör baskılayıcı genlerin promoter hipermetilasyonları kadar onkogen hipometilasyonları da kanserlerde rastlanan epigenetik değişimlerdir. Hipometilasyon (demetilasyon) DNA demetilaz (DNDME) enzimi tarafından katalizlenir.

Şekil 6. DNA metilasyon –demetilasyon [30]

Endometriyal kanserde hipometilasyona uğrayan genler tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Endometriyal kanserde hipometilasyona uğrayan genler ve özellikleri [24]

Hedef onkogenler	Hipometilasyon bölgeleri	Regülasyon tipi
BMP 2,3,4,7 , CASP8, CTCLF/BORIS, HOXB13, LICAM, LINE-1, MMP-2, PARP1, PAX2, s100A4	Promoter bölge	Aktivasyon Up regülasyon şeklinde regüle olurlar.

CTCFL/BORIS geninin promoter bölgesi hipometilasyona uğradığı ve genin fazla ekspresyonu ile endometriyal tümör oluşumunun ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [31].

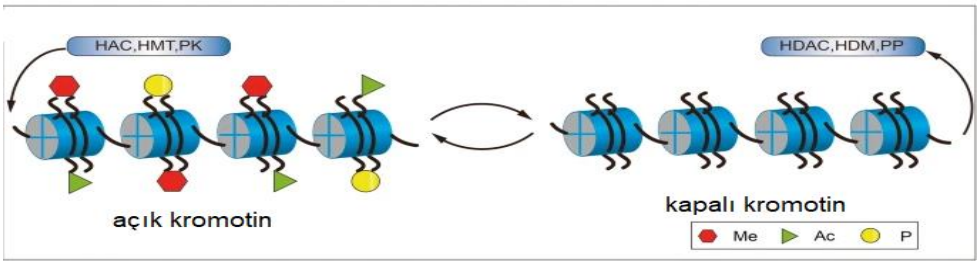
Kemik morfogenetik proteinlerinden olan BMP2, 3, 4 ve 7 metillenmesi endometriyal tümörlerde biomarker olarak kullanılır [32].

Ayrıca bazı kodlamayan DNA zincirleri (LINE, long interspersed element, retrotranspozonlar) endometriyal kanserde hipometilasyona uğramıştır [33].

3.2 Endometriyal Kanserde Histon Modifikasyonları

Histonlar; DNA' nın kendini kromotin oluşturmak için sardığı proteinlerdir. Histon proteinlerinin kuyrukları normal ökaryotik hücrelerde çoğunlukla kromotin fonksiyonunun devamlılığını sağlamak için, post translasyonel değişime uğrar. Histon modifikasyonlarında lokus spesifik değişimler, yanı başındaki genlerin ekspresyonunu etkiler. Histonlarda epigenetik değişimlere, asetilasyon, deasetilasyon, metilasyon, demetilasyon girer ve endometriyal kanserde bu değişimler büyük öneme sahiptir [34]. Genlerde ifade artışı veya azalması suretiyle karsinogeneze götürür. Şekil 7' de histon modifikasyonları verilmiştir.

Şekil 7. Histon modifikasyonları [35]



Histon metilasyon HMT (histon metiltransferaz) tarafından gerçekleştirilir ve histon kuyruklara metil grup eklenir. HDM (histon demetilaz) ise metil grup kaldırır. Histon asetilasyon ise HAT (histon asetiltransferaz) ile gerçekleştirilir. Asetil koenzim A'dan asetil grubu histonlara transfer eder. HDAC (histon deasetilaz) ile de asetil grup kaldırılır. Yine PK (protein kinaz) fosfat grup eklerken, PP (protein fosfataz) fosfat grup kaldırır.

3.2.1 Endometriyal Kanserde Histon Metilasyonu

EZH2 karsinojenezde onkoprotein olarak bilinir. Endometriyal kanserde de EZH2' nin upregülasyonu ile histon 32' nin 27.lizininde hipermetilasyon saptanmıştır [36]. Ayrıca EZH2'nin yüksek seviyeli endometriyal kanserde fazla ekspresyonu gözlenmiştir.

3.2.2 Endometriyal Kanserde Tümör Baskılayıcıda Histon Deasetilasyonu ve Onkogende Histon Asetilasyonu

Tümör baskılayıcı gen bölgesinde hipoasetilasyon ve onkogen bölgesinde hiperasetilasyon endometriyal kanserle bağdaştırılır. Tablo 3' de endometriyal kanserle ilişkili tümör baskılayıcı genler ve onkogenler ve bunların modifikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 3. Endometriyal kanserde histon modifikasyonlarında etkili genler ve özellikleri [24, 34]

Hedef Genler	Fonksiyonları	Histon Modifikasyonları	Regülasyon tipi
APC	Tümör baskılayıcı	Metilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
EZH2	Onkogen	Demetilasyon	Upregülasyon, aktivasyon
Bcl-2	Onkogen	Demetilasyon	Upregülasyon, aktivasyon
CDK	Onkogen	Demetilasyon	Upregülasyon, aktivasyon
Cyclin A	Onkogen	Demetilasyon	Upregülasyon, aktivasyon
C/EBPα	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
Caspase-9	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
E- Cadherin	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
Glycodelin	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
MMp-9	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
P16	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
P21(WAF1)	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
P27	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
PR-B	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
pTEN	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
TIG1	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
TIMP-1	Tümör Baskılayıcı	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
TIMP-3	Tümör Baskılayıcı	Asetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
ERα	Tümör Baskılayıcı	?	Upregülasyon, aktivasyon
GPER1	Onkogen	Asetilasyon	Upregülasyon, aktivasyon
IGF-IR	Onkogen	Asetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
MMP-2	Onkogen	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
SF1	Onkogen	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
HOXA1	Onkogen	?	Upregülasyon, aktivasyon
HIF-1α	Onkogen	Deasetilasyon	Downregülasyon, deaktivasyon
Cyclin D1	Protoonkogen	Deasetilasyon	Upregülasyon

3.3 Endometriyal Kanser ve miRNA

MicroRNA'lar (miRNA) küçük ve kodlamayan, yaklaşık 22 baz çifti uzunluğunda zincirler olup, genlerin ekspresyonlarını düzenleyen ajanlardır. Bu düzenlemeyi hedef mRNA' ya tamamlayıcı olacak şekilde yapar. Gen ekspresyonunun miRNA'lar tarafından düzenlenmesi hücresel gelişim ve farklılaşmada önem arz

eder. Özellikle anormal miRNA ekspresyonu endometriyal kanserde göze çarpar. Bu da miRNA'ların onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde önemi ve kanserde biyomarker olarak kullanıldığını gösterir[37].

Karsinojenezde genelde oncomiR'ler upregüle durumdadır ve hedef genleri tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genleri inaktif yaparak fonksiyonlarını yapmalarını engellerler. Tümör baskılayıcı miR'ler ise downregüle durumdadır ve hedef genleri onkogenlerdir. Onkogenlerin aktivasyonları artar,tümör hücelerinin yayılması kolaylaşır. Metastaza ve onkogeneze gidilir. Tablo 4' de upregüle olan oncomiR'ler ve downregüle olan tumor baskılayıcı miR'ler gösterilmektedir.

Tablo 4. Endometriyal kanserde upregüle ve downregüle olan miRNA' lar [37]

Upregüle olanlar	**Downregüle olanlar**
miR-185	miR-Let7e
miR-106a	miR-221
miR-181a	miR-30c
miR-20	miR-152
miR-423	miR-193
miR-103	miR-204
miR-107	miR-99b
miR-Let7c	miR-193b
miR-205	
miR-449	
miR-429	

Myatt ve ekibi FOXO1 tümör baskılayıcı genin endometriyal kanser hücrelerinde normal endometrium ile karşılaştırıldığında baskılanmış olduğunu yaptıkları çalışmaları neticesinde görmüşlerdir. Bu baskılanma miR-9, miR-27, miR-96, miR-153, miR-183 ve miR-186 iledir [37].

Dai ve ekibi ise adenokarsinoma hücre hattında miR-200b ile çalışmış, tümör baskılayıcı TIMP2' de azalmış ekspresyon, onkogen MMP2' de ise fazla ekspresyonla karşılaşmışlardır. Böylece miR-200b' nin endometriyal kanserde metastazda önemi anlaşılmıştır [38].

4. EPİGENETİK DEĞİŞİMLER VE ENDOMETRİYAL KANSER İÇİN TEDAVİ STRATEJİLERİ

Endometriyal kanseri epigenetik seviyede kimyasal bileşenlerle tedavi; fonksiyonel genlerin ekspresyonunu kısmen veya tamamen düzeltme ile mümkün olur. İnaktive olmuş tümör baskılayıcı genlerin aktivasyonu ve aktive olan onkogenlerin deaktivasyonu ile düzenlenebilir.

4.1 HDAC İnhibitörleri

TSA bir epigenetik ilaç olup, kanser hücrelerinin apoptozisini artırırken, kanser hücre farklılaşmasını engeller [39]. Yine HDAC inhibitörü olan Panobinostat, endometriyal kanser hücrelerinin apoptozisini artırırken, çoğalmasını önler [40]. Tacedinaline (CI1994) ise bir başka HDAC inhibitörüdür. Biyolojik fonksiyonu ise, G1 hücre döngüsünde arrest(yakalanma) teşvik eder, kanser hücrelerinin yayılmasını önler, apoptoza teşvik eder [41].

4.2 HAT İnhibitörleri

Kang ve ekibi tarafından bulunan HAT inhibitörü (curcumin); histon H3 ve H4 hipoasetilasyonunu teşvik eder, onkogen PARP ve Caspase-3 'ün ekpresyonunu downregüle eder ve apoptoza götürür [42].

4.3 DNMT İnhibitörleri

Günümüzde deneysel ve klinik amaçlarla kullanılan popular DNMT inhibitörleri olan 5-azacytidine,5-aza-2'deoxycytidine(decitabine) ve pyrimidin 2-ne ribonucleoside(zebularine) 'dir. Çalışmalar DNMTi olan decitabine'in apoptoza teşvik ettiğini, G2 arrest (yakalanma)'e iyi anlamda etki ettiğini göstermektedir[43].

5. SONUÇ

Endometriyal kanser sadece kadınlarda görülen ve dünya kanser sıralamasında 7. sırada olan, hormonel ve genetik etkenler başta olmak üzere popülasyonlar arası beslenme, yaşam stilleri, ekonomik farklılıklar gibi pekçok etkenin de rol aldığı bir hastalıktır. Histolojik özelliklerine göre salgı, şeffaf hücre ve yumuşak doku malignansileri olarak üçe ayrılan bu kanser, klinik ve endokrin özelliklerine göre tip I ve tip II olmak üzere ikiye ayrılır. Yaygın olan sınıflandırma da tip I ve II olarak sınıflandırmadır ve karsinoma ve sarkoma olmak üzere çeşitleri vardır.

Östrojen maruziyeti, dengesiz progesteron ve ayrıca androjen hormonları etkisinin yanında, genetik olarak da bazı kalıtımsal hastalıklar bu kanserde söz sahibidir. Otozomal dominant kalıtımlı Lynch Sendromu ve Cowden Sendromu'nun endometriyal kanserde sebep olduğu ve bu sendromlara sahip kadınlar için risk oluşturduğu düşünülmektedir. Bu sendromların oluşma sebebi DNA tamir mekanizmalarından yanlış eşleşme tamir mekanizmasının bozulması ile MLH1, MLH2, MSH2, MSH6, PMS2 gibi genlerin fonksiyonlarını yerine getirememeleri ve tümör baskılayıcı gen olan PTEN proteininin mutasyon sebebiyle doğru çalışamamasıdır.

DNA zincirini değiştirmeden sadece histon proteinlerini ve yan zincir gruplarını değiştiren epigenetik mekanizmalar son yıllarda tüm kanserlerde olduğu gibi endometriyal kanserde de dikkate değer bir hal almıştır. Bu mekanizmalar tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu, onkogenlerin hipometilasyonu ayrıca histonların modifikasyonlarını ve miRNA'ları da kapsar.

Tüm bu epigenetik atılımlar ve çalışmalar endometriyal kanserde fonksiyonel genlerin ekspresyonunu düzenlemeyi ve tedaviyi amaçlar. Hedef inaktive olan tümör baskılayıcıları aktive etmek, aktive olan onkogenlerin ise deaktivitesini sağlamaktır. Böylece yeni tedavi stratejileri sayesinde çağımızın yaygın hastalığı olan kanserin bu versiyonu ile mücadele edilmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

1) Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, Catasus L, Abal M, Colas E, et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. Oncogene. 2013. 32: 403-413.

2) Llobet D, Pallares J, Yeramian A, Santacana M, Eritja N, Velasco A, et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. J Clin Pathol. 2009. 62: 777-785.

3) General Information About Endometrial Cancer". *National Cancer Institute. 2014 ulaşılma tarihi 5.8.21*

4) https://gco.iarc.fr/ *ulaşılma tarihi 30.07.2021*

5) https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer.html. American cancer society 2016. ulaşılma tarihi 03.08.2021

6) *Reynolds, RK; Loar III, PV. Gynecology. In Doherty, GM. Current Diagnosis & Treatment: Surgery (13th ed.).* McGraw-Hill. *(2010).* ISBN 978-0-07-163515-8.

7) *Saso, S; Chatterjee, J; Georgiou, E; Ditri, AM; Smith, JR; Ghaem-Maghami, S. Endometrial cancer. BMJ. 2011. 343: d3954–d3954.*

8) *Hoffman, BL; Schorge, JO; Schaffer, JI; Halvorson, LM; Bradshaw, KD; Cunningham, FG, eds. Endometrial Cancer.* Williams Gynecology *(2nd ed.).* McGraw-Hill. *2012. p. 823.* ISBN 978-0-07-171672-7.

9) *Ma, J; Ledbetter, N; Glenn, L.* Testing women with endometrial cancer for lynch syndrome: should we test all?. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology. 2013. 4 (5): 322–30.* PMC 4093445. PMID 25032011.

10) *Soliman, PT; Lu, KH. Neoplastic Diseases of the Uterus. In Lentz, GM; Lobo, RA; Gershenson, DM; Katz, VL. Comprehensive Gynecology (6th ed.).* Mosby. *2013.* ISBN 978-0-323-06986-1.

11) *International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2014.* World Health Organization. *2014. Chapter 5.12.* ISBN 978-92-832-0429-9.

12) *Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, Wang F, Sparr J, Raymond VM, Bandipalliam P, Stoffel EM, Gruber SB, Syngal S. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. JAMA. 2009. 302 (16): 1790–5.*

13) *Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye AB, Brewer M, Boruta D, Villella J, Herzog T, Abu Shahin F. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. Gynecologic Oncology 2014. 134 (2): 385–392.*

14) Family Genetics - Having the Conversation with Family (slideshare.net) ulaşılma tarihi 15.08.2021

15) *Eng C.* Genetics of Cowden syndrome: through the looking glass of oncology. *Int. J. Oncol.1998. 12 (3): 701–10.*

16) Walter H.C. Burgdorf. Cowden syndrome (PTEN Hamartoma Tumor Syndrome, Multiple Hamartoma Syndrome, Bannayan Riley Ruvarcaba Syndrome, Lhermitte Duclos Syndrome). Decision Support Medicine/Dermatology 2017. Copyright © 2017, 2013 Decision Support in Medicine, LLC. All rights reserved.

17) https://www.intergenetics.eu/en/exam/cowden-syndrome-hamartoma-tumorsyndrome-pten-gene/ 25.08.2021 ulaşılma tarihi

18) Arafa M, Somja J, Dehan P, Kridelka F, Goffin F, Boniver J, et al. Current concepts in the pathology and epigenetics of endometrial carcinoma. Pathology. 2010; 42: 613-617.

19) Tao MH, Freudenheim JL. DNA methylation in endometrial cancer. Epigenetics. 2010. 5: 491-498.

20) Szyf M, Bozovic V, Tanigawa G. Growth regulation of mouse DNA methyltransferase gene expression. J Biol Chem. 1991. 266: 10027-10030.

21) Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. Cell. 1999. 99: 247-257.

22) Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. Nat Rev Genet. 2012. 13: 484-492.

23) Ambrosi C, Manzo M, Baubec T. Dynamics and Context-Dependent Roles of DNA Methylation. Journal of Molecular Biology volume 429, issue 10, 2017, pg 1459-1475.

24) Xianyong Ma, Xiaobin Gao, Epigenetic Modifications and Carcinogenesis of Human Endometrial Cancer. Department of Pathology, Yale University School of Medicine, USA. Austin J Clin Pathol. 2014.1(3): 1014.

25) Sanjeet Bagcchi. HAND2 methylation linked to endometrial cancer. The Lancet Oncology. 2013. Vol 14 December *2013* e590.

26) Dellas A, Jundt G. Combined PTEN and p27kip1 protein expression patterns are associated with obesity and prognosis in endometrial carcinomas. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2009. 15: 2456-2462.

27) Fiolka R, Zubor P, Janusicova V, Visnovsky J, Mendelova A, Kajo K, et al. Promoter hypermethylation of the tumor-suppressor genes RASSF1A, GSTP1 and CDH1 in endometrial cancer. Oncol Rep. 2013. 30: 2878-2886.

28) Kang S, Kim JW, Kang GH, Lee S, Park NH, Song YS, et al. Comparison of DNA hypermethylation patterns in different types of uterine cancer: cervical squamous cell carcinoma, cervical adenocarcinoma and endometrial adenocarcinoma. International journal of cancer Journal international du cancer. 2006. 118: 2168-2171.

29) Shah N, Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis. Nat Rev Cancer. 2010. 10: 361-371.

30) https://www.ims.riken.jp/english/2018/01/003851.php ulaşılma tarihi 5.8.21

31) Hoivik EA, Kusonmano K, Halle MK, Berg A, Wik E, Werner HM, et al. Hypomethylation of the CTCFL/BORIS promoter and aberrant expression during endometrial cancer progression suggests a role as an Epi-driver gene. Oncotarget. 2014. 5: 1052-1061.

32) Hsu YT, Gu F, Huang YW, Liu J, Ruan J, Huang RL, et al. Promoter hypomethylation of EpCAM-regulated bone morphogenetic protein gene family in recurrent endometrial cancer. Clin Cancer Res. 2013. 19: 6272-6285.

33) Pavicic W, Joensuu EI, Nieminen T, Peltomäki P. LINE-1 hypomethylation in familial and sporadic cancer. J Mol Med (Berl). 2012. 90: 827-835.

34) Nasu K, Kawano Y, Kai1 K , Aoyagi1 Y , Abe W, Okamoto M, Narahara H. Aberrant histone modification in endometriosis. 2014.Frontiers in Bioscience 19, 1202-1214.

35) Jingchun Qin, Bin Wen, Yuqi Liang, Weitao Yu, Huixuan Li. Histone Modifications and their Role in Colorectal Cancer (Review) Pathology & Oncology Research 2020 volume 26, pages2023–2033

36) Yang Y, Zhou L, Lu L, Wang L, Li X, Jiang P, et al. A novel miR-193a-5p-YY1-APC regulatory axis in human endometrioid endometrial adenocarcinoma. Oncogene. 2013. 32: 3432-3442.

37) Megumi Y., Koui B, Yusuke K., Iori K., Arisa U., Asuka O., Kennta M., Hiyoruki N., Akira H., Nobuyuki S., Daisuke A. MicroRNA and endometrial cancer: Roles of small RNAs in human tumors and clinical applications. Oncol Lett 2010 Nov; 1(6):935-940.

38) Megumi Y., Koui B, Yusuke K., Iori K., Arisa U., Asuka O., Kennta M., Hiyoruki N., Akira H., Nobuyuki S., Daisuke A. MicroRNA and endometrial cancer: Roles of small RNAs in human tumors and clinical applications. Oncol Lett 2010 Nov; 1(6):935-940.

39) Drummond DC, Noble CO, Kirpotin DB, Guo Z, Scott GK, Benz CC, et al. Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005. 45: 495-528.

40) Prince HM, Bishton MJ, Johnstone RW. Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promising activity against hematologic and solid tumors. Future Oncol. 2009. 5: 601-612.

41) Beckers T, Burkhardt C, Wieland H, Gimmnich P, Ciossek T, Maier T, et al. Distinct pharmacological properties of second generation HDAC inhibitors with the benzamide or hydroxamate head group. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007. 121: 1138-1148.

42) Kang SK, Cha SH, Jeon HG. Curcumin-induced histone hypoacetylation enhances caspase-3-dependent glioma cell death and neurogenesis of neural progenitor cells. Stem Cells Dev. 2006. 15: 165-174.

43) Cui M, Wen Z, Chen J, Yang Z, Zhang H. 5-Aza-2'-deoxycytidine is a potent inhibitor of DNA methyltransferase 3B and induces apoptosis in human endometrial cancer cell lines with the up-regulation of hMLH1. Med Oncol. 2010. 27: 278-285.

Presentation ID / Sunum No= 192

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-1373-4700

Kinezyofobi'nin Limbik Sistem ile İlişkisi

Asst. Prof. Dr. Sema Polat[1], Ma. St. Mahmut Tunç[1], Ma. St. Elif İpek Çay[1], Prof.Dr. Pınar Göker[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Kinezyofobi, yaralanmaya karşı oluşan hassasiyet hissinden kaynaklanan aktivite ve fiziksel harekete karşı gelişen kaygıdır. Yaralanma mekanizmasına karşı gelişen koruyucu ağrı cevabı yaralanmanın şiddetinin artmasını engelleyerek harekette kısıtlılığa yol açar. Bu noktada ağrı kontrolü büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, kinezyofobi yapılan tedavinin ya da cerrahinin başarısını ve hastanın yaşam kalitesinin, toplumsal katılımlarının değerlendirilmesinde önemli bir sonuç parametresidir. Ağrı kaynağı nosiseptif olabileceği gibi limbik sistem kaynaklı mekanizmaları da barındırabilir. Limbik sistem adlandırması ilk defa Broca adlı araştırmacı tarafından kullanılmıştır ve 'sınır' anlamına gelmektedir. Duygusal davranışları ve motivasyon güdülerini kontrol eden nöron devrelerinin tümünü kapsayan ve bazal beyin yapılarının aralarında bağlantılar oluşturan karmaşık bir sistemdir. Bu sistem, fonksiyonel olarak insanlarda ve bazı gelişmiş hayvanlarda davranış ve emosyonel olayların düzenlenmesinde, organizmanın kendini korumasına yönelik fonksiyonların düzenlenmesinde ve yakın hafızada kilit rol oynar. Limbik sistemin tarihsel gelişimine bakıldığında, antik çağlardan beri emosyonların merkezinin kalp olduğunu ve hafızanın da duygulara ve emosyonlara dayanan öğrenmeyi üretebileceğini söyleyen Aristotle ile başladığı belirtilmektedir. Yüzyıllar boyunca çeşitli bilim insanları insan emosyonlarını ve davranışlarını kontrol eden sinir sistemini aydınlatmaya çalışmışlardır. Ayrıca, ağrı değerlendirmesiyle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, ağrının; limbik siteme ait önemli bir yapı olan corpus amygdaloideum aktivasyonu ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Sunulan bu çalışmada, geçmişten günümüze kinezyofobi'nin tanımı, Limbik sistem ile ilişkisi, Limbik Sistem gelişimi ile anatomik ve histolojik yapılarının güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmesi ve tarihsel gelişimi ile ilgili tartışmanın tüm yönleriyle ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Limbik Sistem, Kinezyofobi, Corpus Amygdaloideum

The Relationship of Kinesiophobia With Limbic System

Abstract

Kinesiophobia is anxiety about activity and physical movement resulting from the feeling of sensibility to injury. The protective pain response that develops against the injury mechanism prevents the increase in the severity of the injury and causes limitation in movement. In addition, kinesiophobia is one of the most

important result parameter to evaluating of the patient life quality, social participation and success of treatment or surgery. The origin of pain could be nociceptive or due to limbic system mechanisms also. The nomenclature of the limbic system was used for the first time by the researcher called Broca and it means 'limit'. It is a complex system that encompasses all the neuronal circuits that control emotional behavior and motivational motives and creates connections between basal brain structures. Moreover, this system functionally plays a key role on people and some of developmented animals to regulate the behavior and emotional event, function about self protection of the organism and on close memory. Looking at the historical development of the limbic system, it is stated that it started with Aristotle, who said that the heart has been the center of emotions since ancient times and that memory can produce learning based on emotions. For centuries, various scientists have tried to elucidate the nervous system that controls human emotions and behavior. Furthermore, when looking at studies about assessment of the pain, it was seen that the pain was related to activation corpus amygdaloideum which is the important structure of limbic system. In this study, it is aimed to review the definition of kinesiophobia from past to present, its relationship with the Limbic system, the development of the Limbic System and its anatomical and histological structures in the light of current information, and to deal with all aspects of the discussion about its historical development.

Keywords: Limbic System, Kinesiophobia, Corpus Amygdaloideum

Kinezyofobinin Limbik Sistem ile İlişkisi

Antik çağlardan bu yana, çeşitli bilim insanlarının insan emosyonlarını ve davranışlarını kontrol eden sinir sistemini araştırmaya başladıkları ve kinezyofinin Limbik Sistem ile yakın ilişki içerisinde olduğu görülmektedir.

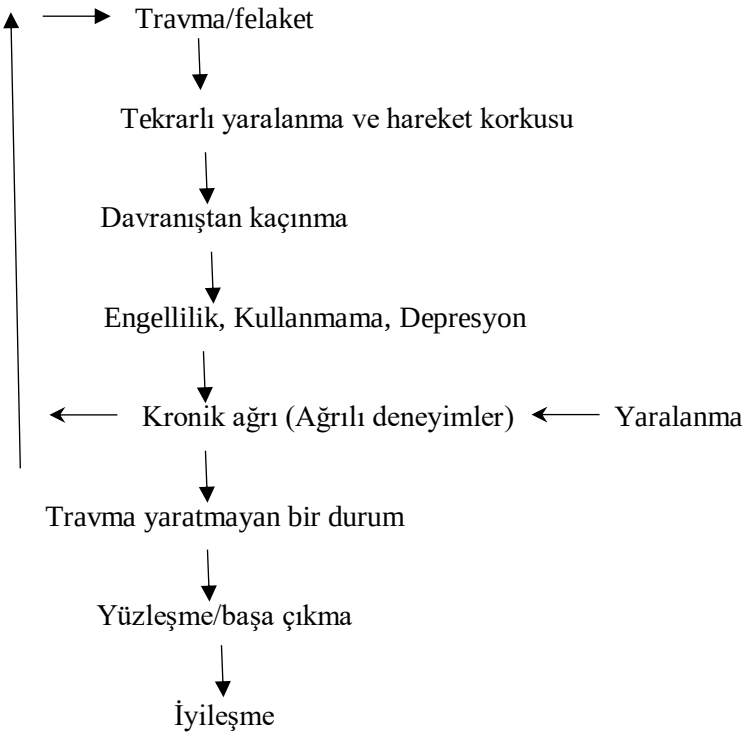
Kinezyofobi'nin Tanımı

Ağrılı veya tekrarlı yaralanma nedeniyle oluşan hassasiyetten kaynaklanan aşırı ve anlamlı olmayan fiziksel hareket ve aktivite korkusu olan kinezyofobi, akut perioddan kronik periyoda doğru ilerleyen ağrı sürecinde merkezi bir faktör olarak tanımlanmaktadır (1-3). Ağrılı bir deneyim tehdit olarak algılandığında yapılan aktivite yeniden ağrı oluşturacak ya da yeniden yaralanmaya neden olacak gibi yıkıcı bilişsel algı oluşturabilir. Bu algının devam etmesi durumunda, özel bir tablo olarak tekrar ağrı yaşama korkusunda artış/tekrarlı ağrı ve engellilik döngüsü içerisinde sıkışma hissinin yanı sıra uzun vadede engellilik, kullanmama ve depresyon gibi istenmeyen durumlara neden olabilen kognitif ağrıdan kaçınma modeli tanımlanmaktadır (1,2,4). Pek çok yaş grubu için ciddi bir problem olan kullanmama ya da fiziksel aktivite azlığı/yetersizliği geriatrik grup için de çok geniş aralıkta sağlık problemlerine neden olabildiği için istenmeyen bir durumdur (3).

Kinezyofobi ve Kognitif Ağrı Kaçınma Modeli Tarihi

1990 yılında ilk kez Kori ve arkadaşları tarafından kullanılan "kinezyofobi" terimi ağrılı yaralanma ve tekrar yaralanmaya karşı oluşan hassasiyet hissinden kaynaklanan aktivite ve fiziksel harekete karşı gelişen kaygı olarak tanımlamıştır (2,4,5). Vlaeyan ve arkadaşları ise "Cognitive Fear Avoidance Model" olarak adlandırılan ve pek çok çalışmada algısal davranışsal model olarak Türkçeye çevrilen bu teoride ağrının yıkıcı etkisi yeniden yaralanma korkusunu ve aktiviteden kaçınma cevabını arttırdığı belirtilmektedir. Uzun zaman diliminde kullanmamaya bağlı olarak depresyon ve engellilik kaçınılmaz bir sonuç olarak ortaya çıkmaktadır (2,4,6). Ağrıya bağlı gelişen korku, kronik ağrı ve buna bağlı gelişen özürlülüğün en dikkat çekici nedenidir. Aslında kronik ağrı nedeniyle gelişen "Ağrıdan Kaçınma Modeli" 1983 yılında Lethem ve arkadaşları tarafından kas iskelet sistemi yaralanmalarının uzun süreli ağrı, depresyon ve engellilik durumuna neden yol açtığını açıklamak için öne sürülmüştür (7). Ayrıca, Cook ve arkadaşları çalışmalarında Vlaeyen ve arkadaşları tarafından ortaya atılan Korku Kaçınma Modeli'nden bahsetmişler ve bu modelin detaylandırılarak travma sonrası gelişen ağrının aslında yeniden yaralanma veya hareket korkusuna karşı geliştiği fikri ortaya konmuştur (4,6). Bu korku algısının, istenmeyen bir şekilde hareketten ya da aktiviteden kaçınma, kullanmama, beraberinde depresyon ve engellilik durumunu tetiklediği ve fiziksel aktivite yetersizliğinin ve engelliliğin en önemli nedeni olduğu da belirtilmektedir. Kronik bel ağrılarında tekrarlı yaralanma ve hareket korkusu ve bunun davranışsal performans ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Ağrıdan Kaçınma Modeli aşağıda şematize edilmiştir (4,6) (Şekil 1). Bu şekle göre eğer travma ya da felaket karşında tekrar yaralanma ve hareket korkusu oluşursa bu durum yapılması gereken davranıştan kaçınmaya neden olacaktır. Davranıştan kaçınma, kullanmamaya bağlı olarak engellilik ve depresyonu beraberinde getirecek ve kronik ağrı ya da ağrılı deneyimleri arttıracaktır. Bu durum tekrar travma/felaket zinciri döngüsünü devam ettirecektir. Ancak bu

kurama göre, yaralanma, kişide travma ya da korku oluşturmadan devam ederse kişi bu durumla yüzleşip başa çıkacak ve bu durum iyileşme ile sonuçlanacaktır (8).



Limbik Sistem Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

"Limbik" terimi Latincede "kenar" anlamına gelmekte ve beynin bazal bölgelerinin çevresindeki sınır yapıları tanımlamak için kullanılmaktadır. Ancak Limbik Sistem'in fonksiyonları açığa çıktıkça bu terim duygusal davranışları ve motivasyon güdülerini kontrol eden nöron devrelerinin tümünü kapsayan ve bazal beyin yapılarının aralarında bağlantılar oluşturdukları karmaşık geniş bir yelpaze terimine dönüşmüştür (9). Limbik lob ilk kez 1878 yılında Broca tarafından tanımlanmıştır ve bu lobu oluşturan yapılar beyin hemisferlerinin iç ve alt yüzlerinde diencephalon'u bir halka şeklinde çevrelediği için "sınırlayan", "çevreleyen" anlamına gelen limbik lob adı verilmiştir (10). Ayrıca, Corpus callosum'u bir halka gibi çevreleyen gyrus subcallosum, gyrus cinguli, isthmus gyrus cinguli, gyrus parahippocampalis, gyrus fasciolaris, gyrus dentatus ve hippocampus'dan oluşan korteks kısımlarının hepsine limbik lob adı verilir. Bağlantılar ve fonksiyonlar yönünden büyük yatkınlıkları olduğu için frontal lobun orbital korteksi, insula ön bölgesi ve temporal lobun ön ucu da limbik lob içinde kabul edilir (9-11.). Limbik lob ile hypothalamus (limbik sistem de anahtar rol oynadığı kabul edilir), epithalamus, thalamus anterior nükleusu, septal çekirdekler ve bazal çekirdeklerin bazı kısımlarını içine alan yaygın sinirsel mekanizmaya ve insanlarda ve bazı gelişmiş hayvanlarda davranış ve emosyonel olayların düzenlenmesini sağlayan anatomik yapıların tümüne birden limbik sistem veya visseral sistem adı verilmektedir (9-11). Limbik korteks gerçekte davranışı kontrol eden bir serebral assosiasyon alanı gibidir ve organizmanın kendini korumasına yönelik fonksiyonları düzenlediği gibi türün devamlılığının sağlanmasında ve yakın hafızada kilit rol oynamaktadır. (9,10).

Corpus Amygdaloideum Anatomisi

Badem şeklini andıran ve Latince badem anlamına gelen corpus amygdaloideum, polus temporalis'in medial ön bölümünde (veya ventriculus lateralis ön ucunun üst iç kısmında) uncus ile gyrus hippocampi arasında bulunan çekirdek topluluğudur. Stria terminalis aracılığıyla area septalis'e ve hypothalamus'un ön bölümüne, direkt yolla da hypothalamus orta kısmına bağlanan corpus amygdaloideum, çevredeki değişikliklere vücudumuzun cevap vermesini sağlar. Corpus amygdaloideum'un nispeten filogenetik olarak daha yeni olan pars basolateralis kısmı hem limbik sistemin bir parçası hem de neokortikal duyu assosiasyon sahaları ile karşılıklı bağlantıları vardır. Pars corticomedialis kısmı ise koku ile ilgili olup koku liflerini sonlandığı yerdir (9,10,12). Tractus olfactorius'un en önemli kollarından biri corpus amygdaloideum'nın

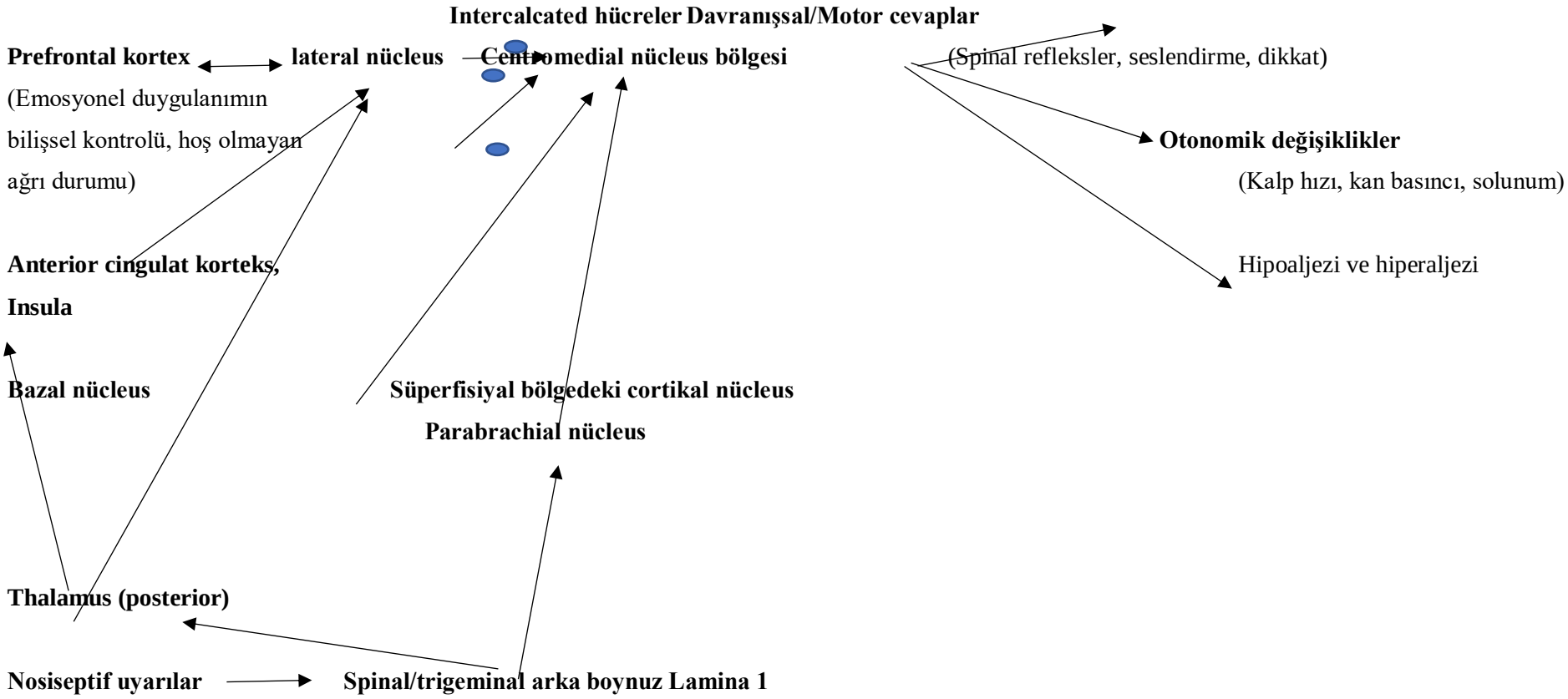
kortikomedyal çekirdekler olarak adlandırılan kısmında sonlanır. Bu bölge lobus temporalis'in olfaktör priform alanında hemen korteksin altında yer alır. Corpus amygdaloideum, limbik korteksin bütün bölümlerinde olduğu kadar temporal, paryetal, oksipital lobların neokorteksinden, özellikle de işitsel ve görsel assosiasyon alanlarından nöron sinyalleri alır. Bu çok yönlü bağlantıları sayesinde corpus amygdaloideum limbik sistemin kişinin dünyadaki yerini gördüğü "pencere"si olarak adlandırılmıştır (9,12). Corpus amygdaloideum sinyalleri özellikle kortikal merkezlere, hippocampusa, septuma, thalamusa ve hypothalamusa iletir. Aslında, corpus amygdaloideum yarı bilinçli bir düzeyde çalışan davranışsal bilinç alanı gibi görünmektedir. Aynı zamanda kişinin çevresi ve düşünceleri ile ilgili anlık durumu limbik sisteme yansıtır. Bu bilgilere dayanılarak corpus amygdaloideumun kişinin her duruma uygun bir davranış yanıtı oluşturmasını sağladığı düşünülmektedir. Corpus amygdaloideum ayrıca, baş kaldırma ve vücudu bükme gibi tonik hareketler, dönme hareketleri, bazen klonik ritmik hareketler, koku, yeme, yalama, çiğneme ve yutma ile bağlantılı farklı tipte hareketleri içerir. Bunun yanı sıra, corpus amygdaloideum'nın uyarılması, öfke, kaçma, ceza ve korku ile karakterize olan daha önce hypothalamus uyarılması ile ortaya çıkan öfke modeline benzer bir davranışa neden olur (9). Ayrıca, corpus amygdaloideum ve formatio hippocampi'yi içine alan şekilde lobus temporalis'in iki taraflı çıkarılması maymunlarda Kluver Bucy Sendromu denilen davranış değişiklikleri ortaya çıkarırken, nesneleri ağızla yoklama eğilimi, korku kaybı, saldırganlığın azalması, uysallık, yeme davranışlarının değişmesi, ruhsal körlük ve aşırı seksüel dürtü davranışlarını da beraberinde getirmektedir (12).

Diğer beyin bölgeleriyle bağlantı kurarak davranışların öğrenilmesi sürecinde gerekli olan küçük derin bir beyin oluşumu olan corpus amygdaloideum, fiziksel, bilişsel ve duygulanım gibi çok yönlü emosyonları içine alan ağrı algılama süreciyle bağlantılı olması nedeniyle son yıllarda oldukça önemli bir yere oturmuştur. İnsanlarda ağrı değerlendirmesiyle ilgili yapılan çalışmalarda da corpus anygdaloideum aktivasyonu olduğu bildirilmiştir. Ağrı karmaşık bir duyu ve emosyonel bir deneyimdir. Corpus amygdaloideum'un öğrenme, motivasyon ve ödül gibi geniş bir yelpazeyi içeren önemli görevlerinin olmasına rağmen ağrı işleme/değerlendirme ve düzenleme en iyi bilinen emosyonel değerlendirme/işleme rolüdür. Ayrıca, corpus amygdaloideum'daki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler aslında anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarla oldukça ilgilidir (13). Emosyonel kavram hem sübjektif ağrı hissinin hem de nosiseptif ağrı işleme sürecini etkileyebilir. Hücresel çalışmalar corpus amygdaloideum'u üç ana gruba ayırıyorlar:

(1) Superfisyal grup (hacim: 334± 81 mm^3 (sağ); 319± 61mm^3): Bazolateral gruba yakın yerleşim gösterir ve koku ile ilgili kortikal nücleuslar içerirler.

(2) Laterobazal (hacim 1063± 214 mm^3 (sağ), 1050 ±219 mm^3 (sol)): Lateral, laterobasal, basomedial ve basoventral nucleus grupları içerir. Bu nücleuslar çoğunlukla hippocampus, thalamus ve prefrontal alanları içeren kortikal ve subkortikal'den affarentler yoluyla taşınan ağrı algılama/işleme süreci gibi asosiasyon öğrenme işleme sürecini içerirler.

(3) Sentromedial (hacim:138± 31 mm^3 (sağ); 138±28 mm^3 (sol)): Geniş çaplı/yaygın corpus amygdaloideum amigdala kompleksi içerisinde bir bölge olarak tanımlansa da aslında sentromedial bölgeden affarent projeksiyon alan stria terminalis'in bed nücleus'unu tanımlamasına rağmen, nuc.caudatus gibi kortikal ve striatal bölgelerin yanısıra beyin sapına projeksiyon yoluyla davranışsal cevaplar oluşturmada önemli rol oynarlar. Laterobazal kompleksi içeren lateral ve laterobazal nükleuslar ve sentral nükleuslar nosiseptif ağrı sinyal iletiminde özellikle önemlidir. Nosiseptif bilgi, merkezi çekirdeğin lateral kapsülüne ya direkt olarak spinal ve trigeminal arka boynuzun Lamina 1'den spino-parabrachio-amygdaloideus ağrı yoluyla ya da daha sıklıkla parabrachial kompleks yoluyla ulaşır. Ağrı ve anksiyetede önemli rol oynayarak lateral ve lateraobazal ağ içindeki assosiatif değerlendirmenin duyusal bilgiye emosyonel önemlilik eklediğine inanılır. Bu bilgi, beyinde inen ağrı kontrol merkezlerine sinyaller göndererek ağrı davranışını düzenleyen sentral nücleus'a iletilir. Bunun yanı sıra, corpus amygdaloideum, prefrontal kortekse projekte olan laterobazal nücleus aracılığıyla kortikal merkezlerle yakından ilişkilidir. Corpus amygdaloideum sadece emosyonel duygulanıma değil aynı zamanda hafıza ve ağrı deneyimi içeren ağrının bilişsel açıdan da katkı sağlar. Duygulanım işleme, ağrıdan kaçınma, ağrı deneyimi için hafıza oluşturma ve motor cevap seçimi ile bağlantılı olan gyrus cingulata corpus amygdaloideus ile yoğun bağlantı oluşturur. Bunun yanı sıra corpus amygdaloideus sentral nücleusuna karşı insula'dan gelen projeksiyon lifleri vardır. Bu nedenle, corpus amygdaloideum subkortikal ve kortikal bölgenin yanı sıra spinal kord ve trigeminal sistemden affarent nosiseptif duyuları alır. Ağrıyla bağlantılı istenmeyen ve negatif duygulanım davranışlar içeren ağrının özelliklerinin bazılarını düzenlemek için iyi konumlanmıştır. Tam olarak corpus amygdaloideum ağrının emosyonel duygulanımında ve değerlendirmesinde önemli rol oynar (13). Corpus amygdaloideum'u içeren nosiseptif ağrı yolları Şekil 2'de şematize edilmiştir (13).


Intercalcated hücreler
Davranışsal/Motor cevaplar
Prefrontal kortex
lateral nücleus
Centromedial nücleus bölgesi
(Spinal refleksler, seslendirme, dikkat)
(Emosyonel duygulanımın
bilişsel kontrolü, hoş olmayan
ağrı durumu)
Otonomik değişiklikler
(Kalp hızı, kan basıncı, solunum)
Anterior cingulat korteks,
Insula
Hipoaljezi ve hiperaljezi
Bazal nücleus
Süperfisiyal bölgedeki cortikal nücleus
Parabrachial nücleus
Thalamus (posterior)
Nosiseptif uyarılar
Spinal/trigeminal arka boynuz Lamina 1

Limbik Sistem Tarihi

Antik çağlardan beri emosyonların kontrol merkezinin varlığına ilişkin çalışmalar, Antik Yunan'da zeka ve emosyonların merkezinin kalp olduğunu ve hafızanın da duygulara ve emosyonlara dayanan öğrenmeyi üretebileceğini söyleyen Aristotle (384 BC–322 BC) ile başladığı düşünülmektedir. Uzun bir zaman Aristotle'nin fikirleri etkisini sürdürürken, Galen'in anatomiye katkılarıyla serebral ventriküllerin aklın ve emosyonların merkezi olduğu fikri kabul görmüştür. 1440'lı yıllarda matbaanın Johannes Gutenberg tarafından icat edilmesi sonucunda nöroanatomi ve nöroloji alanının anlaşılmasında önemli bir teknolojik ilerleme başlamıştır. Da Vinci'nin (1452–1519) nöroanatomi ve sinir biliminin gelişimine oldukça önemli katkılarda bulunduğu ve 1543'te Vesalius'un "De humani corporis fabrica libri septem" adlı çığır açan çalışmasının nöroanatomi'yi kökten değiştirdiği bilinmektedir. Michelangelo ve Rembrandt gibi ünlü sanatçıların 17. ve 18.yy'da Anatomi çalıştıkları, disseksiyon yapıp çizimler yapmaları ile anatomiyi geliştirdikleri belirtilmektedik. 19.yy.'a gelindiğinde tıp alanında yeni bilgilerin ve keşiflerin ortaya çıktığı dikkat çekmektedir. Broca, Limbik Sistem hakkındaki bilgiyi geliştirmek için "Societe d'Anthropologie" isimli çalışmayı yayımladı. Darwin'in "Expression of emotions in man and animals" adlı kitabıyla Amerika'lı psikolog William James'in öncülüğüyle birlikte duygusal sinirbilimi olarak adlandırılan bir araştırma alanına önemli katkılar sunduğu görülmektedir. Emosyonel işleme ile ilgili mantıklı ve makul açıklama arayışının yaklaşık 1884 yılında James "What is an emotion?" başlıklı çalışmasıyla başladığı düşünülmektedir. Exner, Freud ve Waynbaum adlı araştırmacılar tarafından geliştirilen deneylerle çalışmaların daha fazla ilerlemeye ışık tuttuğu da belirtilmektedir. Limbik sistemin emosyonların kortikal betimlenmesinden sorumlu olduğu ile ilgili ilk ipucunun 1939 yılında Kluver ve Bucy Chicago'dayken limbik yapıyı içermeyen temporal kortex'in yanısıra amygdala ve hipocampal formasyonu'da içerecek şekilde temporal lobun iki taraflı çıkarılmasıyla maymunlarda aşırı davranışsal sendrom üretildiğini gösterdiği çalışma olduğu düşünülmektedir. 20.yy. başlarında ise yürütülen deneysel çalışmalardan yola çıkarak, Papez ve MacLean gibi araştırmacıların insanlarda gözlenen emosyonel paternlerle Limbik Sistem arasında ilişki olduğunu gösterdikleri görülmektedir (14,15).

Limbik sistemin anatomik bağlantılarının değerlendirilmesi

Limbik sistem kavramı Amerikan hekim ve nörobilimci MacLean tarafından genişletilerek yeniden tanımlayarak, limbik terimin sadece nöroanatomik ifadelerle değil aynı zamanda karmaşık emosyonel işlev ile bağlantılı olduğunu da ifade etti. Bu sonuçlara varmak için, MacLean Papez ve Cannon-Bard'ın Kluver and Bucy ile ilgili keşifleriyle bağlantılı teorilerini birleştirdi ve rhinencephalon bölgesinini stimülasyonunun solunum paterni, kalp hızı ve kan basıncı gibi otonomik reaksiyonlarını oluşturduğunu bildirdi. Sonuç olarak, MacLean visseral beyin olarak rhinencephalon'u nitelendirdi ve hipertansiyon, astım ve peptik ülser gibi hastalıklarla ilişkili olabileceğini ifade etti. MacLean'a göre, hippocampus visseral beynin bir nükleus'uydu. Bunun yanı sıra, Maclean Limbik Sistem ile frontotemporal bölgenin corticokortikal bağlantısını araştırdı. Ayrıca frontotemporal bölgenin tamamının amygdala ve hippocampus ile bağlantısının olduğunu, hypothalamus'a, septal bölgeye ve bazal ganglionların bazı bölümlerine yoğun projeksiyonların olduğunu belirtmiştir (16).

Üçlü beyin teorisinden koşullandırılmış reflekslere

MacLean üçlü beyin teorisini/modelini ilk kez 1969 yılında öne sürdü. Bu evrim teorisine göre, insan tek bir beyin yapısı içinde üçlü beyne sahiptir. En eskisi, R-Kompleksi olarak adlandırılan ve ventral striatum ve bazal çekirdekleri içeren "sürüngen beyni"'dir. R-Kompleksi MacLean tarafından gelişim süreci boyunca ön beynin tabanından evrimleşen yapılara verilen isimdir. "Sürüngen beyni" hayvanın kendi yaşadığı yeri koruması, hücum/saldırganlık ve dominantlık gibi davranışları içeren tipik içgüdüsel davranışlardır. İkinci beyin ilkinden ve daha az kompleks memelilerden orijin alır ve visseral beyin veya tercihen limbik sistem olarak adlandırılır. "Üçüncü beyin" evrimleşme bakış açısından insan dışı primatlar ve insanlara ait olan neokortex'tir. Bu insanlara simgesel dilin hakimiyetini kazanmak için imkân sağlar. MacLean'a göre bu üç farklı evrimleşme komponentleri davranışların değişik paternleri üretme kapasitesine sahiptir. MacLean'ın sosyal sistemin evrimleşmesine ve karmaşıklığına verdiği önemin yanı sıra yenilikçi bakış açısı çağdaş sinir bilimine ve psikiyatriye çok değerli bakış açısı sunar. Diğer önemli bir bilim adamı da 20.yy. başlarında klasik

koşullandırma refleksi deneyini dikkatli bir şekilde yapan Rus fizyolog Ivan P. Pavlov'dur. Bu refleksler başka bir uyaranla zamansal ilişkisi nedeniyle belirli bir uyarana verilen yanıtın değiştirilmesini kapsar. Bu şekilde bir köpek yemekle ilişkilendirildikten sonra bir sese tepki olarak tükürük salgılamayı öğrenir. Pavlov aynı zamanda araçsal koşullandırma refleksini, hayvanların ikinci bir uyarandan kaçınmak veya ikinci bir uyaranı almak için bir araç olarak emisyon veya (omission) ihmal etme cevaplarını kullanır (16,17).

Özgünlük arayışı

Broca'dan önce Limbik Sistem ile ilişkili oluşumların anatomik açıdan tanımlandığı görülmektedir. 1958 yılında Limbik Sistem kavramı Walle Nauta tarafından genişletildi. Limbik Sistem esasen telensefalik ve diensefalik yapıları kapsıyordu. Nauta aynı zamanda emosyonlardan sorumlu sistemlerin tamamlayıcı parçası olarak mezensefalon içinde habenula'ya ait ganglionları tanımladı. Daha önce açıklandığı gibi Limbik Korteks'in komponentleri değişik nöroanatomik tasvirlere göre farklılık gösterir. Nauta septum ve kaudal'den ensefalik gövdeye doğru yayılan subkortikal bölgelere resipirokal olarak bağlanan telensefalik kortikal alanları Limbik olarak kabul etti (14,18). Swanson Limbik Sistem kavramı hakkında kritik bir eleştiri yaptı. Formatio hippocampi, gyrus cinguli, prefrontal bölge ve belirli subkortikal nücleuslar yüksek oranda birbirine bağlı olduğu ve bu nedenle hypothalamus bağlantılı fonksiyonları içeren sistem olarak düşünülmektedir (14,19). Sinir bilimci LeDoux'un, Limbik Sistem kavramında fonksiyonel ve yapısal kriterlerin yokluğunun ve emosyonel işleme sürecinde görev almayan birkaç Limbik bölgenin var olduğunun son fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmasında gösterilmiş olmasının yanı sıra, çeşitli Limbik bölgelerin emosyonel işleme sürecine katılmasına rağmen onların bu süreçlere aracılık etmek için özelleşmek veya birleşmek gibi fonksiyon görmediklerini belirtmesi nedeniyle Limbik Sistem'i emosyonların üretildiği tek serebral sistem olarak nitelendirilmeyeceğini anlatan birkaç konuyu araştırdığı görülmektedir (20).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda emosyonların hafızanın oluşmasında görevli hipocampus gibi çoğu bilişsel işlev ile ilgili olan çeşitli Limbik bölgelerin tek veya temel fonksiyonlarını oluşturmadığı rapor edildiği belirtildi. Limbik Sistem ile ilgili pek çok bilişsel araştırma Limbik Sistem'in nöroanatomik tanımlamasının yapılmasının yanı sıra anlaşılmasını hızlandırdığı görüldü. Limbik Sistem ile emosyonların oluşturulması arasındaki bağlantı muhtemelen bu kavramın ortaya atılmasında önemli bir aşama kaydedildiği belirtildi. Kavramsal olarak Limbik Sistem fikri anatomik olarak Broca'nın Büyük Limbik Lob'u, Papez'in Halkası, MacLean'in Limbik Sistemi ve Nauta'nın fikirlerinden yavaş yavaş geliştiği görüldü (14,20).

İnsan emosyonlarının insan davranışlarına özgü ve insan davranışlarının temeli olduğu bilinmektedir. Yüzyıllar boyunca, çeşitli bilim insanları insan emosyonlarını ve davranışlarını kontrol eden sinir sistemini aydınlatmaya çalışmışlardır. Bu çalışmalarda kinezyofobinin Limbik Sistem ile özellikle corpus amygdaloideum ile yakından ilişkili olduğu da görülmektedir.

Kaynaklar

1. Larsson C, Ekvall Hansson E, Sundquist K, Jakobsson U. Kinesiophobia and its relation to pain characteristics and cognitive affective variables in older adults with chronic pain. BMC Geriatr., 2016 Jul 7;16:128.
2. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, Uluğ N. Tampa Kinezyofobi Ölçeğinin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenirliği. Fizyoterapi Rehabilitasyon, 2011;22(1):44-49.
3. Knapik A, Dąbek J, Brzęk A. Kinesiophobia as a problem in adherence to physical activity recommendation in elderly Polish patients with coronary artery disease. Patient Preference and Ahherence, 2019;13:2129-2135.
4. Vlaeyen JWS, Kole-Snijders AMJ, Boeren RGB, Van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. Pain., 1995 Sep;62(3):363-372.
5. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. Pain Manag., 1990;3:35-43.
6. Cook AJ, Brawer PA, Vowles, KE. The fear avoidance model of chronic pain: validation and age analysis using structural equation modeling. Pain, 2006;121(3): 195-206.
7. Lethem J, Slade PD, Troup JD, Bentley G. Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception: I. Behav. Res. Ther., 1983;21: 401-408

8. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. Journal of Behavioral Medicine, 2007;30(1): 77–94.
9. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology (14th edition.). Philadelphia, PA: Elsevier. 2021
10. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 7.baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2014.
11. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 5. baskı, Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 2010.
12. Gökmen FG, Sistematik Anatomi. İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2003
13. Simons LE, Moulton EA, Linnman C, Carpino E, Becerra L, Borsook D. The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. Human Brain Mapping, 2014;35(2): 527–538
14. Roxo MR, Franceschini PR, Zubaran C, Kleber FD, Sander JW. The limbic system conception and its historical evolution. The Scientific World Journal, 2011;11:2428-2441.
15. Kluver H, Bucy PC. Psychic blindness and other symptoms following bilateral temporal lobectomy," American Journal of Physiology, 1937;119:254-284
16. Lambert KG. The life and career of Paul MacLean: a journey toward neurobiological and social harmony. Physiol Behav., 2003;79(3):343-349
17. Windholz G, Grimsley DL. Pavlov's position on the effects of decortication on conditional reflexes. Integ Physiol Behav Sci., 1992;27(2):170-181
18. Nauta WJH. Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain in the cat. Brain, 1958;l.81(3):319–340
19. Swanson LW. The hippocampus and the concept of the limbic system. in Neurobiology of the Hippocampus, W. Seifert, Ed., pp. 3–20, Academic, London, UK, 1983.
20. LeDoux JE. Emotion and the limbic system concept. Concepts in Neuroscience, 1991;2(2):169-199.

Presentation ID / Sunum No= 235

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-7498-604X

The Role of Micrornas in Prenatal Screening

Dr. Senay Balcı[1], Prof.Dr. Lülüfer Tamer[1]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD

Abstract

Prenatal diagnostic tests are invasive and are used to determine the genetic-based anomaly of the fetus and provide information about the fetal karyotype. Noninvasive screening tests are also available to identify high-risk pregnancies for chromosomal anomalies or birth defects. It is based on serum analyte screening at different gestational ages and is used in pregnancy follow-up. There are noninvasive prenatal tests (NIPT) that target fetal DNA and RNA in maternal plasma for diagnosis in earlier stages of pregnancy. Free fetal DNA (cffDNA) analysis in maternal blood is used to screen for trisomy 21 and other chromosomal aneuploidies. The availability of free fetal RNA (cffRNA) and DNA methylation analysis in NIPT-based assays is under investigation. Fetal DNA is more stable than RNA and allows genotyping, while its low copy number is a disadvantage and cffDNA gives false positive results in maternal chromosomal abnormalities or malignancies. cffRNA analysis is gender- and polymorphism-independent and is simple and inexpensive method. Therefore, it is predicted that RNA markers will be more useful in reflecting pregnancy and fetal development. MicroRNAs (miRNAs) have been shown to play role in changing physiological conditions during pregnancy and in conditions associated with fetal development. miRNAs are released from placental syncyotrophoblasts into the maternal circulation via exosomal particles and can be detected in maternal plasma. miRNAs allow stable and real-time quantification. Therefore, it is thought that fetal miRNAs can be integrated into invasive methods and even used as a noninvasive method. There are studies on the expression levels of pregnancy-associated miRNAs. However, data investigating congenital anomalies of miRNAs are insufficient in literature. There are only five studies in Pubmed that have focused only on trisomy-21-associated chromosome-21-derived miRNAs (hsa-miR-99a, let-7c, miR-125b-2, miR-155 and miR-802). Much more data is needed to identify miRNAs that can be used to screen for congenital anomalies.

Keywords: Noninvasive Prenatal Testing, Mirna, Fetal Dna, Fetal RNA

Mikrorna'ların Prenatal Taramadaki Yeri

Özet

Prenatal tanı testleri, fetüsün genetik bir nedene bağlı anomalisini belirlemede kullanılmakta ve fetal karyotip hakkında kesin bilgi sağlamaktadır. İnvasiv tanı testlerine ilaveten, kromozomal anomaliler veya doğum defektleri açısından yüksek riskli gebelikleri tanımlamaya yönelik noninvaziv tarama testleri de mevcuttur. Farklı gestasyonel yaşlarda ve serum analit taramasına dayalı bu testler, gebelik takibinde sıklıkla

kullanılmaktadır. Bununla birlikte, gebeliğin daha erken dönemlerinde ve kesin tanıya yönelik, maternal plazmada bulunan fetal DNA ve RNA'nın hedeflendiği noninvaziv prenatal testlere (NIPT) ilgi giderek artış göstermektedir. Özellikle maternal kandaki serbest fetal DNA (cffDNA) analizine dayanan NIPT, özellikle trizomi 21 olmak üzere kromozom anöplodileri taramasında kullanılmaktadır. Bununla birlikte, serbest fetal RNA (cffRNA) ve DNA metilasyon analizinin NIPT tabanlı testlerde kullanılabilirliği araştırılmaya devam etmektedir. Fetal DNA, RNA'dan daha kararlı ve genotiplendirme yapmaya olanak sağlarken, düşük kopya sayısı bir dezavantajdır. Ayrıca, cffDNA, maternal kromozom anomalileri veya malignitelerde, yanlış pozitif sonuç vermektedir. cffRNA analizinin, cinsiyet ve polimorfizmden bağımsız olması ve kısmen basit ve ucuz bir yöntem olmasından dolayı, geliştirilmiş RNA belirteçlerinin, gebelik ve fetüs gelişimini yansıtmakta daha faydalı olacağı öngörülmektedir. MikroRNA'ların (miRNA), gebelik sırasında değişen fizyolojik koşullarda ve fetüsün gelişimiyle ilişkili klinik durumlarda rol oynadığı gösterilmiştir. miRNA'lar, plasental sinsiyotrofoblastlardan maternal dolaşıma eksozomal partiküller vasıtasıyla salınmakta ve maternal plazmada saptanabilmektedir. miRNA'ların oldukça stabil olması ve gerçek zamanlı kantifikasyona olanak sağlaması nedeniyle, fetal miRNA'ların invaziv yöntemlere entegre olabilecekleri ve hatta, noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Gebelikle ilişkili miRNA'ların ekspresyon düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte, konjenital anomalilerin araştırıldığı ve NIPT'lerde miRNA'ların kullanımını destekleyecek veriler literatürde oldukça yetersizdir. Pubmed taramasında sadece beş çalışma olduğu görülmektedir ki, yapılan çalışmalar, sadece trizomi 21 ile ilişkili kromozom-21 türevli miRNA'lar (hsa-miR-99a, let-7c, miR-125b-2, miR-155 ve miR-802) üzerine yoğunlaşmıştır. Konjenital anomalilerin taramasında kullanılabilecek miRNA'ların belirlenmesine yönelik çok daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Noninvaziv Prenatal Test, Mirna, Fetal Dna, Fetal RNA

Prenatal Diagnosis and Screening Tests

Prenatal diagnostic tests are invasive procedures that are used to determine the anomaly of the fetus due to a certain genetic cause and provide precise information about the fetal karyotype. The most common indication has been reported as advanced maternal age of 35 years and above. Other common indications are positive aneuploidy screening results, family history of hereditary genetic diseases, or abnormalities identified on ultrasound [1].

Identification of congenital defects in prenatal screening started with the use of ultrasound (USG) in the 1950s, and obstetric USG has come to the fore in the elapsed process. In the 1970s, the use of real-time gray-scale imaging contributed to the development of prenatal diagnosis by allowing the evaluation of pregnancies at all stages of pregnancy, from the early stages of pregnancy. Obstetric imaging plays an important role in determining the gestational age and number of fetuses, evaluating fetal development and malformations, and supporting invasive diagnostic tests [2]. Second trimester transabdominal ultrasonography performed between 18 and 23 weeks of gestation is used to evaluate anatomical anomalies. In addition, first trimester ultrasonography is applied by transvaginal or transabdominal way in the evaluation of major anomalies that can be identified in the first trimester, such as anencephaly or cystic hygromas. Because some anomalies are known to be associated with certain aneuploidy or chromosomal defects, the likelihood of associated conditions increases when these anomalies are identified. The most important fetal finding detected in ultrasonographic evaluations at gestational weeks between 10 and 14. is NT increase, and it has been reported that approximately 34% of fetuses with increased NT have chromosomal anomalies [1,3,4].

Amniocentesis was the first prenatal chromosomal diagnostic test described in the 1950s [5]. In addition, it is still the only diagnostic test available during the 2nd or 3rd trimesters of pregnancy and can be performed at any gestational age after 15 weeks of gestation. In this technique, amniotic fluid obtained from the amniotic sac with the help of USG is used for analysis. Amniotic fluid is a valuable component for fetal development throughout pregnancy, in addition to being a protective fluid in the amniotic cavity. Since the amount of fluid taken during amniocentesis is completed in a short time after the procedure, there is no harm to the fetus in this respect. In addition to the evaluation of genetic diseases, amniocentesis is also used to evaluate alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase levels in amniotic fluid in order to detect the presence of intra-amniotic or fetal infection or neural tube defect using culture or polymerase chain reaction. Complications are more common in early gestational ages, and complications after application include fetal loss, bleeding and risk of infection. Fetal loss due to amniocentesis has been found to be approximately 1 in 900 in recent studies.

Therefore, similar to CVS, the frequency of performing amniocentesis has decreased with the increased use of free fetal DNA screening [6–8].

Chorionic villus sampling (CVS) is the only diagnostic test available in the first trimester and is performed in earlier stages of pregnancy [1]. It is determined by diagnostic analyzes including fluorescent in situ hybridization (FISH), karyotyping, microarray, molecular testing and gene sequencing. CVS is done between weeks 10 and 14 of pregnancy. Although CVS has been applied before the 9th week in the past, it has been shown to increase the risk of extremity deformities and is not recommended today [3,9].

Chorionic villus sampling can be performed transcervically or transabdominally, and chorionic villi are collected for genetic evaluation using ultrasound without entering the amniotic sac [6,7]. The advantage of CVS is that it allows for earlier diagnosis and therefore safer pregnancy termination. However, the disadvantage of the test is that approximately 1% to 2% of CVS results may reflect limited mosaicism to the placenta rather than true fetal chromosomal anomalies. In recent years, the increasing use of free fetal DNA screening has resulted in a decrease in the rate of application of CVS. One of the reasons for this is that it causes pregnancy loss at a rate of approximately 1 in 455 [6,7].

In addition to the diagnostic tests performed, noninvasive tests such as serum analyte screening and free fetal DNA screening have been developed to screen for genetic anomalies during pregnancy [1].

Prenatal Screening Tests

The goal of screening is to detect or identify disease risk in an asymptomatic, low-risk population. Unlike diagnostic tests that are applied to identify or confirm affected individuals, screening is intended to identify the population at high risk for a particular disease and to whom diagnostic testing should be performed. The purpose of prenatal screening tests is to identify women with high-risk pregnancies for chromosomal abnormalities or congenital defects. While ultrasound can be a diagnostic test as in the detection of neural tube defect, serum screening is designed to identify only pregnancies at increased risk [10].

Screening tests can be compared and evaluated using four criteria: sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. These are the validation criteria, and are indications that persons who are sick are well differentiated from those who are not sick in a screening test [10]. In addition, the repeatability or consistency of a test also affects its reliability. Because maternal serum analytes are measured for two or more fetuses (and placenta), analyte-based aneuploidy screening tests are less reliable in multiple pregnancies [11]. In the same way, free fetal DNA screenings are also not recommended in multiple pregnancies, as they contain DNA from two placentas [12,13]. In obese pregnant women, they are more likely to give a result that requires subsequent screening or diagnostic testing, due to reasons such as low fetal fraction in free fetal DNA screening [14].

In serum-based screening tests, various test criteria are performed at different weeks of pregnancy [Table 1][15].

Table 1. Criteria for serum screening tests for aneuploidy [15].

Screening test	Gestational age at screening (in weeks)	Detection rate (%) for trisomy 21	Positive screening rate (%)	Analytics and / or measurements
First trimester screening	10-13 *	82-87	5	NT, PAPP-A, hCG
Triple screening	15-22	69	5	hCG, AFP, uE3
Quad screening	15-22	81	5	hCG, AFP, uE3, DIA
Integrated	10-13 and 15-22	96	5	Quad screening after first trimester screening
Gradual sequential screening	10–13 and 15–22	95	5	Quad screening after first trimester screening
Conditional screening	10-13 and 15-22	88-94	5	Quad screening after first trimester screening
Free fetal DNA	after 9-10 weeks	99	0.5	Molecular evaluation of free fetal DNA in maternal serum

AFP, Alpha-fetoprotein; DIA, Dimeric Inhibin-A; hCG, Human Chorionic Gonadotropin; PAPP-A, Pregnancy-Associated Plasma Protein A; uE3, Unconjugated Estriol.

First trimester screening is a frequently used screening test that includes the combination of serum analyte measurement and ultrasonography examination in which nuchal translucency is measured, between 10 and 13 weeks + 6 days of gestation. With the first trimester screening test, a risk estimation is made, including serum markers containing free β-HCG and PAPP-A, maternal age, past pregnancy history, number of current fetuses, weight, race, and nuchal translucency. Some risk programs additionally include the presence or absence of nasal bone. 1/300 is widely used as the cut-off value for a high-risk outcome, but the cut-off value is recommended to be determined by the laboratory [15]. It is accepted that nuchal thickness greater than 3 mm is significantly associated with both aneuploidy and structural malformations [15–18]. In the first observational study describing this phenomenon, aneuploidy was confirmed in 35% of fetuses with nuchal translucency greater than 3 mm [16]. In particular, evaluation by ultrasonography is important in fetuses with a nuchal nuchal thickness greater than 3.5 mm in pregnancies with normal cytogenetic analysis, and fetal echocardiography should be recommended to evaluate the presence of structural cardiac malformations [15]. The most important advantage of first trimester screening is that the results are given at early gestational age. However, the fact that even a measurement inconsistency of only 0.5 mm in the measurement of nuchal translucency reduces significantly the sensitivity of this test is a disadvantage of it [19].

In the second trimester, triple, quad and integrated, gradual sequential and conditional screening tests can be performed. In triple screening, the combination of hCG, unconjugated estriol and AFP is used clinically. The sensitivity of detecting trisomy 21 was approximately 60%, but PPV remained at approximately 2%. In addition, if all three analytes were reduced, the probability of detecting trisomy 18 reached 60%. In terms of test characteristics, the triple test is more reliable for trisomy 18 than for trisomy 21 because the false-positive rate is lower [20].

The quad screen can be performed between weeks 15 and 22 of pregnancy and measures serum levels of proteins released by the pregnant woman, such as hCG, AFP, inhibin A, and unconjugated estriol. These protein measurements are combined with the patient's age, race, weight, number of fetuses in the current pregnancy, diabetes status, and gestational week to make a risk estimation. The detection rate has been reported as 81% and positive screening rate as 5%, the detection rate is slightly lower than the first trimester screening [38]. Its ability to screen for neural tube defects besides aneuploidy and being available because it does not require a sonograph are its important advantages [21].

Numerous screening modalities include both first trimester screening and quad screening. These methods include integrated screening, gradual sequential screening and conditional screening. In integrated screening, first trimester test is applied, the results of which are not presented to the patient or provider, and then quad screening is performed. All of these values are included in a single risk estimate to provide a comprehensive risk ratio when calculating the second trimester risk of aneuploidy for the patient. With a positive screening rate of 5%, and the detection rate of 96%, it has a higher rate than any available serum screening test other than free fetal DNA. The disadvantage is that it limits the time to evaluate options due to the relatively late results [1].

Both gradual sequential screening and conditional screening are associated with patients' first trimester screening outcomes. Gradual sequential screening includes first trimester screening, and quad screening. First trimester screening results are available to enable early screening and diagnosis for patients at high risk for aneuploidy. In conditional screening, first trimester results are divided into 3 groups as high, medium and low risk. The high-risk group is then given a diagnostic test, while the low-risk group does not receive any other tests. Quad screening is recommended for the medium risk group. In this screening method, the detection rate ranges from 80% to 94%, and the positive screening rate is 5% [1].

In the period since prenatal screening for fetal aneuploidy became clinically available, there have been remarkable improvements in the rate of fetuses with aneuploidy detected and the rate of accurately identified chromosomal abnormalities. In addition, the pregnancy rate in women aged 35 and over has increased from approximately 5% to 15%, and as a result, aneuploidy screening has become a test that can be applied to all pregnancies rather than being a test that can be used only for pregnant women younger than 35 years [22].

Chromosomal abnormalities affect approximately 0.4% (1/250) of births according to population-based registries including live births, fetal deaths, and pregnancy terminations [23]. Trisomy 21 accounts for more than 50% of cases, trisomy 18 accounts for 15% and trisomy 13 accounts for 5%. About 12% are sex chromosomal abnormalities such as 45 X0 and 47 XXX, XXY and XYY. The remaining 18% of chromosomal abnormalities are either not aneuploidy such as polypoid, mosaicism and structural rearrangements or are currently undetected on maternal serum screening [10].

With the increasing interest in noninvasive prenatal testing (NIPT), the use of techniques that provide a definitive diagnosis and allow targeting and analysis of fetal DNA and RNA in maternal plasma, instead of noninvasive tests based on analyzes of placental proteins and giving probability scores, are increasing. This opportnity was first suggested by the discovery of fetal DNA and mRNA in blood samples of pregnant women from early pregnancy, as a result of the normal process of placental physiology in the maternal circulation, and later it has also been shown that it can be isolated and may allow molecular analysis [24]. As of 2011, free fetal DNA (cffDNA) in maternal blood has started to be counted among noninvasive prenatal screening tests, with the recommendation of ACOG and the 'Society for Maternal-Fetal Medicine'. In this technology, cffDNA fragments are isolated from the maternal serum obtained from the blood sample taken from the pregnant. This free DNA is mainly of placental origin and is released from apoptotic trophoblasts. Fetal fraction increases with gestational age, accordingly its measurement is considered reliable after 10 weeks of gestation at the earliest, since it is more likely to be found at a rate of more than 10%. Although cffDNA analysis has been found to have a 99% detection rate for trisomy 21 in current meta-analyses, it should be noted that it is a screening test [1,25].

Indications for free fetal DNA screening are determined as maternal age over 35 at birth, ultrasonographic findings showing an increased risk of aneuploidy, a history of trisomy in previous pregnancies, balanced Robertsonian translocation in parents as it increases the risk of trisomy 13 or 21, and high-risk first trimester or second trimester aneuploidy screening results [12,26]. Fetal number and gestational age should be confirmed

prior to testing, and the importance of ultrasound should not be underestimated to assess the presence of major identifiable anomalies in the first trimester, as this will alter the risk of pre-analysis aneuploidy [27].

It also has the ability to identify fetal Rh status and fetal gender with high accuracy in pregnancies at risk of rhesus (Rh) isoimmunization, which are among the advantages of free fetal DNA. However, the use of free fetal DNA is not recommended in pregnancies with other autosomal aneuploids or microdeletions, since it has not been extensively studied [12,15]. In addition, maternal chromosomal abnormalities or malignancy or mosaicism limited to the placenta may produce unreported or false positive results. Although screening with free fetal DNA has the best detection rate of any screening test for trisomy 21, sequential screening continues to have a higher detection rate for all chromosomal abnormalities than free DNA, and shows that many chromosomal abnormalities that can be identified in conventional serum screening can be missed with free fetal DNA [28].

On the other hand, free fetal RNAs (cffRNA) and DNA methylation analysis also offer opportunities to develop new applications for NIPT-based testing. DNA methylation and non-coding RNAs are associated with the regulation of gene expression. The mRNA gene expression profile of tissues is accepted as a reflection of cellular activities. Therefore, it has been reported that analysis of fetal-derived DNA methylation and transcriptomic profiles in maternal plasma may allow the observation of fetal or pregnancy-related diseases and pathologies beyond being directly related to genetic or chromosomal defects [29].

Since the expression levels of RNAs, which are important in the regulation of gene expression and protein synthesis, are tissue and time specific, it is suggested that analysis of cffRNAs can provide information about the pathophysiological status of fetal tissues for that process. In 2000, detection of fetal-derived Y-chromosome-specific zinc finger protein mRNA in maternal plasma using reverse transcription-PCR (RT-PCR) revealed the presence of fetal RNA in maternal blood [24]. In addition, the discovery of the presence of placental-derived mRNA [30] and miRNA [31] transcripts in maternal plasma revealed that the placenta is also important in fetal nucleic acid release.

The detection rate of plasma fetal RNA is lower than that of plasma fetal DNA, due to its degradation. It has been reported that plasma mRNA species are packaged in subcellular particulate form and the particulate property of mRNA is at a very high stability compared to immature RNA molecules. On the other hand, although circulating miRNAs are mostly nonparticular, they are highly stable [24, 30, 31], and this is suggested to be due to the hairpin structure of miRNAs [29].

In a study conducted in 2007, it is shown that trisomy 21 diagnosis could be made by determining the allele ratio of the associated SNP in heterozygous fetuses by using PLAC4 mRNA-SNP (single nucleotide polymorphism) located on chromosome 21. An additional advantage of this strategy is its insensitivity to the gestational age at which sampling was performed, unlike the current strategy using serum biochemical markers, and therefore, this strategy has been reported to be relatively easy to use in clinical practice. However, the main disadvantages of this method are that the method is dependent on polymorphism and can only be used for heterozygous fetuses [32].

The advantages of plasma fetal RNA analysis are that these markers can provide important data on the gene expression pattern of fetal tissues and are independent of gender and polymorphism [30].

Non-coding RNAs (ncRNAs) constitute approximately 95-98% of RNAs, which have many biological roles such as coding and decoding, regulation of gene expression and protein synthesis. ncRNAs include very high amounts of RNAs such as carrier RNA (tRNA) and ribosomal RNA (rRNA) and functionally important RNAs such as long ncRNA and miRNA [33]. MicroRNAs are expressed in all eukaryotic cell types and mediate post-transcriptional regulation of gene expression. miRNAs interact via a highly conserved 6-8 nucleotide region called the seed, in which they have partially conjugated sequences located in the 3'-UTR of target mRNAs. Thus, they play a role in the stability of targeted mRNAs and in the regulation of protein synthesis[34]. More than 2000 human miRNA species have been discovered so far, and the amount is increasing [35]. In humans, endogenous miRNAs regulate at least 30% of genes and thus coordinate many key-role cellular processes including proliferation, DNA repair, differentiation, metabolism and apoptosis. Each miRNA has been shown to have a unique nucleotide sequence and expression pattern in certain cell types [34,36].

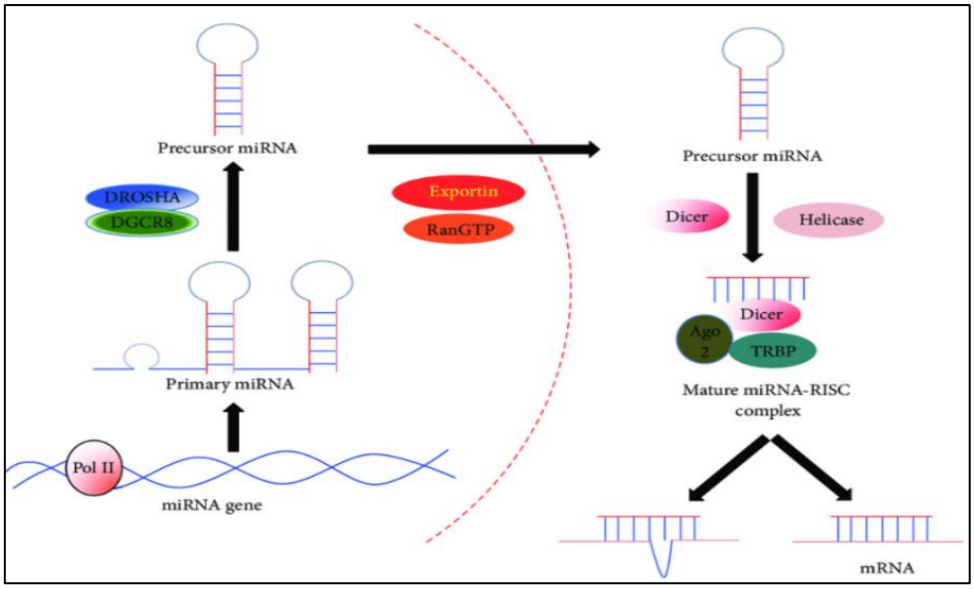


Figure 1. Schematic diagram showing miRNA biogenesis and miRNA-mediated target mRNA suppression [37].

Primary miRNAs are transcribed from miRNA genes in the nucleus by RNA polymerase II or III and then processed by Drosha and DGCR8 to form pre-miRNA. The pre-miRNAs are then transported to the cytoplasm by exportin 5 and RanGTP. In the cytoplasm, pre-miRNAs are cleaved by Dicer and two ssRNAs are formed. Finally, the ssRNAs integrate into the RISC protein complex, which includes AGO-2, Dicer, and TRBP. Functionally, the miRNA-RISC complex inhibits target mRNA expression through translational repression or mRNA cleavage.

Mature miRNAs have been shown to be free in blood plasma and all other biological fluids [38,39]. Extracellular circulating miRNAs have been shown to be highly stable even under adverse physiological conditions with high variability such as pH, boiling, multiple freeze-thaw processes and long storage periods. Unlike miRNAs, RNA species such as mRNA, rRNA, and tRNA are rapidly degraded in the nuclease-rich extracellular circulation. The mechanism of extracellular miRNA responsible for nuclease resistance, the presence of miRNAs in exosomes, and the protection of extracellular miRNA by packaging by membrane vesicles have been theorized [40]. In 2011, miRNAs packaged only with membrane vesicles were shown to be associated with proteins of the AGO family in plasma/serum and cell culture media, unlike the assumption that they are present in biological fluids.

The stability of the AGO2 protein in protease-rich media clearly explains the resistance of miRNAs to nucleases in biological fluids [41]. Four human AGO proteins (AGO1, AGO2, AGO3, and AGO4) have been identified so far; all can mediate translation suppression of mRNA in ribosomes and mRNA degradation in P-bodies. However, only AGO2 can directly degrade mRNA in the cytoplasm (Fig.1). AGO carrying miRNA forms RISC by binding to GW182 from the C-terminal domain of the AGO protein. Importantly, only 1% of cytoplasmic AGO2 is found in P-bodies, while the majority is diffusely distributed in the cytoplasm [38]. Data to date suggest that the ways extracellular miRNAs can be protected from RNAase degradation include packaging by apoptotic bodies, excretion by vesicles and exosomes; or only to form complexes with AGO proteins. Also, small amounts of some miRNA species have been detected in purified fractions of high-density lipoprotein (HDL) in plasma (Fig. 2) [38,39,42].

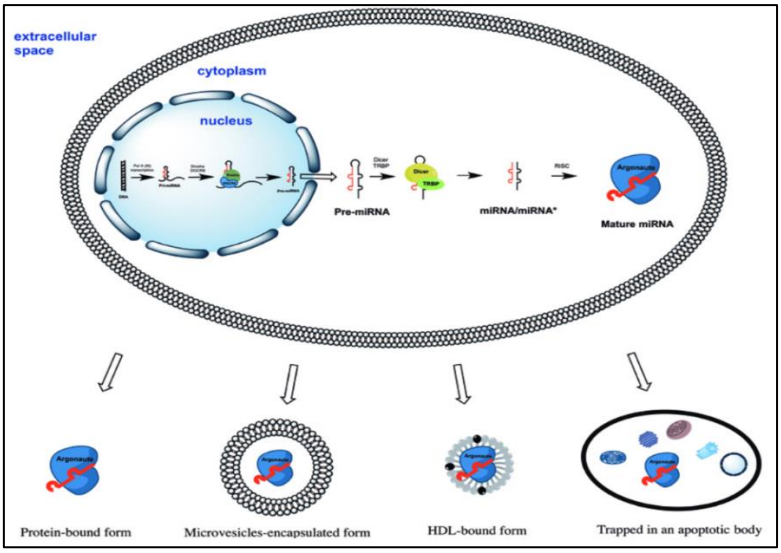


Figure 2. Encapsulation of extracellular miRNA, which may be bound only to the AGO protein, in apoptotic body, microvesicles and HDL particles [38].

Use of miRNAs in non-invasive prenatal screening

Pregnancy is a physiological state that changes by being regulated by genetic (for example, maternally inherited genes), environmental (such as nutrition) and physiological (inflammation, hypoxia) factors [37]. Many studies suggest that miRNA expression changes in response to these changes. At the same time, it has been reported that miRNAs respond to changing physiological conditions during pregnancy and contribute to a smooth pregnancy process. On the other hand, it has been reported that changes in the expression levels of miRNAs may cause or contribute to diseases that may occur during pregnancy (Figure 3) [37]. It has been shown to function during critical and important processes such as placental development, differentiation, migration, invasion, angiogenesis, proliferation, and apoptosis [43].

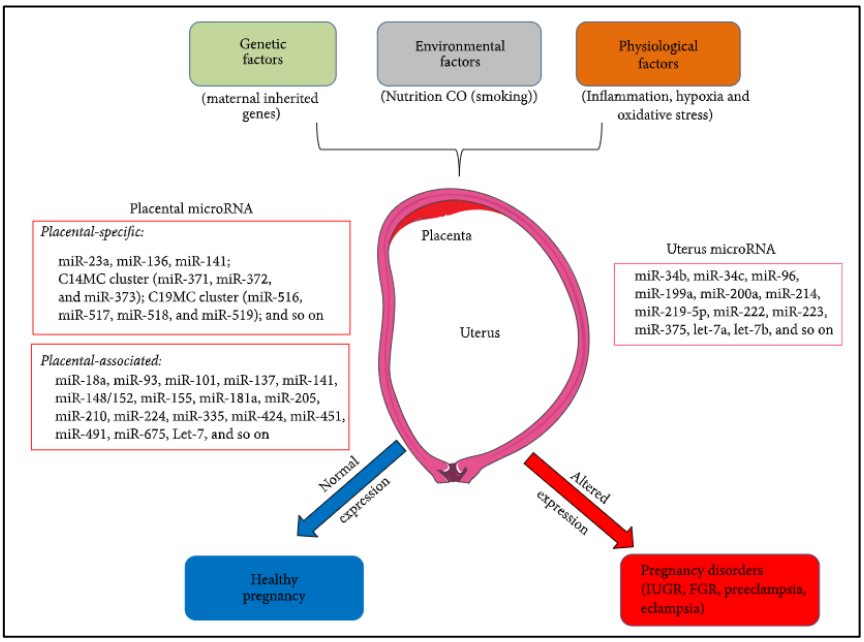


Figure 3. Expression changes of miRNAs in the placenta and uterus according to the effects of genetic, environmental and physiological factors during pregnancy [44].

MicroRNAs are released from placental syncytiotrophoblasts into the maternal circulation via exosomal particles (Figure 4). Due to the role of miRNAs in placental development, abnormal expression of maternal

circulating placental miRNAs has been shown to be associated with pregnancy complications such as preeclampsia, abortion, and gestational diabetes [37].

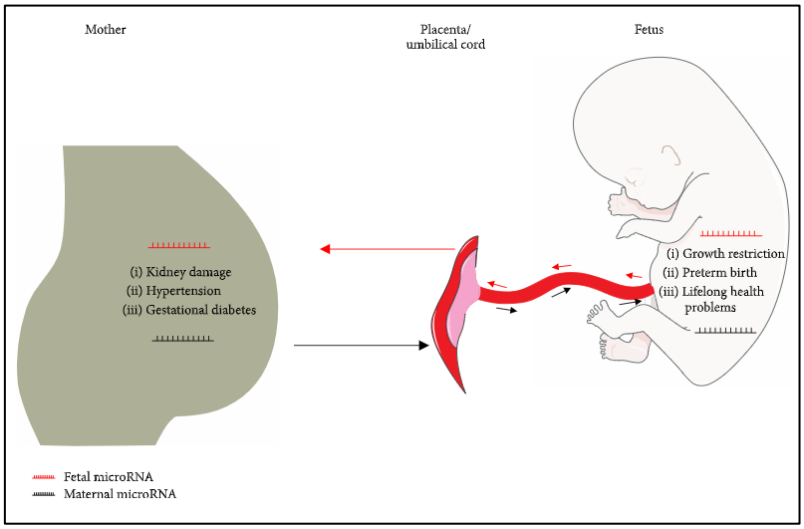


Figure 4. Intercommunication of miRNAs between fetus and mother during pregnancy and its association with pregnancy-related maternal and fetal disorders [37].

MicroRNAs could potentially help the early detection of clinical conditions associated with pregnancy or fetal development. A recent study revealed that miRNAs expressed from placental trophoblasts are miRNAs in the gene cluster of approximately 100 kb miRNA on chromosome 19, which is the effective region of the genome for normal placental and embryonic development [45]. In addition, placenta-derived miRNAs have been detected in maternal plasma and some miRNA expression levels have been shown to increase at various stages of pregnancy and decrease in the postnatal period [46]. In the in situ hybridization study performed on a trophoblast cell line, exosome-mediated release of miR-517b was proven, and transfer of placental miRNAs to maternal plasma was demonstrated. Therefore, it has been reported that miRNAs can be used to monitor pregnancy-related physiological processes [47]. These data suggest that accurate analysis of miRNA expression levels can be used as a part of traditional invasive sampling methods in congenital anomaly detection, as well as fetal miRNAs in maternal plasma can be used as a noninvasive method (Figure 5)[48,49]. However, studies and data on this subject are quite insufficient. In the studies, as in aneuploidy screening programs, fetal trisomy 21 was emphasized more because of its survival rate and being the most common aneuploidy. In fact, studies are only on chromosome-21-derived miRNAs (hsa-miR-99a, let-7c, miR-125b-2, miR-155 and miR-802). However, since miRNAs regulate multiple genes and multiple miRNAs can regulate the same gene, all miRNAs, not just those localized on chromosome 21, need to be investigated. Accordingly, in 2018, in our study aiming to determine the miRNA profile as a noninvasive marker in the prenatal diagnosis of congenital anomalies, the expression levels of 49 miRNAs, not only limited to placental origin or chromosome 21 derived miRNAs, that are thought to be associated with congenital anomalies in both maternal plasma and concurrent amniotic fluid were examined (Table2) [50-52].

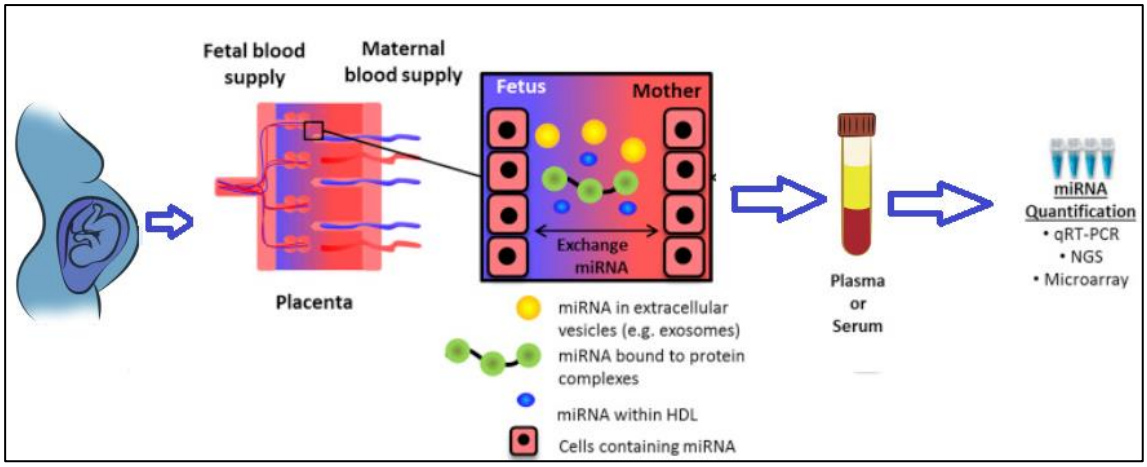


Figure 5. Use of extracellular and intracellular miRNAs as biomarkers [49].

Table 2. Chromosome 21-derived miRNAs in maternal circulation and studies

Article	Year	Number of samples	Sample type	Method	miR99a	let7c	mir125b-2	mir155	mir802
Extracellular chromosome 21-derived microRNAs in euploid & aneuploid pregnancies(51)	2013	12 normal pregnancies 12 DS-affected pregnancies 10 nonpregnant individuals 5 fetuses	Plasma	RT-PCR	increased	no change	increased	increased	---
Analysis of microRNA expression profile by small RNA sequencing in Down syndrome fetuses (52)	2013	six DS and six matched control	Fetal cord blood sample	RT-PCR	decreased	decreased	decreased	decreased	no change
Extracellular chromosome21-derived microRNAs in maternal circulation: evaluation of their diagnostic	2013	12 women with normal course of gestation 12 pregnancies bearing Down	Plasma	RT-PCR	increased	no change	increased	increased	---

potential for screening of Down syndrome (53)		syndrome fetus 6 non-pregnant individuals							
Determination of mirna Profile as a Bıomarker In Prenatal Screenıng Of Congenital Anomaly	2018	14 pregnancies bearing fetuses with congenital anomalies, 16 pregnant women at risk as a result of screening test 13 pregnant women who are not at risk	Plasma, amniotic fluid	High throughput RT-PCR	no change	no change	no change	decreased	no change

The most important point in screening tests is that these tests are patient-centered decision making; to ensure that each woman is informed about all risk factors and their specific risks based on her preferences. Expectant mothers can report many different decisions for aneuploidy screening or prenatal diagnosis and results. When the defect is identified at an early and appropriate gestational week, some pregnant women choose termination, while others want further screening or tests that can make a definitive diagnosis. After the final diagnosis, they may choose to receive counseling from experienced specialists who can help them in the preparation phase, especially in the care of the baby with a defect in the postnatal period. In these choices, it is very important that expectant mothers are fully informed about the risks, benefits, and limitations, and that this is done in appropriate timeframes [10,12,53].

The role of miRNAs in critical steps in pregnancy and fetal development, their specific expression levels, their stability in the maternal circulation, and most importantly, their detectability in maternal plasma only during pregnancy indicate that these regulatory factors can be used as a potential biomarker in NIPT. However, it is essential to have more studies and strong data on this subject.

It is very important to determine a non-invasive test with the least risk, which can be used to detect congenital anomalies and/or to identify abnormal conditions associated with fetal development and pregnancy, which is accessible, easy to apply and can get results in a short time, and it will contribute greatly to the development of prenatal tests.

Acknowledgments

This research project was partially supported Mersin University Scientific Research Projects Unit under grant number 2015-TP3-1326.

REFERENCES

[1]. Carlson, L.M., Vora, N.L. (2017) Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am.*, 44(2), 245–256.

[2]. Bianchi, D.W., Bianchi, D.W. (2010). *Fetology: diagnosis and management of the fetal patient*. 2nd. New York: McGraw-Hill Medical Publication Division.

[3]. Ayhan, A., Durukan, T., Günalp, S., Gürgan, T., Önderoğlu, L.S., Yaralı, H., Yüce, K. (2008). *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.

[4]. Taner, C.E., Aygören, M.O., Kayar, İ., Derin, G. (2009). Down Sendromlu Olgularda Ultrasonografik Bulgular. *İzmir Perinatoloji Dergisi*, 17, 65-69.

[5]. Serr, D.M., Sachs, L., Danon, M. (1955). The diagnosis of sex before birth using cells from the amniotic fluid (a preliminary report). *Bull Res Counc Isr*., 5B(2), 137–138.

[6]. Akolekar, R., Beta, J., Picciarelli, G., Ogilvie, C., D'Antonio, F. (2015). Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45(1), 16–26

[7]. Practice bulletin No. 162: prenatal diagnostic testing for genetic disorders. (2016). *Obstet Gynecol*, 127(5), 108–122.

[8]. Tong, X.L., Wang, L., Gao, T.B., Qin, Y.G., Qi, Y.Q., Xu, Y.P. (2009). Potential Function of Amniotic Fluid in Fetal Development—Novel Insights by Comparing the Composition of Human Amniotic Fluid with Umbilical Cord and Maternal Serum at Mid and Late Gestation. *J Chin Med Assoc*., 72, 368-373.

[9]. Decherney, A.H., Nathan, L., Goodwın, T.M., Laufer, N. (2009). Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi-Lange, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.

[10]. Dashe, J.S. (2016). Aneuploidy Screening in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 128, 181–94.

[11]. Bush, M.C., Malone, F.D. (2005). Down syndrome screening in twins. *Clin Perinatol*, 32, 373–386.

[12]. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol (2015). Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640, 126, e31–37.

[13]. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. (2015). #36: Prenatal aneuploidy screening using cellfree DNA. *Am J Obstet Gynecol*, 212, 711–716.

[14]. Ashoor, G., Syngelaki, A., Poon, L.C., Rezende, J.C., Nicolaides, K.H. (2013). Fetal fraction in maternal plasma cell-free fetal DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet* Gynecol, 41, 26–32.

[15]. Practice bulletin No. 163: screening for fetal aneuploidy. (2016). *Obstet Gynecol*., 127(5), e123–137.

[16]. Nicolaides, K.H., Azar, G., Byrne, D, Mansur, C., Marks, K. (1992). Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 304(6831), 867–869.

[17]. Galindo, A., Comas, C., Martinez, J.M., Gutiérrez-Larraya, F., Carrera, J.M., Puerto, B., et al. (2003). Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 13(3), 163–170.

[18]. Hyett, J.A., Perdu, M., Sharland, G.K, Snijders, R.S, Nicolaides, K.H. (1997). Increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 10(4), 242–246.

[19]. Evans, M.I., Krantz, D.A., Hallahan, T.W., Sherwin, J. (2012). Impact of nuchal translucency credentialing by the FMF, the NTQR or both on screening distributions and performance. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39(2), 181–184.

[20]. Palomaki, G.E., Haddow, G.E., Knight, G.C., Wald, N.J., Kennard, A., Canick, J.A., et al. (1995). Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, and human chorionic gonadotropic. *Prenat Diagn*, 15, 713–723.

[21]. Palomaki, G.E., Neveux, L.M., Knight, G.J., Haddow, J.E., Pandian, R. (2004). Maternal serum invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated hCG) as a screening marker for Down syndrome during the second trimester. *Clin Chem*, 50(10), 1804–1808.

[22]. Martin, J.A., Hamilton, B.E., Osterman, M.J.K. (2015). *Births in the United States, 2014*. NCHS Data Brief No. 216. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics.

[23]. Wellesley, D., Dolk, H., Boyd, P.A., Greenlees, R., Haeusler, M., Nelen, V., et al. (2012). Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*., 20, 521–526.

[24]. Poon, L.L., Leung, T.N., Lau, T.K., Lo, Y.M. (2000). Presence of fetal RNA in maternal plasma. *Clin Chem*, 46, 1832-1834.

[25]. Rebouché, R. (2015). Non-Invasive Testing, Non-Invasive Counseling. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 43(2), 228-240.

[26]. Erbaba, H., Pınar, G. (2015). Prenatal tanı yöntemi olarak fetal anöploidi taramasında serbest fetal DNA (cffDNA) kullanımı ve güncel yaklaşımlar. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6 (4), 414-417.

[27]. Piechan, J.L., Hines, K.A., Koller, D.L., Stone, K., Quaid, K., Torres-Martinez, W. et al. (2016). NIPT and informed consent: an assessment of patient understanding of a negative NIPT result. *J Genet Couns*, 25(5), 1127–1137.

[28]. Norton, M.E., Baer, R.J., Wapner, R.J. (2016). Cell-free DNA vs sequential screening for the detection of fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 214(6), 727.e1–e6.

[29]. Hui, W.W., Chiu, R.W. (2016). Noninvasive prenatal testing beyond genomic analysis: what the future holds. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 28(2), 105-110.

[30]. Ng, E.K., Tsui, N.B., Lau, T.K., Leung, T.N., Chiu, R.W., Panesar, N.S., et al. (2003). mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 4748–4753.

[31]. Chim, S.S., Shing, T.K., Hung, E.C., Leung, T.Y., Lau, T.K., Chiu, R.W., Lo, Y.M. (2008). Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem*, 54, 482–490.

[32]. Lo, Y.M., Tsui, N.B., Chiu, R.W., Lau, T.K., Leung, T.N., Heung, M.M., et al. (2007). Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. Nat Med., 13, 218–223.

[33]. Mattick, J.S. (2009). The genetic signatures of noncoding RNAs. *PLoS Genetics*, 5(4),e1000459.

[34]. Bartel, D.P. (2004). MicroRNAs: genomics,biogenesis,mechanism, and function. *Cell*, 116, 281–297.

[35]. 03.02.2018 tarihinde http://www.mirbase.org/ sitesinden erişildi.

[36]. Landgraf, P., Rusu, M., Sheridan, R., Sewer, A., Iovino, N., Aravin, A., et al. (2007). A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*, 129, 1401–1414.

[37]. Cai, M., Kolluru, G.K., Ahmed, A. (2017). Small Molecule, Big Prospects: MicroRNA in Pregnancy and Its Complications. *J Pregnancy*, 2017:6972732.

[38]. Turchinovich, A., Samatov, T.R., Tonevitsky, A.G., Burwinkel, B. (2013). Circulating miRNAs: cell-cell communication function?. *Front Genet*, 4, 119.

[39]. Chen, X., Liang, H., Zhang, J., Zen, K., Zhang, C. Y. (2012). Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication. *Trends Cell Biol*., 22, 125–132.

[40]. Valadi, H., Ekstrom, K., Bossios, A., Sjostrand, M., Lee, J. J., Lotvall, J. O. (2007). Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol*., 9, 654–659.

[41]. Turchinovich, A., Weiz, L., Langheinz, A., and Burwinkel, B. (2011). Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res.*, 39, 7223–7233.

[42]. Wagner, J., Riwanto, M., Besler, C., Knau, A., Fichtlscherer, S., Roxe, T., et al. (2013). Characterization of levels and cellular transfer of circulating lipoprotein-bound microRNAs. Arterioscler. *Thromb. Vasc. Biol*., 33, 1392–1400.

[43]. Fu, G., Brkić, J., Hayder, H., Peng, C. (2013). MicroRNAs in human placental development and pregnancy complications. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 5519-5544.

[44]. Knofler, M., Pollheimer, J. (2013). Human placental trophoblast invasion and differentiation: a particular focus on Wnt signaling. *Front Genet*. 4, 190.

[45]. Miura, K., Miura, S., Yamasaki, K., Higashijima, A., Kinoshita, A., Yoshiura, K. I., Masuzaki, H. (2010). Identification of pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma. *Clinical chemistry*, 56(11), 1767-1771.

[46]. Kotlabova, K., Doucha, J., Hromadnikova, I. (2011). Placental-specific microRNA in maternal circulation–identification of appropriate pregnancy-associated microRNAs with diagnostic potential. *Journal of reproductive immunology*, 89(2), 185-191.

[47]. Luo, S.S., Ishibashi, O., Ishikawa, G., Ishikawa, T., Katayama, A., Mishima, T., Takizawa, T., Shigihara, T., Goto, T., Izumi, A., et al. (2009). Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol Reprod*, 81, 717–729.

[48]. Ladomery, M. R., Maddocks, D. G., Wilson, I. D. (2011). MicroRNAs: their discovery, biogenesis, function and potential use as biomarkers in non-invasive prenatal diagnostics. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 2(3), 253.

[49]. Iljas, J.D., Guanzon, D., Elfeky, O., Rice, G.E., Salomon, C. (2017). Bio-compartmentalization of microRNAs in exosomes during gestational diabetes mellitus. *Placenta*, 54, 76-82.

[50]. Kotlabova, K., Doucha, J., Chudoba, D., Calda, P., Dlouha, K., Hromadnikova, I. (2013). Extracellular chromosome 21-derived microRNAs in euploid & aneuploid pregnancies. *The Indian journal of medical research*, 138(6), 935–943.

[51]. Xu, Y., Li, W., Liu, X., Ma, H., Tu, Z., Dai, Y. (2013). Analysis of microRNA expression profile by small RNA sequencing in Down syndrome fetuses. *International journal of molecular medicine*, 32(5), 1115-1125.

[52]. Hromadníková, I., Kotlabová, K., Doucha, J., Chudoba, D., Calda, P., & Dlouhá, K. (2012). Extracellular chromosome 21--derived microRNAs in maternal circulation: evaluation of their diagnostic potential for screening of Down syndrome. *Ceska gynekologie*, *77*(5), 395-402.

[53]. Driscoll, D.A., Gross, S.J. (2009). Professional Practice Guidelines Committee. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med*, 11, 818–821.

Presentation ID / Sunum No= 244

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5631-2335

Berberis Vulgaris Bitki Ekstresinin Ratlarda Oluşturulan Sepsis Modeli Üzerine Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi

Dr. Serdar Yiğit[1]

[1]*Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Özet

Sepsiste çeşitli etiyolojik faktörler rol oynar. Kalıcı ve kontrolsüz inflamatuar yanıt nedeniyle çoklu organ işlev bozukluklarına neden olabilir. Şimdiye kadar, sepsisin, önemli organların homeostazını sürdürmek için bazı sınırlı sayıda tedaviler uygulanmaktadır. Sepsiste ölüm oranı hala kabul edilemez derecede yüksektir. Berberis Vulgaris bitkisinin antiiflamatuvar ve antioksidan özelliklerininden yararlanılarak sepsis sonucu oluşan reaktif oksidan türlerini azaltmayı amaçladık. Sprague Dawley türü 8 haftalık 30 Dişi Sıçanla 5 grup oluşturduk, cerrahi müdahale öncesi 12 saat aç bırakıldı. Anestezi sonrasında sıçanlar karın orta hatta yaklaşık 3 cm çapında insizyon yapıldı ve periton karın kasları geçirerek çekum dışarı alındı. 4.0 sütür ile çekum bağlandı. Ayrıca çıkarılan çekum distalinden büyük bir iğne yardımıyla 2 adet delik açıldı. Çekum ve bağırsak bölümü yerine koyularak batın kapatıldı. Sepsis grubu histopatolojisinde şiddetli peribronşiyolar BALT oluşumu, bronş epitelinde dejenerasyon görüldü. Sepsis+ Berberis vulgaris bitki ekstresini 800 mg/kg verdiğimiz grup kontrol grubunun histopatolojisine benzerlik göstermekteydi. Sonuç olarak sepsis modelinde Berberis vulgaris bitki ekstresini yüksek doz kullanılması ciddi sepsis hasarını azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Sıçan, Akciğer, Berberis Vulgaris,

Examination the of Protective Effects of Berberis Vulgaris Plant Extract Experimental Model of Sepsis in Rats

Abstract

Various etiological factors play a role in sepsis. It can cause multiple organ dysfunctions due to a persistent and uncontrolled inflammatory response. So far, a limited number of treatments have been used to maintain the homeostasis of sepsis of important organs. The mortality rate in sepsis is still unacceptably high. We aimed to reduce the reactive oxygen species caused by sepsis by using the anti-inflammatory and antioxidant properties of Berberis Vulgaris plant. We formed 5 groups with 30 female rats 8 weeks old, of the Sprague Dawley type, fasted for 12 hours before surgery. After anesthesia, an incision of approximately 3 cm in diameter was made in the midline of the abdomen of the rats and the cecum was taken out by passing the peritoneal abdominal muscles. In addition, 2 holes were made from the distal cecum with the help of a large

needle. The cecum and intestinal section were put back in place and closed. Severe peribronchial BALT formation and degeneration of the bronchial epithelium were observed in the histopathology of the sepsis group. The group Sepsis+ Berberis vulgaris plant extract 800 mg/kg was similar to the histopathology of the control group. As a result, using high doses of Berberis vulgaris plant extract in the sepsis model reduces severe sepsis damage.

Keywords: Sepsis, Rat, Lung, Berberis Vulgaris

Giriş

Vücudun toksinlere ve mikroorganizmalara sistemik inflamatuar yanıtı olan Sepsis karmaşık bir sendromdur. Bu sendrom hipertermi, yaygın intravasküler pıhtılaşma, hipotansiyon, yetersiz doku perfüzyonu, çoklu organ yetmezliği, hipoglisemi, sistemik inflamasyon ve oksidatif hasara yol açar.(1) özellikle tedavi yöntemleri geliştiren sepsis, yüksek mortalite ve artan insidans oranlarını korumuştur.(2). Bu yüksek ölüm oranının nedeni, sepsisin akciğerler, böbrekler ve karaciğer gibi hayati organların yetmezliğine neden olabilmesidir. Bu dokuların travmatik hasarı veya enfeksiyonu, hümoral sistemi aktive ederek çeşitli sitokinlerin salınımına ve inflamasyona neden olur. Ortaya çıkan şiddetli inflamatuar yanıt hemostatik değişikliklere ve organ fonksiyon bozukluğuna neden olur.(3). Enflamasyon sürecinde doku infiltrasyonu, fagositik hücrelerin aktivasyonu ve ardından proinflamatuar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin salınması meydana gelir.(4) Oksidatif stres, bir organizmadaki antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkar. Oksidatif stresin sepsise bağlı mortalite ve organ disfonksiyonunda önemli bir rol oynadığını belirlemiştir.(5,6) Sepsiste ilk ve en çok etkilenen organlar akciğerlerdir. Akut akciğer hasarı sepsisin başlangıcında gelişir ve akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyebilir.(7,8). İnsan sepsisinde gözlenen bulguları ve laboratuvar bulgularını çoğaltmak için çeşitli hayvan modelleri oluşturulmuştur. Bunlar menenjit modellerini içerir(9),pnömoni(10), yumuşak doku enfeksiyonu(11), çekal ligasyon ve ponksiyon (CLP) (12), bakteriyel peritonit (13) ve endotoksin veya canlı bakterilerin intravasküler infüzyonu (14). Özellikle, CLP modeli basitliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle sepsis araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.(12) Sepsiste çeşitli anti-inflamatuar ilaçlar kullanılır, ancak çok düşük bir başarı oranına sahiptir. Sepsisin moleküler mekanizmaların tanımlanmasının daha etkili bir tedavi sağlayabileceğine inanılmaktadır.(15). Alternatif tedavi olarak kullanılan şifalı bitkilerin veya ekstraktların etkili olduğu ve düşük maliyetli ve yerel olarak mevcut olmasının yanı sıra çok az yan etkisi olduğu gözlenmiştir.(16) Berberis vulgaris'te bulunan izokinolin alkaloidlerinin antiinflamatuar vardır(17). Artık geleneksel ilaçların dünya çapında daha popüler hale geldiğine giderek daha fazla inanıldığından, şifalı bitkilerin sınırsız ilaç rezervi olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Doğal ürünlere ilgi duyan araştırmacılar, geleneksel ilaçların bilimsel değerlendirilmesine yönelik çabalarını yoğunlaştırdılar. Berberis vulgaris'in bitki ekstresinde bulunan berberinin üzerine yapılan önceki farmakolojik çalışmalar, güçlü vazodilatatör ve antiaritmik aktiviteye sahip olduğunu ve Purkinje liflerinde ve ventriküler kaslarda aksiyon potansiyeli süresini uzattığını göstermiştir.(18,19,20). Bu bitki, Amerika'nın kuzeyi, orta ve Güney Avrupa ve Asya'nın güneyi gibi bölgelerde bulunur.(21,22) Bazı ülkelerde bu bitki geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmıştır.(23). Geleneksel tıpta, bu bitki böbrek taşlarının ve idrar yolu hastalıklarının yanı sıra gastrointestinal, karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının yanı sıra dolaşım sistemi uyaranlarının temizlenmesi de dahil olmak üzere çeşitli amaçlarla kullanılır.(24,25) Berberis vulgaris antiinflamatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bu bitkideki berberin, antioksidan özellikleri ile lipit peroksidasyonunu etkili bir şekilde azaltır. Bu şekilde antioksidan enzimleri, oksijensiz radikallere ve peroksit hidrojene bağlı hasarlara karşı korur(26,27)

Materyal ve Metod

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulunun 2021-125 onay numarası ile uygunluk kararı alınmıştır. Bu deneysel çalışmada, 180-200 g ağırlığındaki erişkin Sprague Dawley türü 30 adet rat kullanıldı. Standart yaşam koşulları altında (sıcaklık: 20 ± 2 °C; bağıl nem: %50 ± 10; ve aydınlık/karanlık döngü: 12 saat/12 saat) tutulan deney hayvanları kafes başına dört rat olacak şekilde yerleştirildi. Çalışmada kullanılan deney hayvanlar 5 gruba ayrıldı Sıçanlar cerrahi müdahale öncesi 12 saat aç bırakıldı. Sonrasında sevofluran anestezi yapıldı. Anestezi sonrasında sıçanlar karın orta hatta yaklaşık 3 cm çapında insizyon yapılacak ve periton karın kasları geçirerek çekum dışarı alındı. 4.0 sütür ile çekum bağlandı,Ayrıca çıkarılan çekum distalinden büyük bir iğne yarımıyla 2 adet delik açıldı. Sonrasında çekum ve bağırsak bölümü yerine koyularak batın kapatıldı. 24 saat sonra bu sıçanlar ötanazi edilerek deney sonlandırıldı.

Deneysel Gruplar:

Grup 1 (6 hayvan) —Sağlıklı grup

Grup 2 (6 hayvan) —Sham grup

Grup 3 (6 hayvan) —Sepsis grubu

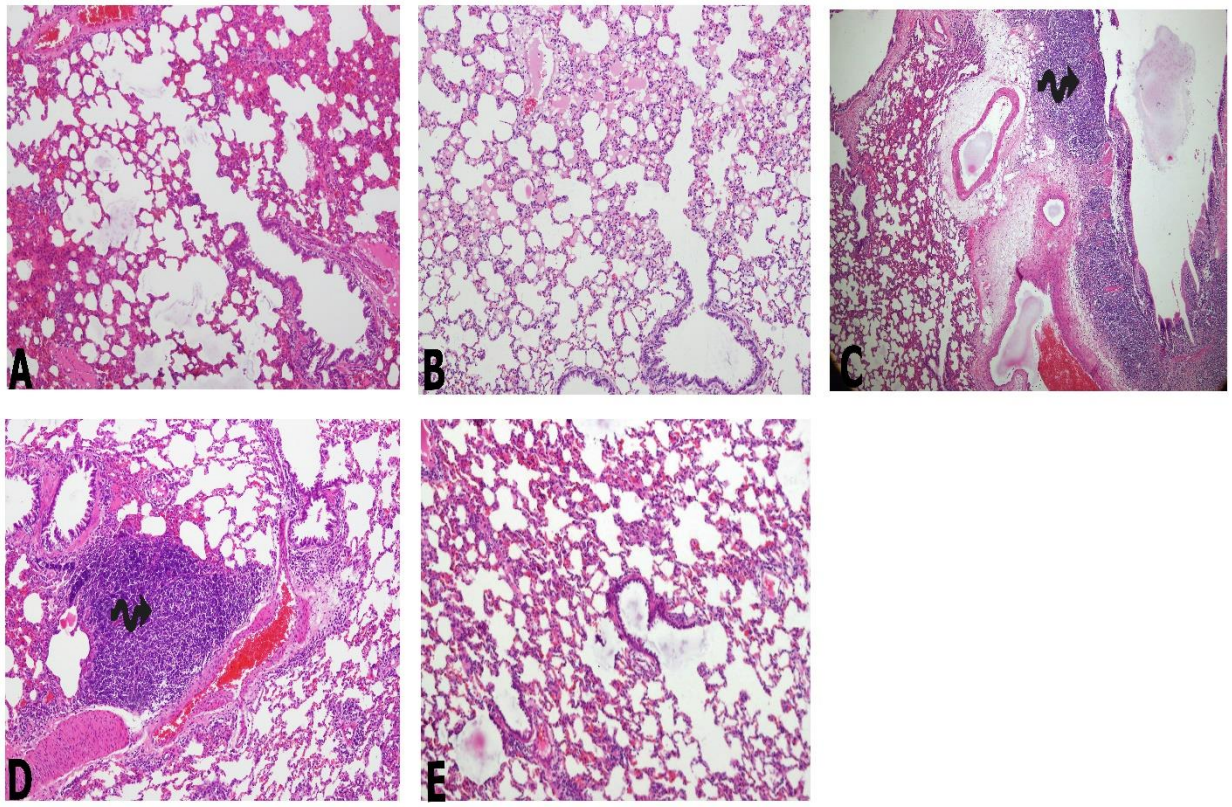
Grup 4 (6 hayvan) —Sepsis+ Berberis vulgaris bitki ekstresini 400 mg/kg

Grup 5 (6 hayvan) — Sepsis+ Berberis vulgaris bitki ekstresini 800 mg/kg

Akciğer doku parçaları % 10'luk formolde 72 saat bekletilerek fikse edildi. Leica RM2125RTS marka mikrotom ile her bir doku bloğundan 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Histolojik incelemeler için kesitler Hematoksilen ve Eosin (H&E) boyası kullanıldı.

Bulgular

Sham ve sağlıklı grubundaki sıçanların akciğerlerindeki alveolar yapı ve alveolar kavitede inflamatuar hücre infiltrasyonu yoktu. Sepsis grubundaki sıçanların akciğerlerindeki yapı ciddi şekilde hasar görmüş, alveoller ve interstisyum belirgin şekilde ödemli olmuş, alveolar aralık genişlemiş ve BALT oluşumları dikkat cekmiştir. Alveolar kaviteye çok sayıda inflamatuar hücre infiltre oldu. Sepsis oluşturulup berberis vulgaris bitki esktresi verdiğimiz grupta akciğer histopatolojisi sepsis grubuna göre daha normaldi.



Şekil 1. A) Sağlıklı grup hemotoksilen eozin boyama 10X büyütme.B) sham grubu hemotoksilen eozin boyama10X büyütme..C) Sepsis grubu kıvrık ok BALT hemotoksilen eozin boyama10X büyütme. D) Sepsis+ Berberis Vulgaris 400 mg kıvrık ok BALT hemotoksilen eozin boyama10X büyütme.E) Sepsis+ Berberis Vulgaris 800 mg hemotoksilen eozin boyama10X büyütme.

Tartışma

Sepsise bağlı akciğer hasarı, mikrovasküler geçirgenlik, alveolar kılcal endotel hücre hasarı ve pulmoner nötrofil birikimi ile ilişkilidir.(28). Akciğerler sepsiste ilk ve en çok hasar alan organdır. Sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu ile en sık ilişkili durumdur. Yapılan sepsis çalışmalarında interstisyel ödem, alveolar duvar kalınlığı gibi histopatolojik değişikliklerin, akut akciğer hasarından kaynaklanan interstisyumda artmış

inflamatuar hücre sayısının, bir antioksidan olan kurkumin uygulamasının ardından azaldığı belirlenmiştir.(28) Benzer şekilde, Zhansheng Hu ve ark. Ursolik asidin interstisyel ödem ve inflamatuar hücrelerin azaldığını çalışmalarında göstermişlerdir.(29) Çalışmamızda Sepsis+berberis Vulgaris 800 mg uyguladığımız grupta sepsis sonucu oluşan alveolar duvar kalınlığında azalma, sepsise bağlı iflamatuvar hücre sayısında azalma ve alveolar boşluklardaki infiltrasyonda azalma olduğu görüldü. Çok sayıda çalışma, CLP yöntemi ile indüklenen sepsisin hayvan modelinin oldukça kararlı ve tekrarlanabilir olduğunu ve insan sepsisinin bir modeli olarak uygulanabilir olduğunu göstermiştir.(30) Çalışmalarda çekum ligasyonu perforasyonundan yaklaşık 18-72 saat sonra sıçanların akciğer hasarı, düşük oksijen, nötrofil hücre infiltrasyonu, alveoller ve interstisyel ödem oluştuğunu göstermişlerdir.(31) Çalışmamızdada bu model uygulanmıştır. BALT, mukozal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Histopatolojik olarak BALT, pulmoner arterin bir dalı ile bronşiyal epitel arasında yer alan organize mukozal lenfoid foliküllerden oluşur. İlk olarak 1973 yılında Bienenstock ve arkadaşları tarafından tavşanların akciğerlerinde tanımlanmıştır.(32) BALT genellikle kronik akciğer enfeksiyonu olan hastalarda (kistik fibroz veya diffüz panbronşiyolit), gelişmektedir. BALT hem B hem de T lenfositleri içerir ve lokal mukozal immün yanıtta önemli bir rol oynayan önemli bir immünoglobulin IgA kaynağıdır.(33) Bizim çalışmamızda da sepsis grubunda yoğun bir şekilde BALT görüldü. Sepsis +Berberis +Vulgaris 400 mg uygulanan grubta sepsis grubuna göre daha az miktarda BALT görüldü. Bu model, çekal ligasyon ve perforasyon sayesinde, bağırsak içeriğini taşıyan bakterilerin karın boşluğunun dolmasına yol açar, ayrıca peritonite yol açar ve çok çeşitli sistemik enflamatuar tepkilere neden olur.(34).Bu çalışmada da sepsis sonucu oluşan inflamasyon alanları oluştu.

Sonuç ve Öneri

Sepsis akciğerlerde ciddi probleme yol açabilen bir durumdur. Sepsis sonucu oluşan akciğer hasarına karşı antiiflamatuvar özelliği bulunan berberis vulgaris bitki ekstresinin 800 mg oluşan oksitatif hasara karşı koruyabilmektedir.Sepsis oluşturduğu hasardan korunmak için ek gıda olarak Berberis Vulgaris kullanılabilir.

Kaynaklar

1.Bone, R. J. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. Clinics in Chest Medicine, (1996). 17(2), p:175– 181

2. H. Burchardi, H. Schneider Economic aspects of severe sepsis: A review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy Pharmacoeconomics, (2004). 22 (12, p: 793-81

3. Hotchkiss, R. S. & Karl, I. E.. The pathophysiology and treatment of sepsis. New England journal of medicine, 2003. 348(2), 138-150.

4. I. Cinar, B. Sirin, P. Aydin, E. Toktay, E. Cadirci, I. Halici, Z. Halici Ameliorative effect of gossypin against acute lung injury in experimental sepsis model of rats Life Sci. 2019. 221, p: 327-334,

5. Sies, H, & Cadenas, E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences,1985.311(1152), 617-631.

6. Abraham, E. & Singer, M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. Critical care medicine, 2007. 35(10), p:2408-2416.

7. Rungsung, S. Singh, T. U, Rabha, D. J, Kumar, T. Lingaraju, M. C. Parida, S. & Kumar, D. Luteolin attenuates acute lung injury in experimental mouse model of sepsis. Cytokine, 2018. 110, p:333-343.

8. Tintinalli, J. Kelen, G. D, & Stapczynski, J. S. Emergency Medicine, Comprehensive Study Guide. American Collage of Physicians. The McGraw-Hill Companies, Inc. Sixth edition, section, 2004. 22, p:1545-1546.

9. Kim, Y. S, Liu, Q, Chow, L. L, & Täuber, M. G. Trovafloxacin in treatment of rabbits with experimental meningitis caused by high-level penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997.41(5), p:1186-1189.

10. Murakami, K, Bjertnaes, L. J, Schmalstieg, F. C, McGuire, R, Cox, R. A, Hawkins, H. K, & Traber, D. L.). A novel animal model of sepsis after acute lung injury in sheep. Critical care medicine, 2002. 30(9), p:2083-2090.

11. Durkot, M. J, & Wolfe, R. R. Hyper and hypodynamic models of sepsis in guinea pigs. Journal of Surgical Research, 1989. 46(2), p:118-122.

12. Wichterman, K. A, Baue, A. E, & Chaudry, I. H. Sepsis and septic shock—a review of laboratory models and a proposal. Journal of Surgical Research, 1980. 29(2), p:189-201.

13. Mathiak, G, Szewczyk, D, Abdullah, F, Ovadia, P, Feuerstein, G. & Rabinovici, R. An improved clinically relevant sepsis model in the conscious rat. Critical care medicine,2000. 28(6), p:1947-1952.

14. Taylor Jr, F. B. Staging of the pathophysiologic responses of the primate microvasculature to Escherichia coli and endotoxin: examination of the elements of the compensated response and their links to the corresponding uncompensated lethal variants. Critical care medicine.2001, 29(7), S78-S89.

15. Şener G, Toklu H, Ercan F, Erkanlı G. Protective effect of β-glucan against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. Int Immunopharmacol. 2005,5(9):p:1387–96

16. Villas Boas,G. R, Stefanello da Silveira, A. P, Feitosa Farinelli, B. C. Lima Cardoso, C. A, Arce, E, & Oesterreich, S. A. The ethanolic extract obtained from Campomanesia pubescens (DC) O. BERG fruits exerts anxiolytic and antidepressant effects on chronic mild stress model and on anxiety models in Wistar rats: Behavioral evidences. Nutritional neuroscience, 2020.23(1), p:16-26

17. Küpeli, E, Koşar, M, Yeşilada, E, & Başer, K. H. CA comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish Berberis species. Life sciences, 2002. 72(6),p: 645-657.

18. Wen-Fei, C, Mao-Hsiung, Y, & Chieh-Fu, C. Mechanism of vasodilatory effect of berberine in rat mesenteric artery. European journal of pharmacology, 1991.204(1), p:35-40.

19Neto, F. R. Electropharmacological effects of berberine on canine cardiac Purkinje fibres and ventricular muscle and atrial muscle of the rabbit. British journal of pharmacology, 1993. 108(2), p:34.

20. Head, K. A.). Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. Alternative Medicine Review, (2008). 13(3).

21. Dörfler, H. P, & Roselt, G.). dictionary of healing plants. Blandford Press. 1989.

22. Shinwari, Z. K, Khan, A. A, Nakaike, T, & Kyōkai, N. S. H. Medicinal and other useful plants of District Swat, Pakistan. Al-Aziz Communications, Peshawar, Pakistan, 2003.p:97-98

23. Imanshahidi, M, & Hosseinzadeh, H. Pharmacological and therapeutic effects of Berberis vulgaris and its active constituent, berberine. Phytotherapy research, 2008. 22(8),p: 999-1012.

24Usmanghani, K, Saeed, A, & Alam, M. T. Indusyunic medicine. Department of Pharmacognosy, Faculity of Pharmacy, University of Karachi, Pakistan, (1997). P:363-364.

25. Blumenthal, M. The complete German commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. 1999.

26. Thirupurasundari, C. J, Padmini R. & Devaraj, S. N.). Effect of berberine on the antioxidant status, ultrastructural modifications and protein bound carbohydrates in azoxymethane-induced colon cancer in rats. Chemico-biological interactions, 2009. 177(3),p: 190-195.

27. Salar, F. A. R. I. B. A, Ziai, S. A, Nasri, S. I. M. A, Roghani, M. E. H. R. D. A. D, & Kamalinejad, M. Neuroprotective effect of aqueous extract of Berberis vulgaris L. in a model of Parkinson's disease in rat. Journal of medicinal plants, 2010. 9(36), 24-216.

28. Guzel, A, Kanter, M, Guzel, A. Yucel, A. F, & Erboga, M. Protective effect of curcumin on acute lung injury induced by intestinal ischaemia/reperfusion. Toxicology and industrial health, 2013. 29(7), p:633-642

29. Hu, Z, Gu, Z, Sun, M. Zhang, K. Gao, P. Yang, Q. & Yuan, YUrsolic acid improves survival and attenuates lung injury in septic rats induced by cecal ligation and puncture. journal of surgical research, . (2015). 194(2), p:528-536.

30. Seely, K. A, Holthoff, J. H, Burns, S. T, Wang, Z. Thakali, K. M, Gokden, N, & Mayeux, P. R. Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2011

31. . Matute-Bello, G. Frevert, C. W, & Martin, T. R. Animal models of acute lung injury. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2008. 295(3), p:379-399.

32. Bienenstock, J. Bronchial lymphoid tissue. I. Morphologic characteristics. Lab Invest, 1973. 28, p:686-692.

33. Bienenstock J. Gut and bronchus associated lymphoid tissue: an overview. Adv Exp Med Biol 1982; 149: p:471–477

34. Ritter, C. Andrades, M, Frota, M. L. C. Bonatto, F, Pinho, R. A, Polydoro, M, & Dal-Pizzol, F. Oxidative parameters and mortality in sepsis induced by cecal ligation and perforation. Intensive care medicine, (2003). 29(10), 1782-1789.

Presentation ID / Sunum No= 246

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Malignite ve İnme Birlikteliğinde Sistemik İnflamatuar İndeks: Prognozdaki Yeri

Dr. Ali Uncu[1]

Eskişehir Şehir Hastanesi Biyokimya Bölümü

Özet

Amaç: Kanser dünya üzerinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Kanser hastalarında normal popülasyona oranla serebrovasküler hastalık (SVH) gelişme riskinde artış izlenmektedir. Sistemik inflamatuar indeks (trombosit x nötrofil / lenfosit) inflamatuar yanıtı gösteren ve pek çok hastalık için takipte ve prognozu değerlendirmede önemli bir parametredir. Çalışmamızın amacı sistemik inflamatuar indeks (SII)' in kanser ve inme hastalarındaki prognostik bağlantıyı araştırmak ve hematolojik parametrelerinin önemini vurgulamaktır. Gereç yöntem: Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Kanser ve inme birlikteliği ile izlenmiş olan hastalar ile bilinen hastalık tanısı ve/veya yakınması olmayan sağlık kurulu vb. başvurusu nedeniyle hemogram kontrolleri yapılan vakalar çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, laboratuar bulguları ile hastaların prognozları kaydedildi. Bulgular: Çalışmaya kanser ve inme birlikteliği olan 35'i erkek, 22'si kadın toplam 57 hasta ile sağlıklı 50 kontrol grubu dahil edildi. Yaş ortalaması kanser ve inme birlikteliği olan hastalarda 67.5, sağlıklı kontrol grubunda ise 50.3 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun hemogram paremetlereri ve sistemik inflamatuar indeks düzeylerinin karşılaştırmasında hsta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı Sonuç: Bu çalışma kanser ve ime birlkteliği tanısı ile takipli hastaların kliik ve prognozu ile kandaki inflamasyon belirteçleri ve sistemik inflamatuar indeksi arasındaki ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Kanser ve inme birlikteliği tanılsı hastalarında kan değerlerinden trombosit, RDW ve sistemik inflamatar indeks ile yüksekliğin anlamlı olduğunu saptadık

Anahtar Kelimeler: Inme, Hemogram, İnflamatuar İndeks

Giriş

Kanser dünya üzerinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Kanser hastalarında normal popülasyona oranla serebrovasküler hastalık (SVH) gelişme riskinde artış izlenmektedir. Sistemik inflamatuar indeks (trombosit x nötrofil / lenfosit) inflamatuar yanıtı gösteren ve pek çok hastalık için takipte ve prognozu değerlendirmede önemli bir parametredir. Çalışmamızın amacı sistemik inflamatuar indeks (SII)' in kanser ve inme birlikteliği olan hastalarındaki önemini, varsa prognostik bağlantıyı araştırmak ve hematolojik parametrelerinin önemini vurgulamaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya 2015-2020 yılları arasında inme tanısıyla nöroloji bölümünde izlenen ve özgeçmişinde, yatış veya poliklinik izlemlerinde kanser birlikteliği saptanan hastalar dahil edilmiştir ile bilinen hastalık tanısı ve/veya yakınması olmayan sağlık kurulu vb. başvurusu nedeniyle hemogram kontrolleri yapılan vakalar dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet demografik özellikleri, laboratuar bulguları ile kanserli inme hastaların mortalite prognozları kaydedildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya kanser ve inme birlikteliği olan 35'i erkek, 22'si kadın toplam 57 hasta ile sağlıklı 50 kontrol grubu dahil edildi. Yaş ortalaması kanser ve inme birlikteliği olan hastalarda 67.5, sağlıklı kontrol grubunda ise 50.3 olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun hemogram parametreleri ve sistemik inflamatuar indeks düzeylerinin karşılaştırmasında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Kanser ve inme birlikteliği hastalarında trombosit ve RDW düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.002 ve p:0.000). Kanser tanısı olan inme hastalarından kadın hastalar da erkeklere kıyasla SII anlamlı olarak yüksek olarak saptandı (p:0.01).

Kanser ve inme birlikteliği hastalarında SII düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.000). Kanser ve inme birlikteliği hastalarında SII mortalite ile prognostik etkisin değerlendirildi. Mortal seyreden vakaların SII değeri non mortal hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.000).

Tartışma

Kanser ve inme ileri yaş, sigara, obezite gibi ortak risk faktörlerine sahip hastalıklardır. Toplumda artan yaşlı insan sayısı, kanser tedavilerinin inme riskini arttırması ve kanserin geleneksel inme mekanizmalarını hızlandırması ile kanser ve inme birlikteliği giderek daha sık görülmektedir.İnme hastaları ile yapılan bir çalışmada yaşın 65'in üzerinde olmasının aktif kanser varlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir.Kanser ve inme birlikteliğinde, kanser varlığında inme gelişimi riski çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Kanser hastalarının %15'inde eş zamanlı ve %3.5'inin izleminde inme geliştiği saptanmıştır.İnme hastaları incelendiğinde, bir çalışmada 1274 inme hastasının %12'sinde ek bir kanser tanısı varlığı bildirilmiştir.İnme varlığında kanser tanısı oranı değerlendirildiğinde iskemik inme ile hastanede yatan hastanın 1/10'nunda co-morbidite kanser varlığı saptanmıştır.Akut iskemik inme başvuran 2209 hastanın %4.4 'ünde aktif kanser varlığı bildirilmiştir.Enflamasyon ve ilişkili biyobelirteçlerin pek çok hastalıkta kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Enflamasyona yanıt olarak nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısı azalır, bu nedenle nötrofil/lenfosit oranı enflamasyon belirteci olarak kullanılabilmektedir.Sistemik inflamatuar indeks (SII) nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit değeri kullanılarak hesaplanan, inflamasyon ve bağışıklık durumunu gösteren bir parametredir .SII'in hepatosellüler karsinoma, küçük hücreli akciğer kanseri, pankreas kanseri, rahim ağzı kanseri gibi farklı kanser türlerinde ve koroner arter hastalığı, SARS-CoV-2 gibi pek çok hastalığın prognozunda belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir .Bizde çalışmamızda kanser tanısı birliktliğinde inme geçiren hastaların prognozunda bir belirteç olarak SII' in anlamlı olabileceği tespit ettik.Bu çalışma kanser ve inme birlikteliği tanısı ile takipli hastaların klinik prognozu ile bir inflamasyon belirteçleri olarak sistemik inflamatuar indeksi arasındaki ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Kanser ve inme birlikteliği tanılı hastaların beklendiği üzere enflamasyon ve ilişkili biyobelirteçlerinden trombosit, RDW ve sistemik inflamatar indeks değerlerinin anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Çalışmamız az sayıda bir vaka gurubu ile yapıldığı için benzer kan parametrelerine bakılan ve birbiriyle kıyaslanan daha fazla olguyu içererek yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Presentation ID / Sunum No= 253

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9622-6404

Çocuk Hastalarda Viral ve Bakteriyel Menenjit Etkenlerinin Multipleks Real Time PCR Yöntemi ile Araştırılması

Dr. Ayşe Rüveyda Uğur[1], Dr. Meral Kaya[2]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Viroloji, Konya, Türkiye
[2]Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Konya, Türkiye
ayserugur@gmail.com

Özet

Amaç: Menenjit çocukluk çağının en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Dolayısı ile tanının hızlı bir şekilde konup etkene yönelik uygun tedavinin başlanması hayati önem taşır. Etiyolojide yer alan etkenlerin dağılımı yaş, genetik, immünsüpresyon, sosyoekonomik koşullar, toplumun aşılanma durumu, coğrafi ve mevsimsel farklılıklar gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Viral menenjitler çocuklarda görülen menenjitin en sık ve en önemli nedenleri arasında yer alır. Ülkemizde uygulanmaya başlanan *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae tip b* aşıları bu etkenlerin neden olduğu bakteriyel menenjit olgularında azalma sağlamıştır. Bu çalışmanın amacı çocuk hastalarda viral ve bakteriyel menenjit etkenlerinin yaş gruplarına göre sıklığının ve mevsimsel dağılımının retrospektif olarak incelenmesidir. Gereç ve Yöntem: Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında menenjit ön tanısı ile Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Moleküler Laboratuvarı'na gönderilen çocuk hastalara ait BOS örneklerinden 11 viral (CMV, EBV, VZV, HSV1, HSV2, HHV6, HHV7, adenovirüs, enterovirüs, parechovirüs, parvovirüs B19) ve 3 bakteriyel etken (*Streptococcus pneumoniae, Neisseria menengitidis* ve *Haemophilus influenzae*) multipleks real time PCR yöntemi ile ticari bir kit kullanılarak (FTD neuro 9 ve Bacterial Meningitis, Fast-Track Diagnostics, Lüksemburg) çalışıldı. Bulgular: PCR yöntemi ile 341 BOS örneğinden 33'ünde viral veya bakteriyel etkenlerden birisi belirlendi (%9.7). Pozitif sonuç alınan örneklerde virüsler çoğunluktaydı (%75.8). En sık viral etkenler sırasıyla enterovirüs (%33.3), adenovirüs (%12.1), CMV (%9.1) ve VZV (%9.1) idi. En sık belirlenen bakteriyel etken ise *S. pneumoniae* olarak belirlendi (%18.2). Hastaların yarısından fazlasını ≤ 5 yaş çocuklar oluşturmaktaydı (%51.5). Menenjit etkenlerinin belirlenme sıklığının yaz aylarında arttığı görüldü. Sonuç: Çalışmamızda çocuklarda en sık viral menenjit etkeninin enterovirüsler, en sık bakteriyel etkenin ise *S. pneumoniae* olduğu belirlenmiştir. Süt çocukları menenjit gelişimi açısından en riskli grup olup, olguların çoğunluğunun beş yaş altı çocuklardan oluştuğu görülmektedir. Hızlı tanı yoluyla başlanacak uygun tedavinin prognoza katkı sağlaması ve sekelleri azaltması nedeniyle, menenjit etkenlerinin moleküler yöntemlerle araştırılması büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Viral Menenjit, Bakteriyel Menenjit, Çocuk, Multipleks Real Time PCR

Giriş

Subaraknoid aralık ve meninks zarlarının akut enfeksiyonu ve beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre görülmesi ile tanımlanan akut menenjit santral sinir sisteminin (SSS) en sık enfeksiyonudur (1). Kültür örneklerinde bakteri üremesi olmaması ile karakterize olan aseptik menenjitlerde etken, çoğunlukla virüslerdir (1). Günümüzde çocukluk çağı aşılama programları sayesinde bakteriyel menenjitlerin görülmesinde düşüş olmuş ve yeni moleküler tekniklerin de kullanıma girmesiyle viral menenjitlerin tespit oranı yükselmiştir (2,3). Aseptik viral menenjitler genel olarak kendi kendini sınırlayan bir hastalık olarak ılımlı seyrederken, bakteriyel enfeksiyonlarda mortalite %30'lara kadar ulaşabilmekte ve sağ kalımlarda komplikasyon hızı %50'leri bulabilmektedir (4). Akut viral ve bakteriyel menenjit sıklıkla küçük çocuklarda görülmekle beraber her yaş grubunda izlenebilmektedir (5). Akut menenjit ani başlangıçlı ateş, başağrısı, ense sertliği, bulantı-kusma ve fotofobi ile kendini gösteren kliniğe sahiptir. Meningial iritasyon bulguları tanıda önemli bir yere sahiptir, ancak küçük çocuklarda görülmeyebilir (6). Viral ve bakteriyel menenjiti birbirinden ayırabilecek güvenilir bir klinik gösterge bulunmamaktadır. Bu nedenle tanıda laboratuvar testleri önemlidir. Etiyolojide yer alan etkenlerin dağılımı yaş, genetik, immünsüpresyon, sosyoekonomik koşullar, toplumun aşılanma durumu, coğrafi ve mevsimsel farklılıklar gibi faktörlere bağlı olarak değişir (7,8). Bu çalışmanın amacı çocuk hastalarda viral ve bakteriyel menenjit etkenlerinin yaş gruplarına göre sıklığının ve mevsimsel dağılımının retrospektif olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında menenjit ön tanısı ile Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Moleküler Laboratuvarı'na gönderilen çocuk hastalara ait BOS örneklerinden 11 viral (sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus 1 ve 2 (HSV1 ve HSV2), human herpes virus 6 ve 7 (HHV6 ve HHV7), adenovirüs, enterovirüs, parechovirüs, parvovirüs B19) ve 3 bakteriyel etken (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria menengitidis* ve *Haemophilus influenzae*) multipleks real time PCR yöntemi ile ticari bir kit kullanılarak (FTD neuro 9 ve Bacterial Meningitis, Fast-Track Diagnostics, Lüksemburg) çalışıldı.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2020/2289).

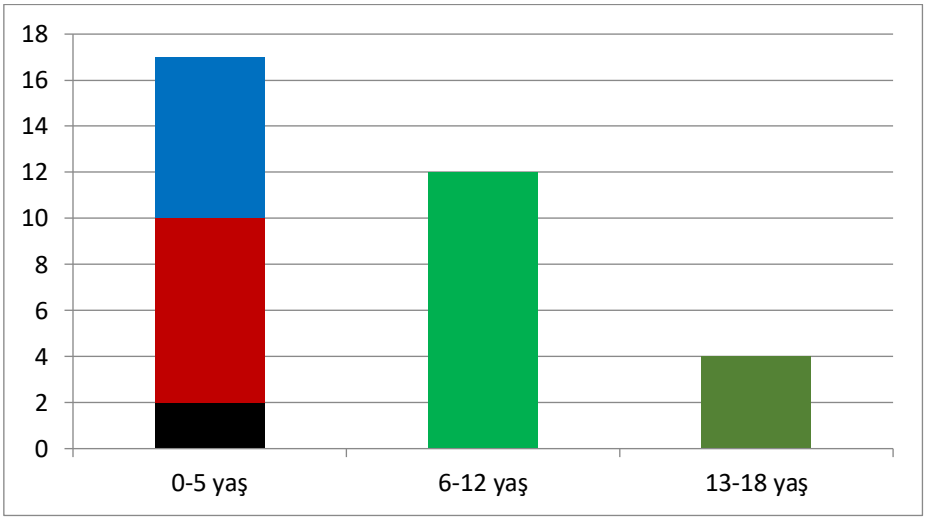
Bulgular

Moleküler Laboratuvarına gelen 341 BOS örneğinden 33'ünde multipleks real time PCR yöntemi ile viral veya bakteriyel etkenlerden birisi belirlendi (%9.7). Pozitif sonuç alınan bütün örnekler dikkate alındığında virüsler çoğunluktaydı (%75.8). Tüm örnekler içinde en sık viral etkenler sırasıyla enterovirüs (%33.3), adenovirüs (%12.1), CMV (%9.1) ve VZV (%9.1) idi (Tablo 1). En sık belirlenen bakteriyel etken ise *S. pneumoniae* olarak belirlendi (%18.9). Mikrobiyal bir etken belirlenen hastaların yarısından fazlasını ≤ 5 yaş çocuklar (%51.5) oluşturmaktaydı (Şekil 1). Menenjit etkenlerinin belirlenme sıklığının yaz aylarında arttığı görüldü (Şekil 2).

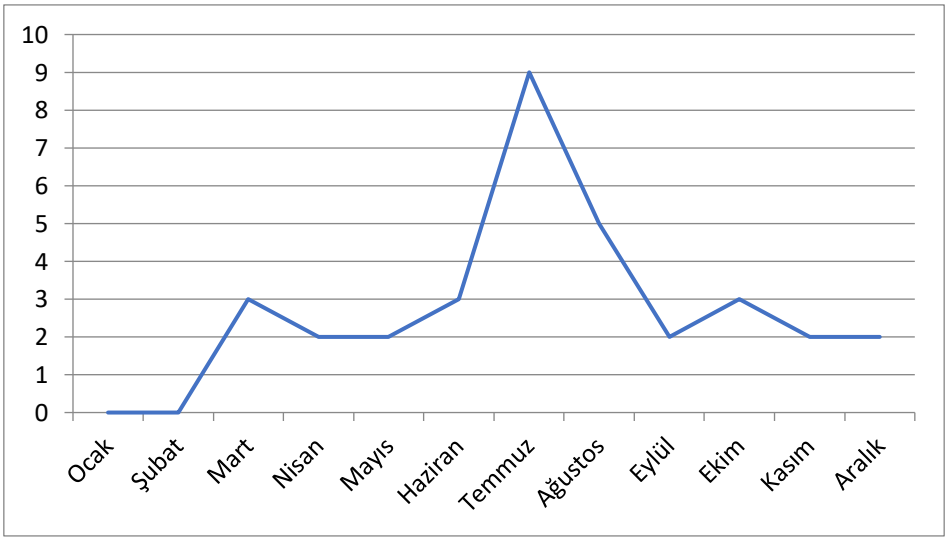
Tablo 1. Hastanemizde 2017-2018 yıllarında multipleks real time PCR yöntemi ile çocuk hastalarda belirlenen menenjit etkenlerinin sıklığı

Etken	**Sıklık N (%)**
Viral Etkenler	**Toplam : 25 (%75.8)**
Enterovirüs	11 (%44)
Adenovirüs	4 (%16)
CMV	3 (%12)
VZV	3 (%12)
HHV6	2 (%8)
HHV7	1 (%4)
EBV	1 (%4)

HSV1	-
HSV2	-
Parechovirüs	-
Parvovirüs B19	-
Bakteriyel etkenler	**Toplam: 8 (%24.2)**
Streptococcus pneumoniae,	6 (%75)
Neisseria menengitidis	1 (%12.5)
Haemophilus influenzae	1 (%12.5)



Şekil 1. Belirlenen menenjit etkenlerininin sıklığının yaşlara göre dağılımı. *0-5 yaş grubunda belirtilen siyah bölme: 0-1 ay; kırmızı bölme: 1 ay- 1 yaş; mavi bölme: 1-5 yaş.



Şekil 2. Belirlenen menenjit etkenlerinin sıklığının aylara göre dağılımı.

Tartışma ve Sonuç

Menenjit SSS'yi etkileyen ciddi bir sağlık durumudur. Bakteriler, virüsler ve funguslar menenjite neden olabilir. Farklı özelliklere sahip patojenlerin neden olduğu menenjitlerde, belirti ve bulgular çoğu zaman birbirine çok benzediği için enfeksiyonun erken döneminde etkene yönelik tanı oldukça zordur (9). Patojenler sıklıkla kan-beyin bariyerini aşarak veya bağışıklık hücrelerini enfekte ederek SSS'ye hematojen yolla ulaşırlar. Viral patojenlerin enfeksiyonu genellikle solunum sekresyonları veya fekal-oral yolla bulaş neticesinde solunum veya gastrointestinal yolda primer enfeksiyonla oluşmaktadır (9).

Menenjitlerin en sık etkeni virüslerdir (9). Körfez ülkelerinde 2000-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada menenjitlerin %37 oranında virüslere bağlı olduğu ve %3 mortalite ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada küçük çocukların en sık etkilenen yaş grubu olduğu belirtilmiştir (10). Viral menenjitler tüm yıl boyunca görülebilirler, ancak yaz ve sonbahar aylarında görülme sıklıkları pik yapar (11). Viral nedenli aseptik menenjitlerin insidansı yaşla ters orantılı olarak azalmaktadır (12). Polio dışı enterovirüsler tüm dünyada, özellikle beş yaş altı çocuklarda en sık viral menenjit etkeni olarak saptanmaktadır (12,13). Enterovirüsleri HSV ve VZV izlemektedir (14-16).

Bakteriyel menenjitler, 30-40 yıl öncesinde tüm dünyada fatalitesi çok yüksek enfeksiyonlar arasında yer almaktayken, bugün artık antibiyotik ve aşıların keşfi ve yaygın kullanımı sayesinde insidans ve fatalite hızında çarpıcı şekilde azalma sağlanan enfeksiyonlar arasında yer almaktaktadır (17). ABD'de 1978-1981 yılları arasında en sık menenjit etkeni sırasıyla *H. influenzae* (%48.3), *N. meningitidis* (%19.6) ve *S. pneumoniae* (%13.3) iken, 2014 yılında beş yaş altı çocuklarda belirlenen en sık bakteriyel etken *S. pneumoniae* olmuş, *H. influenzae* ise nadir patojenler arasında yer almıştır (18). *S. pneumoniae* en sık bakteriyel menenjit etkeni olmakla beraber insidansı dünya genelinde düşmüştür. İnfant ve küçük çocukluk döneminde edinilen bakteriyel menenjit etkenlerinin çoğunun ortak noktası, epitel yüzeye invazyon sağlayan ve kan dolaşımında bağışıklık sisteminden kaçabilen polisakkarit yapıda kapsüle sahip olmalarıdır (19). Aspleni, antikor üretiminde kusur veya kompleman eksikliği olan çocuklar özellikle kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar açısından risk altındadır (20).

Günümüzde viral menenjitlerin tanısında altın standart PCR yöntemidir. Real time PCR yöntemiyle BOS örneğinde az miktarda bulunan viral nükleik asidi çoğaltarak tespit etmek, hatta kantitasyon yapmak mümkündür (21). PCR yöntemi viral kültür yöntemi ile karşılaştırıldığında %100'e ulaşan duyarlılığa sahiptir, ayrıca oldukça özgül bir yöntemdir (22). Etkene yönelik tespitte hızlı sonuç alınmasına imkân verdiği için menenjit hızlı tanı ve tedavisi de mümkün olmaktadır (23,24).

Çalışmamızda 11 viral ve 3 bakteriyel etkene yönelik multipleks real time PCR yöntemi kullanılmıştır. Belirlediğimiz etkenlerin %75.8'ini enterovirüsler başta olmak üzere HSV1 ve 2 dışı *Herpesviridae* ailesinden virüsler oluşturmuştur. Bakteriyel patojenler arasında *S. pneumoniae,* en sık bakteriyel menenjit etkeni olarak görülmüştür. Viral veya bakteriyel menenjit tanısı alan hastaların ağırlıklı olarak bir yaş altında, 0-5 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda ayrıca yaz ve sonbahar aylarında menenjit etkenlerinin sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, günümüzde insidansı azalmakla beraber viral ve bakteriyel menenjitler yaşam boyu komplikasyonlarıyla neden oldukları morbidite ve yüksel fatalite hızları sebebiyle hala önemini ve ciddiyeti korumaktadır. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinin yapıldığı sağlık kuruluşlarında aynı anda birden çok patojenin tespitine imkân sağlayan mültipleks real time PCR gibi yeni nesil moleküler tanı yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması elzemdir.

Kaynaklar

1. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. Microorganisms. 2021;9(3):535.

2. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. Curr Opin Infect Dis. 2017;30(2):248-256.

3. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. Lancet 2012;380:1703-11.

4. Shieh HH, Ragazzi SLB, Gilio AE. Risk factors for neurological complications and sequelae in childhood acute bacterial meningitis. J. Pediatr. 2012;88:184.

5. Cantu RM, M Das J. Viral Meningitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 11, 2021.

6. Wright WF, Pinto CN, Palisoc K, Baghli S. Viral (aseptic) meningitis: A review. J Neurol Sci. 2019 Mar 15;398:176-183.

7. Mwenda JM, Soda E, Weldegebriel G, et al. Pediatric Bacterial Meningitis Surveillance in the World Health Organization African Region Using the Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2011-2016. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 2):S49-S57. doi:10.1093/cid/ciz472.

8. Davison KL, Ramsay ME. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. Arch Dis Child. 2003;88(8):662-664. doi:10.1136/adc.88.8.662.

9. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, Yassine HM. Viral meningitis: an overview. Arch Virol. 2021;166(2):335-345. doi:10.1007/s00705-020-04891-1.

10. Dash N, Ameen AS, Sheek-Hussein MM, Smego RA Jr. Epidemiology of meningitis in Al-Ain, United Arab Emirates, 2000-2005. Int J Infect Dis. 2007;11(4):309-312. doi:10.1016/j.ijid.2006.05.009.

11. Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. BMJ. 2008;336(7634):36-40. doi:10.1136/bmj.39409.673657.AE.

12. Hviid A, Melbye M. The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood. Epidemiology. 2007;18(6):695-701.

13. Erickson TA, Munoz FM, Troisi CL, et al. The Epidemiology of Meningitis in Infants under 90 Days of Age in a Large Pediatric Hospital. Microorganisms. 2021;9(3):526. Published 2021 Mar 4. doi:10.3390/microorganisms9030526.

14. Shaker OG, Abdelhamid N. Detection of enteroviruses in pediatric patients with aseptic meningitis. Clin Neurol Neurosurg. 2015;129:67-71. doi:10.1016/j.clineuro.2014.12.004.

15. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. Curr Opin Infect Dis. 2007;20(3):272-277. doi:10.1097/QCO.0b013e3280ad4672.

16. Chen L, Xu Y, Liu C, Huang H, Zhong X, Ma C,et al. Clinical features of aseptic meningitis with varicella zoster virus infection diagnosed by next-generation sequencing: case reports. BMC Infect Dis. 2020;20(1):435. Published 2020 Jun 22. doi:10.1186/s12879-020-05155-8.

17. Janowski A, Newland J. Of the Phrensy: an update on the epidemiology and pathogenesis of bacterial meningitis in the pediatric population. F1000Res. 2017;6:F1000 Faculty Rev-86. Published 2017 Jan 27. doi:10.12688/f1000research.8533.1.

18. Centers for Disease Control and Prevention: Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*, 2014. 2014.

19. Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. Nat Rev Microbiol. 2008;6(8):625-34.

20. Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. Clin Infect Dis 2003;36(2):189-94.

21. Verstrepen WA, Kuhn S, Kockx MM, Van De Vyvere ME, Mertens AH. Rapid detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid specimens with a novel single-tube real-time reverse transcription-PCR assay. J Clin Microbiol. 2001;39(11):4093-4096. doi:10.1128/JCM.39.11.4093-4096.2001.

22. de Crom SC, Obihara CC, de Moor RA, Veldkamp EJ, van Furth AM, Rossen JW. Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPCR and viral culture in different pediatric specimens. J Clin Virol. 2013;58(2):449-454. doi:10.1016/j.jcv.2013.07.017.

23. Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. Infect Drug Resist. 2020;13:4077-4089. Published 2020 Nov 11. doi:10.2147/IDR.S240162

24. Diallo K, Feteh VF, Ibe L, et al. Molecular diagnostic assays for the detection of common bacterial meningitis pathogens: A narrative review. *EBioMedicine*. 2021;65:103274. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103274

Presentation ID / Sunum No= 101

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-3065-3585

Kronik Myeloproliferatif Bir Hastalıkta Sterkoral Kolon Perforasyonu: Nadir Karşılaşılan Bir Vaka Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Chief Ass. Prof. Dr. Evren Besler[1]

[1]*T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi - İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Özet

Sterkoral kolon perforasyonu, güncel literatürde ağırlıklı olarak iskemik-mekanik bir klinik tablo olarak bildirilmektedir. Distal kolon spontan sterkoral perforasyonun multipl miyelom ile birlikteliği nadir ve anlaşılmaz bir durum gibi görünmektedir. Hematolojik hastalığın kendi özellikleri, çoklu değişkenli ilaç tedavisi, baskılanmış bağışıklık sistemi, nötropeni, sıradışı intraluminal mikrobiyolojik ortam, eşlik eden divertiküler hastalık; tümü multipl miyelom hastalarında kolon perforasyonunun nedeni olabilir. Burada, bir takım yandaş hastalıkları olan ve multipl miyelom tedavisi görmekte iken spontan rektosigmoid kolon perforasyonu olan altmışbeş yaşında bir kadın hastayı sunuyorum. Hasta akut cerrahi karın ön tanısı ile acil ameliyata alındı. Hastaya segmenter rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve uç kolostomi işlemi yapıldı. Hasta ameliyat sonrası sekizinci gün cerrahi şifa ile taburcu edildi. Mevcut olgu ile nadir görülen bu birlikteliği gözden geçirmek ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Immün Yetmezlik, Multipl Myelom, Kolon, Perforasyon, Sterkoral

Stercoral Colon Perforation in a Chronic Myeloproliferative Disease: A Rare Case Report and Review of the Literature

Abstract

The stercoral colon perforation has been reviewed predominantly as an ischemic-mechanical manifestation in the literature recently. The association of distal colonic spontaneous stercoral perforation with multiple myeloma seems to be a rare and incomprehensible situation. The properties of the hematological illness itself, multivariate medication, immunocompromised state, neutropenia, extraordinary intraluminal microbiological environment, concomitant diverticular disease all can be the reason for colonic perforation in multiple myeloma patients. Herein i report a sixty-five years old female with spontaneous rectosigmoid colon perforation who was under the treatment of multiple myeloma and had several co-morbidities. The patient underwent emergency surgery with the pre-diagnosis of acute surgical abdomen. The patient underwent segmental rectosigmoid colon resection and end colostomy procedure. Following eight days of the

postoperative period, the patient was discharged with full surgical recovery. With the present case it is aimed to review this rare association and to contribute to the literature.

Keywords: Colon, Immunocompromised, Multiple Myeloma, Perforation, Stercoral

Introduction

Stercoral colon perforation (SCP) is a rare situation with high mortality and morbidity. Up to date, about 200 cases are reported[1]. The most affected section of the large bowel is the rectosigmoid junction due to the lower liquid content of stool, a narrower diameter of the lumen and weaker arterial perfusion compared to proximal segments[2]. Urgent surgical intervention is indisputable because of the life-threatening result of sepsis following intraperitoneal stool spillage[3]. Constructing an end colostomy with resection of the ischemic-perforated segment is the most favored surgical intervention[4]. Risk factors of ischemia due to mechanical impaction of stool with chronic constipation and high intraluminal pressure has generally been held responsible for perforation[5]. However, contrary to what is believed there are extraordinary concomitant diseases of which might cause this rare situation. The correlation of hematologic malignancies with gastrointestinal (GI) tract involvement is a well-known situation[6]. A review of the literature shows that SCP with multiple myeloma (MM) has not been researched enough. There are only 9 reported cases of this association. I aimed to research the relationship of SCP with MM and causes of SCP due to MM with this case report.

Case

A 65 years old female with 2 weeks history of lower abdominal pain was admitted to emergency service. In medical history; she had been under active treatment for MM consisting of combined therapy of corticosteroids, chemotherapeutic agents, and controlled opioid drug usage. In detailed history; she had infiltration to vertebral bodies of the spine and fractures secondary to MM, spastic colon, appendectomy, cesarean section, coronary angioplasty and vascular stent placement. There was no speciality in family history. Her major complaint was an exacerbation of chronic abdominal pain. She explained transient constipation but in general, her defecation frequency was normal. In auscultation, the bowel sounds were a little hypoactive but were audible. In physical examination, she had lower abdominal tenderness and rebound. There was no fever, nausea and vomiting. The hard stool was palpated via digital examination of the anorectal region. The arterial pulses were 155/75 mmHg and 105 beats per minute. The respiratory rate was 26 breaths per minute.

Reference laboratory results were as: white blood cell count: 4670/µl, ratio of neutrophils: 88.4% and an elevated C-reactive protein level of 96 mg/dL (normal range: 0–0.2 mg/dL). The other parameters of blood tests were in normal range. In abdominal ultrasonography screening; anechoic free fluid was determined significantly in the left lower space and minimally in subhepatic space. The computerized tomography (CT) examination was reported as; ‘’free air and liquid around the rectosigmoid area (Figure-1), multiple fecal impactions in all colonic segments (Figure-2), viscus perforation?’’. The patient underwent an exploratory laparotomy. Per-operatory findings were; purulent stinky free liquid, omental adhesions, multiple hardened stools in the colon from caecum to rectosigmoid junction with dilated segment, fecal impaction to rectosigmoid junction with necrosis on the antimesenteric part and multiple perforation areas on the rectosigmoid junction (Figure-3). Due to class-4 wound circumstances, presence of a serious systemic disease (MM), multi-drug medication, and immunocompromised status; colorectal anastomosis was avoided. Resection of the impacted segment with end colostomy was performed following required intraperitoneal lavage and evacuation of hardened stools from proximal colonic segments. On the postoperative day 1, gas and stool discharge were obtained. The intraabdominal drain had been pulled out on day 2 and hematological therapy was re-started. On day 8 the patient was discharged with the required information and suggestions.

The pathology department reported the resected colonic segments as: ‘’41 cm colonic segment; the width was 10 cm when opened, with 3 cm surgical margins on both sides. Intestinal pleats were flattened and diffuse hemorrhagic mucosa was observed. On one side, a diverticular area of 3 cm in diameter was seen at a distance of 5 cm from the surgical margin and 2 perforation areas with a diameter of 2 cm at a distance of 12 cm from this diverticular area and with a diameter of 4 cm at a distance of 22 cm. The distances of these areas to other surgical margins are 20 and 10 cm, respectively. DIAGNOSIS: sigmoid colon operation material, perforation,

peritonitis findings in the perforation area, diffuse mixed type inflammatory cell infiltration in the perforation and surrounding intestinal tissue, congestion at the surgical margins, edema''. During the postoperative early period, full functioning colostomy and no surgical complication was observed. The patient continued to MM therapy henceforward. She went on her life with a functioning end colostomy.

Discussion

General knowledge about SCP cause is mechanical impaction of hardened stool to the intestinal mucosa that progresses the perforation process. In a recent review study including 29 papers with data of 58 patients, it's reported that SCP appears predominantly in females (n=42, 72,4%), constipation rate of all the patients was 69% (n=40) and chronic opioid use rate was 20,7% (n=12)[7]. In the same study, Hartmann's procedure was reported as a predominant (n=40, 72,2%) surgical intervention and opioid drug usage was defined as an important cohort. Parallel to recent literature information, Hartmann's procedure was preferred as surgical intervention for the patient too. The other properties of the case (female gender, chronic constipation) coincided with this review.

However, the case differs from the general clinical manifestation of SCP. I thought the relationship of this hematological illness (MM) with SCP has not yet been clarified. Besides, direct gastrointestinal perforation is a rare complication of MM[8]. The patient's pathology report remarked diverticular areas on the intestinal wall. The association of diverticular disease with MM was first mentioned by Holland et al. in 1997[9]. Following that, Soliani et al. published a case report of which intensely discussed the relationship of MM with diverticular disease[10]. They studied several factors of diverticula formation (inhibition of prostaglandin synthesis, camouflage of leucocytosis and neutrophilia, the modifying effect of morphine to intestinal wall contraction frequency order) in MM patients. As the direct GI tract involvement rareness was implied before; i want to draw attention to these properties of MM instead of extramedullary (lower gastrointestinal tract) infiltration which may contribute to perforation with direct ischemic-mechanical effect. In a retrospective study of 118 MM patients; diverticular bowel perforation rate was reported as 5% (n=6)[11]. The authors concluded that; the association of diverticular disease with MM and pathophysiology remains still unclear. Diverticula formation in MM patients should be an unaccountable multifactorial process.

Another possible factor of perforation may be neutropenic enterocolitis (NE) of which the relationship with multiple myeloma was reported recently[12]. Although not yet certain, cytotoxic agents and leukemic infiltration were held to be responsible for NE[13]. Thus, neutropenia would be an additive factor for perforation. The white blood cell count and neutrophil percent ratio were not low at the initial admission of the patient but there may have been neutropenic episodes due to medications. I would like to remind that the patient was using corticosteroids for initial illness and morphine for bone pains. Latif E et al. suggested that corticosteroid usage results in an immunocompromised state and arising of CMV infection that leads to bowel wall ulcers and perforation[14]. I would generalize that corticosteroids contribute to the overall immunocompromised state leading to perforation.

The association of opioid drugs with stercoral perforation was reported in some case reports[15,16]. Retarding effect on stool passage causing constipation is the generally accepted view about these group of drugs'. Sakharpe A et al. discussed that opioid drugs affect colonic motility rather than the colonic wall itself[17]. Seligman WH et al. mentioned the correlation of increased anal sphincter tone and modified peristalsis of all intestine systems thus resulting of increased electrolyte and water absorption and constipation[18]. I would generalise that; in MM patients, the additive effect of opioid drugs to SCP is indirect and any drug or agent of which modifies the homeostasis of the gastrointestinal system causes SCP. MM is one of the systemic diseases that these types of drugs have to be used routinely for complications.

Conclusion

With this case report; i aimed to draw attention to a rare phenomenon of MM and SCP association. Moreover, SCP alone is a rare and inexplicable situation; MM contributes additive obscurity to this situation. Chronic immunocompromised state and bacterial overgrowth, opioid drug usage and whole intestinal wall motility disorder, colonic wall ischemia secondary to perfusion disorder, generalized dehydration due to circulating plasma cells resulting constipation, moreover unusually direct amyloid infiltration of the colonic wall would all be the causes of the process or all together contribute to SCP in MM patients. Further studies and larger series are required to explain this under-recognized phenomenon.

Abbreviations

CT: computerized tomography, GI: gastrointestinal, MM: multiple myeloma, NE: neutropenic enterocolitis, SCP: stercoral colon perforation.

Word count

Abstract: 148(Turkish), 125(English) Manuscript: 1415

Figures

3

Ethical statement

The need for ethics approval for this case report was waived.

Acknowledgements

The author designed the study concept, acquisited and analyzed the data, drafted the manuscript, critically revised the manuscript, approved the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work. The author thank the patient for her patience and co-operation.

Conflict of interest

The author certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Consent

The author obtained written informed consent from the patient for the publication of this case report and the accompanying images.

Funding

The author report no involvement in the research by the sponsor that could have influenced the outcome of this work.

References

1. Van Praagh JB, Bakker IS, Havenga K. Stercoral perforation proximal to the stapled anastomosis after low anterior resection with an intraluminal device. Int J Colorectal Dis. 2018 Jan;33(1):87-90. doi: 10.1007/s00384-017-2924-3. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29058085; PMCID: PMC5748420.
2. Marget M, Ammar H. Not your usual constipation: stercoral perforation. BMJ Case Rep. 2017 Feb 13;2017:bcr2016218283. doi: 10.1136/bcr-2016-218283. PMID: 28193645; PMCID: PMC5318602.
3. Celayir MF, Köksal HM, Uludag M. Stercoral perforation of the rectosigmoid colon due to chronic constipation: A case report. Int J Surg Case Rep. 2017;40:39-42. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.09.002. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28934715; PMCID: PMC5607122.
4. Lee S, Kim CW. Stercoral re-perforation after colostomy takedown: a case report. BMC Surg. 2021 Mar 9;21(1):126. doi: 10.1186/s12893-021-01118-1. PMID: 33750354; PMCID: PMC7945347.
5. Naseer M, Gandhi J, Chams N, Kulairi Z. Stercoral colitis complicated with ischemic colitis: a double-edge sword. BMC Gastroenterol. 2017 Nov 28;17(1):129. doi: 10.1186/s12876-017-0686-6. PMID: 29179680; PMCID: PMC5704496.
6. Hanafy AK, Morani AC, Menias CO, Pickhardt PJ, Shaaban AM, Mujtaba B et al. Hematologic malignancies of the gastrointestinal luminal tract. Abdom Radiol (NY). 2020 Oct;45(10):3007-3027. doi: 10.1007/s00261-019-02278-8. PMID: 31707438.
7. Fernando S, Sarma DR. Rare but relevant: a systematic review of stercoral perforation. Br J Hosp Med (Lond). 2021 Apr 2;82(4):1-7. doi: 10.12968/hmed.2020.0659. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33914628.
8. Harada K, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Fujiwara H et al. Perforation of the sigmoid colon and massive ischemia of the small intestine caused by amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report. Int Surg. 2014 Nov-Dec;99(6):685-90. doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00058.1. PMID: 25437571; PMCID: PMC4254224.
9. Holland AJ, Kubacz GJ, Warren JR. Plasmacytoma of the sigmoid colon associated with a diverticular stricture: case report and review of the literature. J R Coll Surg Edinb. 1997 Feb;42(1):47-9. PMID: 9046147.

10. Soliani G, Dominici M, Bergossi L, Basaglia E, Pauli S, Carcoforo P. Acute colon diverticulitis in multiple myeloma patient: an unusual presentation of a colonic perforation. Case report. Ann Ital Chir. 2002 Nov-Dec;73(6):643-6. PMID: 12820590.

11. Sriskandarajah P, Scott F, Muthalali S, Mercieca J. Life-threatening bowel perforation while on thalidomide-based triplet regimen for multiple myeloma: a retrospective case series. Br J Haematol. 2016 Jun;173(5):786-8. doi: 10.1111/bjh.13630. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26251071.

12. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol. 2017 Jan 7;23(1):42-47. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.42. PMID: 28104979; PMCID: PMC5221285.

13. Inga EE, Badireddy M. Neutropenic Enterocolitis. 2021 Jan 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32644483.

14. Latif E, Musthafa S, Ahmed A, Abu Amr A. Stercoral Perforation of Sigmoid Colon in Systemic Lupus Erythematosus: A Rare Cause of Peritonitis. Cureus. 2020 Jul 31;12(7):e9495. doi: 10.7759/cureus.9495. PMID: 32879819; PMCID: PMC7458703.

15. Brown CD, Maxwell F, French P, Nicholson G. Stercoral perforation of the colon in a heroin addict. BMJ Case Rep. 2017 Aug 1;2017:bcr2016218875. doi: 10.1136/bcr-2016-218875. PMID: 28765178; PMCID: PMC5612577.

16. Poitras R, Warren D, Oyogoa S. Opioid drugs and stercoral perforation of the colon: Case report and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2018;42:94-97. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.11.060. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29232630; PMCID: PMC5730425.

17. Sakharpe A, Lee YK, Park G, Dy V. Stercoral perforation requiring subtotal colectomy in a patient on methadone maintenance therapy. Case Rep Surg. 2012;2012:176143. doi: 10.1155/2012/176143. Epub 2012 Jun 17. PMID: 22779021; PMCID: PMC3385600.

18. Seligman WH, Alam F, Planner A, Alexander RJ. A Case of Stercoral Perforation Detected on CT Requiring Proctocolectomy in a Heroin-Dependent Patient. Case Rep Surg. 2016;2016:2893925. doi: 10.1155/2016/2893925. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27830103; PMCID: PMC5088268.

Figures

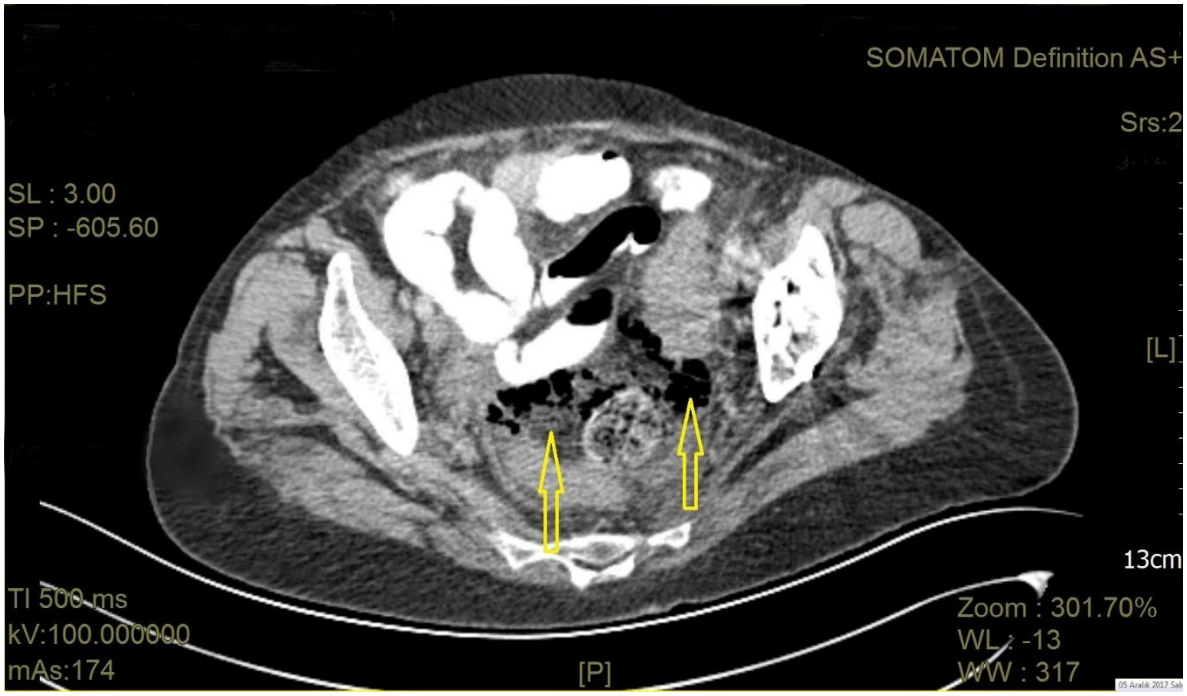


Figure-1: The computerized tomography (CT) cross-sectional image; ‘’free air and liquid around rectosigmoidal area (arrows).

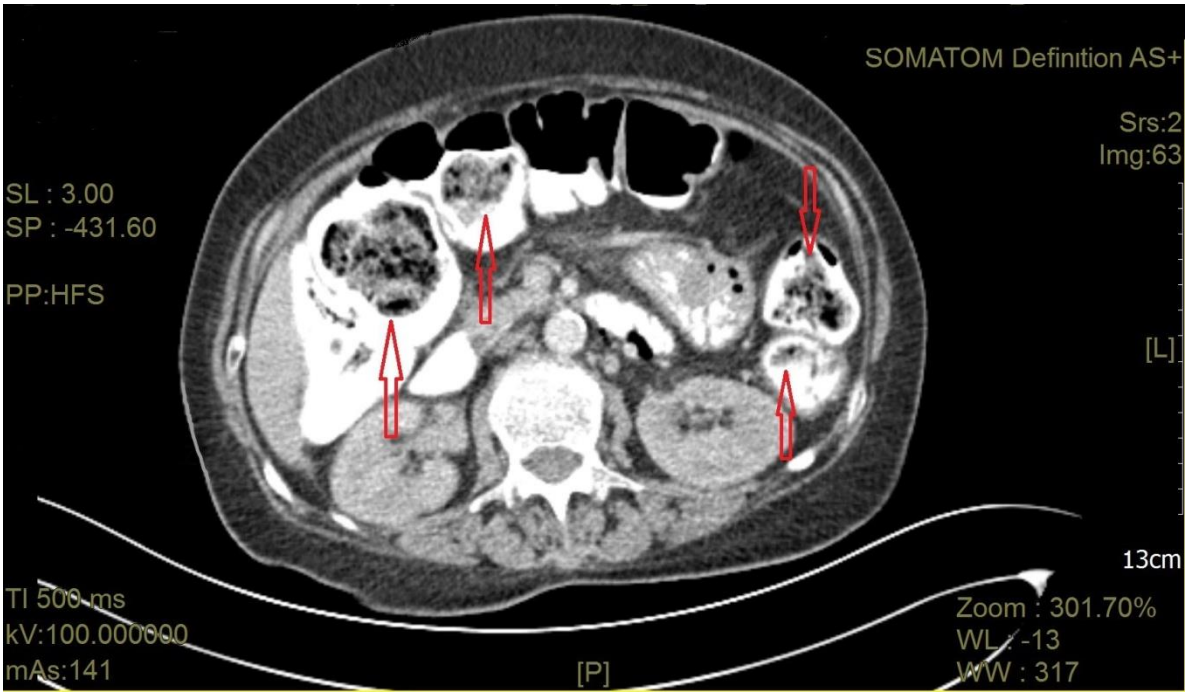


Figure-2: The computerized tomography (CT) cross-sectional image; multiple fecal impaction in all colonic segments (arrows).

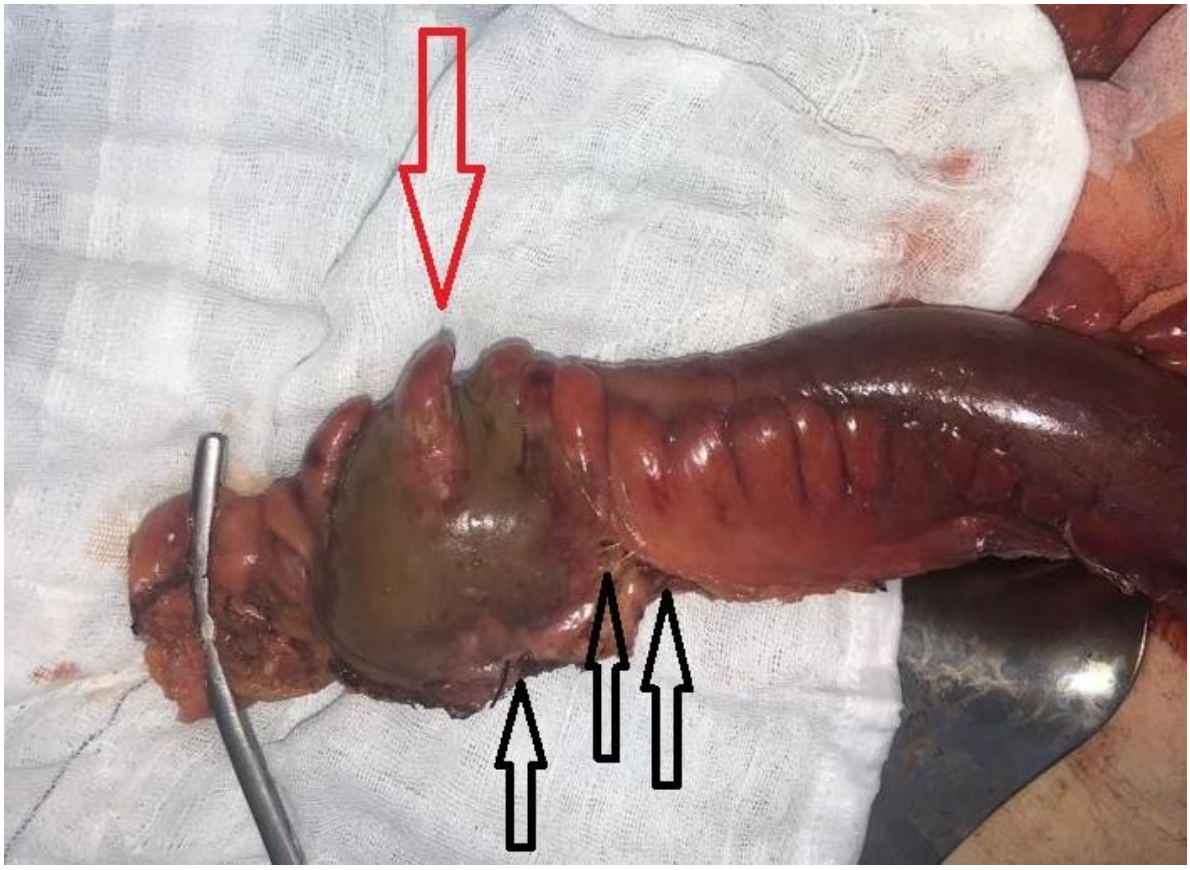


Figure-3: Peroperatory photo of fecal impaction (red arrow) to rectosigmoidal junction with necrosis on the antimesenteric part and multipl perforation areas (black arrows) on the rectosigmoidal junction.

Presentation ID / Sunum No= 279

Oral Presentation / Sözlü Sunum

Lise Öğrencilerinin, Ağız ve Diş Sağlığı Alışkanlıklarının, Bilgi ve Davranış Düzeylerinin ve Diş Hekimi Kontrollerine Gitme Sıklıklarının Değerlendirilmesi

Prof. Dr. Çiğdem KÜÇÜKEŞMEN[1], Arş. Gör. Dr. Betül KARAGÜR[1]

[1] Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, lise öğrencilerinin oral hijyen alışkanlıklarının, ağız-diş sağlığı konusundaki bilgi düzeylerinin ve gereksinimlerinin belirlenmesidir. Materyal-Metot: Bu çalışma, Isparta İl'inde bulunan, 14-18 yaşları arasındaki, 131 lise öğrencisinin gönüllü katılımıyla, anket çalışması olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan öğrencilerin; yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ile ilgili bilgileri anket formuna kaydedilmiş ve öğrencilere dişlerini ilk fırçalamaya başladıkları yaş dönemi, oral hijyen alışkanlıkları, diş hekimine gitme sıklıkları ve ağız-diş sağlığıyla ilgili sorular yöneltilmiştir. Elde edilen veriler, istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel analizler için; Ki kare testi ve tanımlayıcı istatistikler (yüzdesel olarak) kullanılmıştır. Bulgular: Öğrencilerin %37,4'ü okul öncesi dönemde, %44,3'ü ilkokul döneminde, %13'ü ortaokul döneminde ve %5,3'ü lisede dişlerini fırçalamaya başladıklarını belirtmişlerdir. Okul öncesi ve ilkokul döneminde fırçalamaya başlama oranları, kız öğrencilerde erkek öğrencilere oranla daha fazla bulunmuştur. Diş fırçalamaya başlanılan dönemle, cinsiyetler arasındaki bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Öğrencilerin %40,5'inin dişlerini günde 2 kez, %26,7'sinin ara sıra, %23,7'sinin günde 1 kez dişlerini fırçaladıkları, %3,1'inin ise dişlerini hiç fırçalamadıkları belirlenmiştir. Kızların erkeklere göre, dişlerini daha sık fırçaladıkları bulunmuştur. Diş fırçalama sıklığı ve cinsiyetler arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu farklılık, istatistiksel bakımdan anlamlılık göstermiştir ($p<0.01$). Diş fırçalama sıklığı ile, annenin eğitim durumu, babanın eğitim durumu ve aylık gelir arasındaki ilişkiye bakıldığında, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Diş hekimine gitme sıklığına göre, öğrencilerin %64,9'u herhangi bir şikayetleri olduğunda, %10,7'si 6 ayda bir veya daha sık aralıklarla, %13'ü yılda bir kez diş hekimine gittiklerini, %11,5'i ise hiç gitmediklerini ifade etmişlerdir. Ayrıca öğrencilerin %67,2' si okullarında ağız ve diş sağlığı ile ilgili daha çok eğitim verilmesini istediklerini belirtmişlerdir. Sonuç: Çalışmaya gönüllü olarak katılan öğrencilerin oral hijyen alışkanlıklarının, bilgi ve davranışlarının yeterli düzeylerde olmadıkları saptanmıştır. Bu doğrultuda, lise öğrencilerine; diş hekimleri tarafından kazandırılan diş fırçalama alışkanlıklarının, oral hijyen eğitimlerinin ve uygulamalarının arttırılması ve gençlerin diş hekimi kontrollerine daha sık ve düzenli olarak gitmelerinin öneminin vurgulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Lise Öğrencileri, Ağız-Diş Hijyen Alışkanlıkları, Düzenli Dental Klinik Ziyaretleri, Ağız ve Diş Sağlığı Hijyen Eğitimleri, Adölesanlarda Cinsiyetler Arası Dental Davranışsal Farklılıklar

The Evolution of High School Students' Oral Health Behaviours, Levels of Knowledges and Behaviour and Dental Visiting Frequency

Abstract

Aim: The aim was to determine the oral hygiene habits, knowledges about oral&dental health. Material-Method: It was carried out as a questionnaire study with the voluntary of 131 students aged 14-18 in Isparta. Information about age, genders, socioeconomic status were recorded in the questionnaire, and questions were asked about the age, first brushing time and oral hygiene habits, frequency of visiting to dentists, and oral&dental health. Data were evaluated Chi-square test and descriptive statistics. Results: 37.4% of the students stated that starting time for brushing in pre-school period, 44.3% in primary school period, 13% in secondary school period and 5.3% in high school. The starting brushing rates in pre-school and primary school periods were found to be higher in females than males. This difference between the period of first brushing time and the genders was found significant. ($p<0.05$) The students reported that 40.5% brushed their teeth twice daily, 26.7% occasionally, 23.7% once daily, and 3.1% did'nt brush their teeth never. The girls brush teeth more often than boys considering the relationship between brushing frequency and genders significantly ($p<0.01$). When the relationship between brushing frequency, mother's &father's education levels and monthly income was examined, and they were'nt found significantly ($p>0.05$). 64.9% of the students' visiting dentist when they have any complaints. 10.7% of them stated they went to dentists each 6 months or more frequently, 13% once a year, 11.5% never went. Additionally, 67.2% of them stated they wanted more oral & dental health educations in their schools. Conclusion: It was found that the oral hygiene habits, knowledges and behaviors of volunteer students were'nt sufficient. Finally, it has been concluded that the importance of increase of brushing habits and oral hygiene educations gained by dentists to high school students and the importance of more frequent&regular visits to dentists should be emphasized.

Keywords: High School Students, Oral&Dental Hygene Habits, Regular Dental Clinical Visitings, Oral&Dental Hygene Educations, Dental Behavioral Differences of Genders in Adolescents

AMAÇ

Bu çalışmada lise öğrencilerinin oral hijyen alışkanlıklarının, ağız ve diş sağlığı konusunda bilgi düzeylerinin ve gereksinimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GİRİŞ

Ağız ve diş sağlığı, genel vücut sağlığından ayrı düşünülmemesi gereken, bireylerin yaşam kalitelerini oldukça etkileyen önemli bir faktördür (1). Ağız ve diş sağlığının bozulması, vücutta çeşitli problemlere neden olarak, kişilerin çiğneme ve beslenme fonksiyonlarını, konuşmalarını, yaşam kalitelerini ve genel iyilik hallerini değiştirerek beden ve ruh sağlığını da etkilemektedir. Ayrıca ağız sağlığı, diğer tüm sistemik ve kronik hastalıklar üzerinde de etkilidir (2).

Ağız-diş sağlığı ile ilgili sorunlar, ülkemizde yaş gruplarına, cinsiyetlere, sosyoekonomik özelliklere ve fırçalama alışkanlıklarına göre, görülme sıklığı değişebilen, önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Bu sorun, sadece ülkemiz özelinde değil, dünyada da yaygın bir problem olarak değerlendirilmektedir (4). Diş çürüğü çocuklar ve adölesanlar arasında en sık görülen kronik hastalıklardan birisi olup (5), bu nedenle hem ağız hem de genel vücut sağlığını olumsuz biçimde etkileyebilmektedir (6,7).

Ağız ve diş sağlığını bozan en önemli etiyolojik faktörlerden birisi olan mikrobiyal dental plak, hem çürük hem de periodontal hastalıkların meydana gelmesine yol açan ana sebepler arasındadır (8). Bireylerin; yaş, cinsiyet, fırçalama alışkanlıkları, sosyo-ekonomik ve kültürel durumları ve beslenme alışkanlıkları gibi, çeşitli bireysel ve çevresel faktörlerin de ağız ve diş sağlığı üzerinde etkili oldukları belirlenmiştir (9).

Ağız ve diş sağlığının iyi olması, bireylerin ağız hijyen alışkanlıklarının doğru ve düzenli olarak uygulanmaları ile doğrudan ilişkilidir. Bazı araştırmaların sonuçlarına göre, bir çocuğun diş fırçalama alışkanlığı, fırçalama sıklığı ve/veya florürlü diş macunu kullanımının, diş çürüklerinin ortaya çıkması ve gelişmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10,11).

Ayrıca adölesanlarda meydana gelen hormonal değişiklikler, çürük yapıcı şekerli gıda tüketiminin artması ve oral hijyene dikkat edilmemesi gibi sebeplerle, bireylerdeki çürük aktivitesi ve periodontal hastalıkların görülme sıklıkları da artış gösterebilmektedir (12). Adölesan dönemi, adölesan bireylerin yetişkinliğe kadar devam eden süre boyunca, sağlıkla ilgili temel ve gerekli davranış, tutum ve alışkanlıkları yeterli miktarda öğrenerek sürdürebilmeleri için oldukça önemli bir geçiş sürecidir (13). Bu nedenle, adölesan çağında bulunan gençler, ağız-diş sağlığı bakımından önemli bir yaş grubunu oluşturur. Bu dönemde bireysel farkındalığın artırılması ve oral hijyen alışkanlıklarının doğru ve düzenli olarak uygulanmaları sonucunda, ağız ve diş sağlığının da istenen düzeyde iyi olması sağlanabilmektedir.

Bu çalışmada, lise öğrencilerinin oral hijyen alışkanlıklarının, ağız ve diş sağlığı konusunda bilgi düzeylerinin ve oral hijyen alışkanlıklarının düzenlenmesi ile ilgili bilgisel ve davranışsal gereksinimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOT

Çalışmamız, Isparta İl'inde bulunan, Mürşide Ermumcu Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi'nde öğrenim gören, 14-18 yaşları arasındaki, 131 gönüllü kız ve erkek öğrencinin katılımı ile, anket çalışması yapılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan anket formları, çalışmaya katılan lise öğrencilerinin aileleri tarafından gerekli onam formları imzalandıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Öğrencilerin yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve kaldıkları yer ile ilgili sosyodemografik bilgileri içeren sorulara ait cevap şıkları çalışmaya katılan öğrenciler tarafından seçilerek anket formları üzerinde işaretlenmiştir.

Çalışmaya katılan öğrencilere, dişlerini fırçalamaya başladıkları dönem, oral hijyen alışkanlıkları, diş hekimine gitme sıklıkları ve ağız- diş sağlığı ile ilgili çeşitli soruları içeren anket formlarını bizzat doldurmaları istenmiştir. Ayrıca öğrencilere, okullarında yapılan ağız ve diş sağlığı ile ilgili eğitimlerin, daha sık verilmesini isteyip istemedikleri ile ilgili soruyu da cevaplandırmaları istenmiştir.

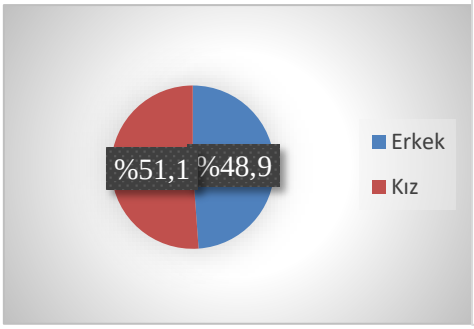
Toplanan tüm bilgiler istatistiksel olarak analiz edilmiş ve değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

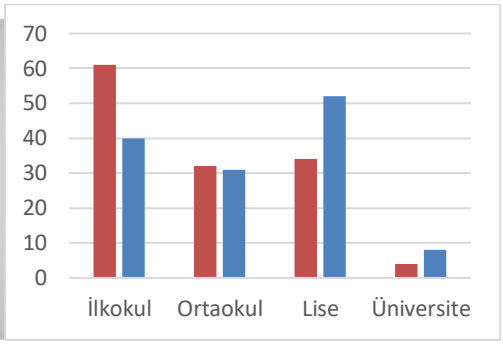
Yapılan bu anket çalışmasında, 131 lise öğrencisine sorulan sorulara ait sayı ve yüzdeler, tanımlayıcı istatistik yöntemi ile, tablolar ve grafikler haline getirilerek sunulmuştur. Daha sonra sorulan sorular arasında, ikişerli olarak ve iki yönlü tablolar hazırlanarak, elde edilen veriler üzerinde Ki Kare (Chi Square) bağımsızlık testi ($p<0.05$) uygulanmış ve aralarında ikişerli olarak istatistiksel ilgi olup olmadığı belirlenmiştir. Eğer soruların ikişerli olarak karşılaştırılmaları sırasında, oluşturulan iki yönlü tablolarda, değerlendirilen hücrelerin oranının %5' den küçük olduğu durumlarda Pearson ki-kare testi kullanılmış, değerin %20' den büyük olduğu durumlarda ise; Likelihood Ratio ki-kare testi kullanılmıştır ($p<0.05$)

BULGULAR

Çalışmamıza katılan 131 lise öğrencisinin %51,1'inin (67) kız ve %48,9'unun (64) erkek olduğu belirlenmiştir (Şekil 1). Çalışmamıza katılan öğrencilerin anne ve babalarının eğitim durumuna bakıldığında, annelerin %46,6'sının ilkokul mezunu ve %3,1'inin üniversite mezunu; babaların ise %39,7'sinin lise mezunu, %30,5' inin ilkokul ve %6,1'inin üniversite mezunu oldukları tespit edilmiştir (Şekil 2). Katılımcıların ailelerinin aylık gelir durumlarına bakıldığında, büyük bir kısmının ekonomik gelir düzeylerinin 5000 TL'den daha düşük seviyelerde oldukları saptanmıştır. Çalışmamıza katılan öğrencilerden 83'ünün (%63,4) evde, 48'inin ise (%36,6) yurtta kaldıkları belirtilmiştir.

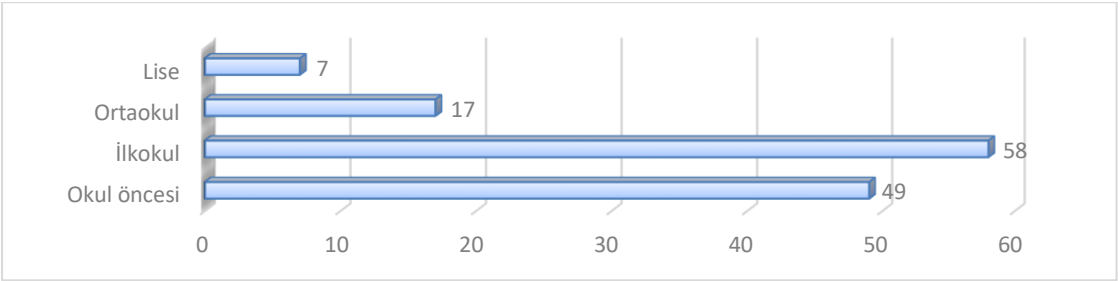


Şekil 1. Cinsiyet dağılımı



Şekil 2. Ebeveynlerin eğitim durumu

Öğrencilere dişlerini fırçalamaya ne zaman başladıkları sorulmuş ve %44,3'ü ilkokul döneminde, %37,4'ü okul öncesi dönemde, %13'ü ortaokul döneminde ve %5,3'ü ise lisede dişlerini fırçalamaya başladıklarını belirtmişlerdir (Şekil 3).



Şekil 3. Diş Fırçalamaya Başlanılan Dönem

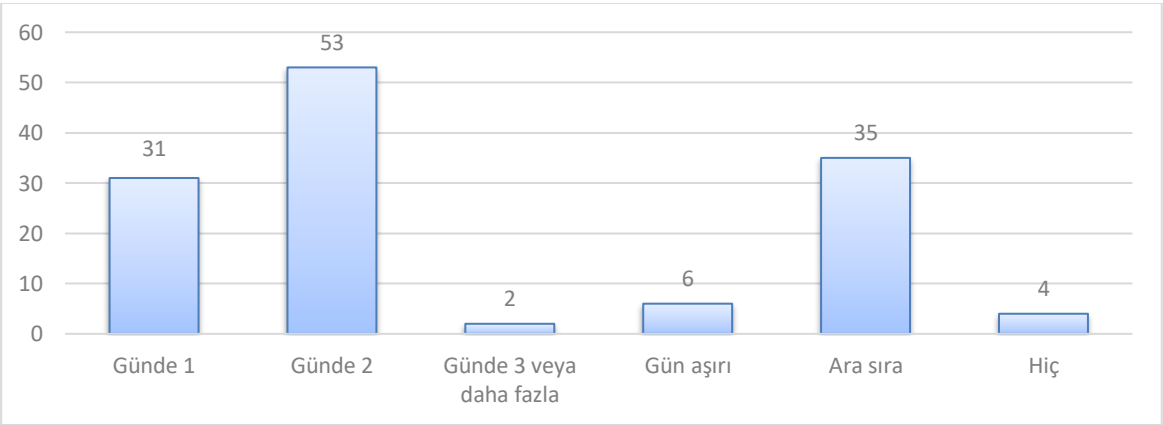
Okul öncesi ve ilkokul döneminde fırçalamaya başlama oranları, kızlarda erkeklerden daha fazla olarak bulunmuştur. Ortaokul ve lise döneminde ise, erkek öğrencilerde diş fırçalamaya başlama oranları daha yüksek bulunmuştur. Diş fırçalamaya başlanılan dönem ile, cinsiyetler arasındaki bu farklılık, istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin diş fırçalamaya başladıkları dönemin, cinsiyete göre dağılımı

Fırçalamaya başlanılan dönem	Cinsiyet			
Okul öncesi	**Erkek**	**Kız**	**Toplam**	**Likelihood Ratio**
İlkokul	20 (%40,8)	29 (%59,2)	**49 (%37,4)**	
Ortaokul	26 (%44,8)	32 (%55,2)	**58 (%44,3)**	9,148
Lise	12 (%70,6)	5 (%29,4)	**17 (%13)**	
Toplam	6 (%85,7)	1 (%14,3)	**7 (%5,3)**	
	64 (%48,9)	67(%51,1)	**131 (%100,0)**	

*p=0,027 (p<0.05)

Öğrencilerin %40,5'inin dişlerini günde 2 kez, %26,7'sinin ara sıra, %23,7'sinin günde 1 kez olacak şekilde dişlerini fırçaladıklarını, %3,1'inin ise dişlerini hiç fırçalamadıkları belirlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Diş Fırçalama Sıklığı

Kızların erkeklere göre dişlerini daha sık fırçaladıkları gözlenmiştir. Diş fırçalama sıklığı ve cinsiyetler arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). "Ara sıra" dişlerini fırçaladığını söyleyen öğrencilerin %74,3 'ü erkek iken, dişlerini "hiç" fırçalamadıklarını belirten 4 öğrencinin tümü de erkektir (Tablo 2).

Fırçalama sıklığı	Cinsiyet			
	Erkek	Kız	Toplam	Likelihood Ratio
Günde 1	15 (%48,4)	16 (%51,6)	31 (%23,7)	
Günde 2	14 (%26,4)	39 (%73,6)	53 (%40,5)	
Günde 3 veya daha fazla	0 (%0,0)	2 (%100)	2 (%1,5)	32,083
Gün aşırı			6 (%4,6)	
Ara sıra	5 (%83,3)	1 (%16,7)	35 (%26,7)	
Hiç	26 (%74,3)	9 (%25,7)	4 (%3,1)	
Toplam	4 (%100)	0 (%0)	131(%100)	
	64 (%48,9)	67 (%51,1)		

Tablo 2. Fırçalama sıklığının, cinsiyete göre dağılımı

*p=0,000 (p<0,05)

Diş fırçalama sıklığı ile annenin eğitim durumu, babanın eğitim durumu ve aylık gelir arasındaki ilişkiye bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Çalışmamızda fırçalamaya başlama dönemi ile, diş fırçalama sıklığı arasında oluşturulan iki yönlü tablodan yararlanılarak elde edilen Likelihood Ratio ki-kare testi değeri 24.218 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak önemli değildir (p>0.05). Bu bulguya göre, diş fırçalama sıklığı, fırçalamaya başlanılan dönemin; okul öncesi, ilkokul, ortaokul veya lise oluşundan bağımsız olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Fırçalamaya başlanılan dönemi	Fırçalama sıklığı							
	Günde 1	Günde 2	Günde 3 veya daha fazla	Gün aşırı	Ara sıra	Hiç	Toplam	Likelihood Ratio
Okul öncesi	13 (%26,5)	23 (%46,9)	0 (%0,0)	2 (%4,1)	10 (%20,4)	1 (%2,0)	49 (%37,4)	
İlkokul	11 (%19)	23 (%39,7)	1 (%1,7)	2 (%3,4)	20 (%34,5)	1 (%1,7)	58 (%44,3)	
Ortaokul	4 (%23,5)	7 (%41,2)	0 (%0,0)	2 (%11,8)	4 (%23,5)	0 (%0,0)	17 (%13)	24,218
Lise	3 (%42,9)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	0 (%0,0)	1 (%14,3)	2 (%28,6)	7 (%5,3)	
Toplam	31 (%23,7)	53 (%40,5)	2 (%1,5)	6 (%4,6)	35 (%26,7)	4 (%3,1)	131 (%100)	

Tablo 3. Öğrencilerin fırçalamaya başladıkları döneme göre fırçalama sıklıkları

*p=0,061 (p>0,05)

Katılımcıların büyük bir çoğunluğunun (%49,6) dişlerini "hem sabah hem de gece yatmadan önce" fırçaladıkları belirlenmiştir. Dişlerini günde 1 kez fırçalayan öğrencilerin çoğunluğu ise (%45,2) dişlerini "sadece gece yatmadan önce" fırçaladıklarını bildirmişlerdir.

Öğrencilerin %61,1'i dişlerini "2 dakikadan fazla" süre ile, %38,9' u ise "2 dakikadan daha az" süre ile fırçaladıklarını ifade etmişlerdir.

Katılımcıların dil fırçalama alışkanlıkları da sorgulanmış ve öğrencilerin %55'i "hayır" seçeneğini işaretleyerek, dil fırçalama işlemini yapmadıklarını belirtmişlerdir.

Diş fırçası değiştirme sıklıkları açısından değerlendirildiğinde; 74 öğrenci (%56,5) "3 ayda bir", 34 öğrenci (%26) "6 ayda bir" ve 23 (%17,6) öğrenci ise "yılda bir" sıklıkta olmak üzere diş fırçalarını değiştirmektedir. Diş hekime gitme sıklığına göre, öğrencilerin %64,9'u "şikâyeti oldukça", %10,7'si "6 ayda bir veya daha sık aralıklarla", %13'ü "yılda bir kez" diş hekimine gittiklerini, %11,5'i ise "hiç" gitmediklerini ifade etmişlerdir.

Diş hekimine gitme sıklığı ve cinsiyetler arasında oluşturulan iki yönlü tablodan yararlanılarak elde edilen Pearson ki-kare değeri 2.238 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Bu sonuca göre, bu iki olgunun birbirinden bağımsız oldukları görülmüştür. Kızlarda ve erkeklerde diş hekimine gitme sıklıklarının benzer oranlarda oldukları izlenmiştir (Tablo 4).

Diş hekimine gitme sıklığı	Cinsiyet			
	Erkek	Kız	Toplam	Pearson Chi-Square
6 ayda bir veya daha sık	6 (%42,9)	8 (%57,1)	14 (%10,7)	
Yılda bir	8 (%47,1)	9 (%52,9)	17 (%13,0)	2238
Şikayeti oldukça	40 (%47,1)	45 (%52,9)	85 (%64,9)	
Hiç	10 (%66,7)	5 (%33,3)	15 (%11,5)	
Toplam	64 (%48,9)	67 (%51,1)	131(%100)	

Tablo 4. Diş hekimine gitme sıklığının, cinsiyete göre dağılımı

***p=0,525 (p>0.05)**

Diş fırçalamaya başlanılan dönem ve diş hekimine gitme sıklığı iki yönlü tablodan yararlanılarak elde edilen Likelihood Ratio ki-kare değeri 22.165 olarak belirlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Bu duruma göre, diş hekimine gitme sıklığının fırçalamaya başlanılan dönemden bağımsız olmadığı belirlenmiştir.

İkili karşılaştırma tablosu incelendiğinde, okul öncesi dönemde diş fırçalamaya başlayan öğrencilerin %75,5 inin şu anki diş hekimine gitme sıklıklarının sadece "şikayetleri oldukça" biçiminde olduğu belirlenmiştir. Fırçalamaya başlanılan dönem ilkokul dönemi olduğunda; bu soru için işaretlenen seçeneğin yine "şikayeti oldukça" ve %53,4 oranında olduğu saptanmıştır. Okul öncesi dönemde diş fırçalamaya başlayan öğrencilerin ise hiçbirisi "diş hekimine gitmem" seçeneğini işaretlememiştir. Diş fırçalamaya başlanılan dönem; okul öncesi, ilkokul, ortaokul ve lise olarak sıralandığında ise, diş hekimine gitmeme oranlarının sırasıyla; %0, %17,2, %17,6 ve %28,6 şeklinde oldukları gözlenmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Fırçalamaya başlanılan döneme göre, diş hekimine gitme sıklığı

Fırçalamaya başlanılan dönem	Diş hekimine gitme sıklığı					
	6 ayda bir veya daha sık	Yılda bir	Şikayeti oldukça	Gitmem	Toplam	Likelihood Ratio
Okul öncesi	6 (%12,2)	6 (%12,2)	37 (%75,5)	0 (%0,0)	49 (%37,4)	
İlkokul	7 (%12,1)	10 (%17,2)	31 (%53,4)	10 (%17,2)	58 (%44,3)	22.165
Ortaokul	1 (%5,9)	1 (%5,9)	12 (%70,6)	3 (%17,6)	17 (%13,0)	
Lise	0 (%0,00)	0 (%0,00)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%5,3)	
Toplam	14 (%10,7)	17 (%13,0)	85 (64,9)	15 (%11,5)	131 (%100)	

*p=0,008 (p<0,05)

Katılımcılara ağız ve diş sağlığınızın genel sağlığınızı etkileyebileceğini düşünüyor musunuz diye sorulmuş ve öğrencilerin %76,3'ü "evet" cevabını vermişlerdir. Ayrıca öğrencilerin %67,2' si okullarında, ağız ve diş sağlığı ile ilgili daha çok bilgi ve eğitim verilmesini istediklerini belirtmişlerdir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada lise öğrencilerinin oral hijyen alışkanlıkları, sosyoekonomik koşulları ile, ağız sağlıkları ve oral hijyen alışkanlıkları arasındaki ilişki, ağız ve diş sağlığı konusundaki bilgi düzeyleri ve gereksinimleri yapılan anket çalışmasıyla tarafımızdan değerlendirilmiştir.

Diş fırçalamanın, çürük oluşma riskini anlamlı olarak azalttığı ve dişlerini günde en az iki kez fırçalayanların ve bu alışkanlığı erken yaşta edinen genç bireylerin, yaşamlarının ileriki dönemlerinde daha az diş çürüğü oluşumu riskine maruz kaldıkları bilinen bir gerçektir (14).

Diş fırçalama sıklığının diş sağlığına etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarının da çoğunlukla diş fırçalama sıklığının diş sağlığını ve sonuçlarını olumlu yönde etkilediği gözlenmektedir (15,16).

Carvalho ve ark. (2001), yeterli ağız bakımına bağlı olarak, diş çürüğü oranlarının ve yol açtıkları sağlık problemlerinin azaldığını (15), Retnakumari (1999) ve ark. da diş fırçalama alışkanlığının, diş sağlığını olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir (16). Diş fırçalamanın az olduğu bireylerde, diş çürüğü oranlarının daha yüksek olduğu, ayrıca yetersiz diş fırçalamanın daha fazla diş fırçalayan bireylere oranla, daha fazla diş kaybına yol açtığı bildirilmiştir (17).

Yapılan bir çalışmada; 5-12 yaşları arasındaki çocukların %10,7' sinin dişlerini fırçalamadıkları, %58,8'inin ara sıra dişlerini fırçaladıkları, %23,5' inin günde bir kez fırçaladıkları ve %7'sinin ise günde iki kez dişlerini fırçaladıkları tespit edilmiştir (18).

2004 yılında yapılan bir başka çalışmada, 12 yaşlarındaki öğrencilerin %88,8' inin dişlerini günde bir kez veya daha fazla fırçaladıkları, %11,1 'inin ise dişlerini hiç fırçalamadıkları belirtilmiştir (19). Çalışmamızda ise, lise öğrencilerinin %40,5'i dişlerini günde 2 kez, %26,7'si ara sıra, %23,7'si günde 1 kez olacak şekilde fırçaladıklarını, %3,1'i ise dişlerini hiç fırçalamadıklarını ifade etmişlerdir.

2013 yılında yapılan bir çalışmada, 12 yaşındaki hastaların büyük çoğunluğunun (%64) dişlerini günde bir kez fırçaladıkları gözlemlenirken (20), bizim çalışmamızda ise, çalışmaya katılanların büyük çoğunluğunu, dişlerini günde 2 kez fırçalayan öğrencilerin (%40,5) oluşturduğu izlenmiştir.

Yapılan bir başka araştırmada, İstanbul'da yaşayan 15–18 yaş grubu bireylerin %25'inin günde 1 defadan fazla dişlerini fırçaladıkları ifade edilmiştir (21). Bu oran, ülkemizde adölesanlara yönelik ağız sağlığı eğitiminin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Cinsiyetlere göre değerlendirme yapıldığında, kızların erkeklere göre, ağız ve diş sağlığı uygulamalarına daha fazla değer verdikleri de görülmüştür (22). Buna neden olarak, kızların kendi kişisel ve dişsel görünümlerine erkeklere kıyasla daha fazla önem vermeleri ve oral hijyen alışkanlıklarının düzenli yapılmasının bilincinde olmaları gösterilebilir.

Adölesanlarda diş fırçalama ile cinsiyetler arasındaki farklılıklar sıklıkla rapor edilmiş ve kızların erkeklerden daha sık diş fırçaladıkları belirtilmiştir (23). Bazı araştırmacılar, bu tip cinsiyete göre davranışsal farklılıkları, ağız sağlığının sosyal ve psikolojik etkilerine göre açıklamışlardır. Kadınların, ağız sağlığının genel yaşam kalitesi üzerine etkisini, erkeklere göre daha büyük bir etkiye sahip olarak algıladıkları belirtilmiştir (24). Özellikle kızlarda estetik kaygılar da diş fırçalama alışkanlığının düzenli olarak yapılmasında daha etkili olmaktadır (25). Bizim çalışmamızda da kız öğrencilerin diş fırçalamaya daha erken dönemde başladıkları ve kız öğrencilerde diş fırçalama sıklığının daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Ağız-diş sağlığı ile ilgili temel kavramların ve oral hijyen alışkanlıklarının, okul öncesi dönemde daha iyi kazanıldığı ve benimsendiği kabul edilir (26). Adölesanlar diş sağlığı alışkanlıkları ve davranışları ile ilgili, daha bağımsız olsalar bile, aileler ve ailesel alışkanlıklar, oral ve genel sağlıkla ilgili bireysel davranışların gelişmesinde halen önemli bir faktördür. Bu yüzden ailenin rolü hem çocuklukta hem de adölesan dönemde önemli oranda devam etmektedir (27).

Anne ve babanın eğitim düzeyleri, ağız sağlığı ile ilgili bilgileri ve çocuklarında çürük görülme oranları üzerine yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (28,29). Bu tip çalışmalarda, çocukların diş sağlığı ile ilgili davranışları üzerinde; ebeveynleri taklit ettikleri bildirilmektedir. Bu bağlamda, ebeveynlerin ağız ve diş sağlığına yönelik davranışlarının, adölesan çağına kadar olan çocukların bu konudaki davranışları üzerinde etkili oldukları belirtilmektedir (30).

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocuklarının ağız sağlıklarının, sosyoekonomik düzeyi düşük olan çocuklardan daha iyi olduğu yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (31). Ağız sağlığına yönelik ebeveyn tutumları, ebeveynlerin eğitim seviyeleri ile yakından ilişkilidir. Rajab ve ark. (2002), daha yüksek eğitim düzeylerine sahip ebeveynlerin çocuklarının, ağız ve diş sağlığına daha fazla önem verdiklerini bildirmişlerdir (32). Yapılan başka bir çalışmada, öğrenim düzeyi düşük ailelerde, çocukların dişlerini daha az fırçalama davranışı gösterdikleri belirlenmiştir (33).

Çalışmamızda hiç diş fırçalamadıklarını belirten adölesan öğrencilerin oranlarının, ilköğretim mezunu olan anne-babaların çocuklarında daha yüksek oranlarda bulundukları, üniversite mezunu olan anne ve babaların çocuklarında ise bu durumun görülmediği saptanmıştır. Anne eğitim durumu ve baba eğitim durumu ile, diş fırçalama sıklığı arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Genel olarak, küçük yaşlardan itibaren düzenli olarak diş hekimi kontrollerine giden ve dişlerini fırçalama alışkanlığı bulunan çocukların ağız ve diş sağlıklarının daha iyi olduğu bildirilmektedir (34). Rutin diş hekimliği ziyaretleri önemlidir, çünkü bu kontroller sırasında, çeşitli ağız hastalıkları da teşhis edilerek tedavileri gerçekleştirilebilir ve hatta bazı ön bulgular tespit edilerek bazı hastalıkların ilerlemesi önlenebilir. Ayrıca rutin diş hekimliği kontrolleri sayesinde, bireysel ağız hijyeni yönergeleri de hastalara sürekli olarak hatırlatılabilir (35,36). Yapılan bir çalışmada, 7-12 yaşları arasındaki çocukların, sadece %11'inin rutin

kontroller için bir diş hekimine gittikleri bildirilmiştir (37). Bazı araştırmalarda ise, düşük sosyoekonomik statüye sahip ailelerin ağrı veya rahatsızlık nedeniyle diş hekimini daha sık ziyarete gittikleri vurgulanmıştır (38,39). Çalışmamıza katılan adölesan öğrencilerde ise, büyük bir çoğunluğun (%64,9) ancak herhangi bir şikayetleri olduğunda diş hekimine gittikleri saptanmıştır.

Okullarda ağız ve diş sağlığı ile ilgili temel bilgi ve eğitim programlarının verilmesi, çocukların oral hijyen becerilerini geliştirmelerine yardımcı olmaktadır. Diş hekimleri okul eğitim programları sırasında öğrencilere, ağız ve diş sağlığı ile ilgili gerekli bilgileri sunarak, pozitif yaklaşım ve sağlıklı davranışların ve alışkanlıkların geliştirilmesini sağlarlar (40). Nitekim bizim yaptığımız anket çalışması öncesinde de çalışmada yer alan lise öğrencilerine sunulmuş olan ağız ve diş sağlığı eğitim programı sonrasında, öğrenciler verilen eğitim programından memnun kaldıklarını belirtmişlerdir ve öğrencilerin büyük bir çoğunluğu (%67,2) ileriki dönemlerde de okullarında ağız ve diş sağlığı ile ilgili daha fazla eğitim programlarına yer verilmesini arzu ettiklerini ifade etmişlerdir.

Anket çalışmamızda öğrencilere dil fırçalama alışkanlıkları üzerine de soru sorulmuştur. Dil sırtının papiller yapısı; oral debris ve mikroorganizmaların birikmesini kolaylaştıran geniş bir yüzey alanı sağlamakta ve böylelikle benzersiz bir ekolojik oral saha oluşturabilmektedir (41). Dil üzerinde yerleşen mikroorganizmalar, dental plak oluşumuna katkıda bulunabilirler (42). Bakteri plağının dilde birikmesi, adölesanlarda ağız kokusuna katkıda bulunan önemli bir faktördür. Dilin temizlenmesi, dil yüzeyini kaplayan bakteri plağının birikim oranlarını azaltmakta ve ayrıca bakterilerin kullandıkları besinleri, total mikroorganizma sayısını ve dolayısıyla ağız kokusunu da azaltmaktadır (43).

Ağız kokusuna neden olan uçucu sülfür bileşikleri seviyelerinin, dişlerin ve dilin düzgün bir şekilde fırçalanması ve ardından ağzın bol suyla çalkalanması sonucunda, en az bir saatlik süre boyunca azaldığı da gösterilmiştir (44). Bu nedenle kötü ağız kokusundan kaçınabilmek için, düzenli diş fırçalama alışkanlıklarının yanı sıra, dil yüzeylerinin düzgün bir biçimde fırçalanması da kesinlikle ihmal edilmemelidir. Bizim çalışmamızda öğrencilerin %55'inin dil fırçalama işlemini gerçekleştirmedikleri belirlenmiştir. Dil fırçalama, günlük ağız hijyeni prosedürlerinin bir parçası olmalıdır. Bu sebeple, diş hekimlerinin okul ağız diş sağlığı eğitim programları sırasında, öğrencilere etkili diş fırçalama alışkanlıklarını kazandırmalarının yanı sıra, dil yüzeylerinin de bakım ve temizliğine yeterince önem vermeleri gerektiği konusunda bilgi vermeleri önemlidir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda sonuç olarak; ankete katılan lise öğrencilerinin, ağız ve diş sağlığı ile ilgili bilgi edinme davranışlarının, günlük oral hijyen uygulama alışkanlıklarının ve bu konudaki genel tutumlarının yeterli düzeylerde olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen bu veriler doğrultusunda, lise öğrencilerine; diş hekimleri tarafından verilen ağız-diş sağlığı eğitim programlarının artırılması, yeterli diş fırçalama alışkanlıklarının kazandırılması, oral hijyen motivasyonu, eğitimleri ve bireysel-toplumsal oral hijyen uygulamalarının arttırılması, yaygınlaştırılması ve gençlerin diş hekimi kontrollerine daha sık ve düzenli olarak gitmelerinin öneminin vurgulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Broadbent JM, Thomson WM, Boyens JV, Poulton R. Dental plaque and oral health during the first 32 years of the life. *J Am Dent Assoc.* 2011;142: 415-26.
2. Jin LJ, Lamster IB, Greenspan JS, Pitts NB, Scully C, Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: Emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Dis.* 2016; 22: 609-19.
3. Gökalp S, Güçiz- Doğan B, Tekçiçek M, Berberoğlu A, Ünlüer Ş. Beş, on iki ve on beş yaş çocukların ağız diş sağlığı profili, Türkiye-2004. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Derg.* 2007; 31(4):3-10.
4. Wong D, Hockenberry-Eaton M, Wilson D, Sinkelstein M, Schwartz P. Health Promotion Of The School-Age Child And Family In: Hockenberry MJ, Wilson D, ed. Wong's essentials of pediatric nursing. 6th ed. Mosby; 2001. p.119-138.
5. Filstrup SL, Briskie D, da Fonseca M, Lawrence L, Wandera A, Inglehart MR. Early childhood caries and quality of life: child and parent perspectives. *Pediatr Dent.* 2003; 25:431–40.
6. Edelstein BL. Disparities in oral health and access to care: findings of national surveys. *Ambul Pediatr.* 2002; 2:141–7.

7. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003; 31 Suppl 1: 3–23.
8. Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontol*. 1981: 8(3): 239–248.
9. Bratthall D, Hänsel Petersson G. Cariogram--a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005;33(4):256-64.
10. Vanobbergen J, Martens L, Lesaffre E, Bogaerts K, Declerck D. Assessing risk indicators for dental caries in the primary dentition. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001; 29: 424–34.
11. Tsai AI, Johnsen DC, Lin YH, Hsu KH. A study of risk factors associated with nursing caries in Taiwanese children aged 24-48 months. *Int J Paediatr Dent.* 2001; 11: 147-149.
12. Quteish Taani D. Trends in oral hygiene, gingival status and dental caries experience in 13-14-year-old Jordanian school children between 1993 and 1999. *Int Dent J.* 2002; 51: 447-450.
13. McDonald RE, Stookey G, Avery DR. Dental caries in the child and adolescent. In: McDonald RE, Avery DR (eds.): Dentistry for the child and adolescent. 5th.ed. pp 219-264, C.V. Mosby Co., St. Louis, Washington, DC, Toronto 1987.
14. Gibson S, Williams S. Dental caries in pre-school children: association with social class, toothbrushing habit and consumption of sugars and sugar-containing foods. *Caries Res.* 1999; 33:101-113.
15. Carvalho JC, Nieuwenhuysen JP, D'hore W. The decline in dental caries among be children between 1983 and 1998. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2001; 29(1): 55-61.
16. Retnakumari N. Prevalence of dental caries and risk assessment among primary school children of 6-12 years in the Varkala Municipal area of Kerala. *J* Indian *Soc Pedod Prev Dent.* 1999; 17(4):1335-142.
17. Namal N, Can G. İstanbul-Bayrampaşa ve Gaziosmanpaşa'daki bireylerde çürük sıklığı. *Diş Hekimliği Derg.* 2001; 8(42): 323- 328.
18. Al-banyan RA, Echeverrı EA, Narendran S, Keene HJ. Oral health survey of 5-12 year old children of National Guard employees in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J* Paediatr *Dent.* 2000; 10(1): 39-45.
19. Motlagh GM, A. Kohestani A. An investigation on DMFTand DMFS of first permanent molars in 12-year- old blind children in residential institutes for blinds in Tehran (2000- 2001). *J Dent* Med *Tehran Univ Med Sci*. 2004; 1(3):56-61.
20. Shailee F, Girish MS, Kapil RS, Nidhi P. Oral health status and treatment needs among 12- and 15-year-old government and private school children in Shimla city, Himachal Pradesh, India. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2013;3(1):44-50.
21. Kulak-Ozkan Y, Ozkan Y, Kazazoglu E, Arikan A. Dental caries prevalence, tooth brushing and periodontal status in 150 young people in Istanbul: A pilot study. *Int Dent J.* 2001; 51(6): 451–456.
22. Mehta A, Kaur G. Oral health-related knowledge, attitude, and practices among 12-year-old school- children studying in rural areas of Panchkula, India. *Indian J Dent Res*. 2012 ;23 (2):293.
23. Tada A, Hanada N. Sexual differences in oral health behaviour and factors associated with oral health behaviour in Japanese young adults. *Public Health*. 2004; 118(2): 104–109.
24. Mc Grath C, Bedi R. Gender variation in the social impact of oral health. *J Irish Dent Assoc.* 2000; 46: 87-91.
25. Hodge HC, Holloway PJ. Factors associated with tooth brushing behaviour in adolescents. *Br Dent J.* 1982; 152: 49-51.
26. Mattila ML, Rautava P, Sillanpää M, Paunio P. Caries in five-year-old children and associations with family-related factors. *J Dent Res.* 2000;79(3):875-81.
27. Astrøm AN. Parental influences on adolescents' oral health behavior: two-year followup of the Norwegian Longitudinal Health Behavior Study participants. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(5):922-30.
28. Asgari I, Ahmady AE. Social factors and dental health in the urban adolescents of Isfahan, Iran. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(3):798-804.
29. Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solís CE, Maupomé G, Vallejos-Sánchez AA, Lau-Rojo L, de León-Viedas MVP. Socioeconomic and Sociodemographic Variables Associated With Oral Hygiene Status in Mexican Schoolchildren Aged 6 to 12 Years. *J Periodontol*. 2007; 78: 816–22.
30. Tulunoğlu Ö, Bodur H, Akal N. Aile eğitim düzeyinin okul öncesi çocuklardaki ağız-diş sağlığı uygulamaları üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Ankara Univ Hekim Fak Derg*. 1999; 16:27–32.

31. Addo-Yobo C, Williams SA, Curzon MEJ. Dental caries experience in ghana among 12-year-old urban and rural schoolchildren. *Caries Research.* 1991;25(4):311-4.
32. Lamis D Rajab , Mahmoud A M Hamdan. Early childhood caries and risk factors in Jordan. *Community Dent Health.* 2002;19(4):224-9.
33. Saldūnaitė, K., Bendoraitienė, E. A., Slabšinskienė, E., Vasiliauskienė, I., Andruškevičienė, V., & Zūbienė, J. (2014). The role of parental education and socioeconomic status in dental caries prevention among Lithuanian children. *Medicina.* 50(3), 156–161.
34. Boka V, Trikaliotis A, Kotsanos N, Karagiannis V. Dental caries and oral health-related factors in a sample of Greek preschool children. *Eur Arch Paediatric Dent.* 2013; 14:363–8.
35. Jürgensen N, Petersen PE. Oral health and the impact of socio-behavioural factors in a cross sectional survey of 12- year old school children in Laos. *BMC Oral Health.* 2009; 9:29.
36. Macek MD, Wagner ML, Goodman HS, Manz MC, Marrazzo ID. Dental visits and access to dental care among Maryland schoolchildren. *J Am Dent Assoc.* 2005; 136:524–33.
37. Rajab LD, Petersen PE, Bakaeen G, Hamdan MA. Oral health behaviour of schoolchildren and parents in Jordan. *Int J Paediatr Dent.* 2002; 12:168–76.
38. Jürgensen N, Petersen PE. Oral health and the impact of socio-behavioural factors in a cross sectional survey of 12-year old school children in Laos. *BMC Oral Health.* 2009; 9(1).
39. Fenta A Ayele, Belaynew W Taye, Tadesse A Ayele and Kassahun A Gelaye. Predictors of Dental caries among children 7–14 years old in Northwest Ethiopia: a community based cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2013, 13:7
40. Akıncı Z. Karma dişlenme dönemindeki öğrencilerin ağız-diş sağlığı durumunun ve bu konudaki eğitim gereksinimlerinin belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Tez danışmanı: Doç. Dr. Birgül PİYAL), 2008; 25.
41. Danser MM, Gomez SM, Van der Weijden GA. Tongue coating and tongue brushing: a literature review. *Int J Dent Hyg,* 2003; 1(3), 151–158.
42. Jacobson SE, Crawford JJ, McFall WR. Oral physiotherapy of the tongue and palate: relationship to plaque control. *J Am Dent Assoc*. 1973; 87: 134–9
43. Cicek Y, Orbak R, Tezel A, Orbak Z, Erciyas K. Effect of tongue brushing on oral malodor in adolescents. *Pediatrics Int*. 2003; 45(6):719–723.
44. Roldan S, Herrera D, Sanz M. Biofilms and the tongue: therapeutical approaches for the control of halitosis. *Clin Oral Investig.* 2003;7(4):189–197.

Presentation ID / Sunum No= 72

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4005-4858

Covid-19 Enfeksiyonunda Troponin Değerlerinin İnflamatuar Markerlarla İlişkisi

Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Etem DURAL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Covid-19 hala patofizyolojisi ve organ tutulumları tam olarak aydınlatılmamış yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır. Kardiyak tutulum olarak akut koroner sendrom, miyokardit, perikardite sebep olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Semptom ve görüntüleme ile patoloji saptanmadan da izole troponin yüksekliği olduğu bilinmektedir. Mikrovasküler tromboemboli, direkt miyokard hasarı, hipoksemi ve immun yanıt tahmin edilen etyopatolojilerdir. Troponin yüksekliğinin diğer inflamatuar biyobelirteçlerle ilişkisini belirlemek kardiyak hasarın patofizyolojisini anlamaya fayda sağlayacaktır.3 Biz çalışmamızda tropornin düzeylerinin diğer inflamatuar biyobelirteçlerle ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırarak kardiyak hasarı değerlendirmeyi amaçladık. Yöntem: Sandıklı Devlet Hastanesinde Covid 19 tanısı ile yatan 120 hasta çalışmaya dahil edildi. PCR testi pozitif olan 18 yaş üstü hastaların troponin değerleri ve diğer biyomarkerları retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi. Troponin değerleri ile diğer biyokimyasal parametreler ve inflamatuar biyobelirteçler arasında korelasyon analizi yapıldı Bulgular: Hastaların yatışında troponin, hemogram, üre, kreatinin, AST, ALT, laktat, ferritin, albümin, CRP, PCR negatifleşme süreleri kaydedildi. Yatışlarının 3. gününde ve 5. gününde laboratuar testleri tekrarlandı. Yatış ferritin düzeyleri(304(213-563)) ile yatış troponin düzeyleri ((5.5(3-8)) arasında iyi düzeyde korelasyon saptandı.(r: 0.754). Hastane yatışının 3. gün troponin ((6.1(4.1-10.1)) değerleri ile korelasyon analizinde ferritin ile bu korelasyonun daha kuvvetli olduğu izlendi.(r:0.786). Hastane yatışının 5. günü troponin değerleri((5.9(4.6-8.7)) arasında bu korelasyonun zayıfladığı izlendi. (r:0.536). Biyokimyasal parametrelerin kendileri arasında korelasyon analizi yapıldığında ferritinin yatış crp ve lenfosit ile uyumlu olmadığı, fakat yatışların 3. ve 5. günü görülen crp değerleri ile pozitif korelasyon saptandı.(r:0.379, 0451). Ayrıca ferritinin yatışlarının 3. ve 5 günü görülen lenfosit değerleri ile negatif korelasyon saptandı. (r:-0,217 -0,445) Troponin değerlerinin (yatışın ilk günü, 3. günü, 5. günü) PCR negatifleşme süreleri ile orta düzeyde bir korelasyon olduğu gözlendi.(r:0,514 - 0,563 – 0,346) Sonuç:Çalışmamızda troponin değerleri sadece ferritin değerleri ile korele saptanmıştır. Troponin değerleri hastane yatışlarının 3. gününde en yüksek değerlere ulaşmaktadır ve bu korelasyon daha güçlü hale gelmektedir. Troponin de inflamasyonun ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Troponin

Amaç: Covid-19 hala patofizyolojisi ve organ tutulumları tam olarak aydınlatılamış yaygın bie enfeksiyon hastalığıdır. Kardiyak tutulum olarak akut koroner sendrom, miyokardit, perikardite sebep olduğu bazı

çalışmalarda gösterilmiştir. Semptom ve görüntüleme ile patoloji saptanmadan da izole troponin yüksekliği olduğu bilinmektedir.[1]

Sars coronavirüs -2 nin troponin yüksekliğine nasıl sebep olduğu tam olarak bilinmemektedir. Mikrovasküler tromboemboli, direkt miyokard hasarı, hipoksemi ve immun yanıt tahmin edilen etyopatolojilerdir. [2]

Troponin yüksekliği olan hastalarda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Hastalığın seyri sırasında gerek kardiyovasküler olaylar gerekse mortalite ile ilişkilidir. Troponin yüksekliğinin diğer inflamatuar biyobelirteçlerle ilişkisini belirlemek kardiyak hasarın patofizyolojisini anlamaya fayda sağlayacaktır.[3]

Biz çalışmamızda troponin düzeylerinin diğer inflamatuar biyobelirteçlerle ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırarak kardiyak hasarı değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Sandıklı Devlet Hastanesinde Covid 19 tanısı ile yatan 120 hasta çalışmaya dahil edildi. PCR testi pozitif olan 18 yaş üstü hastaların troponin değerleri ve diğer biyomarkerları retrospektif olarak incelendi ve kaydedildi. Troponin değerleri ile diğer biyokimyasal parametreler ve inflamatuar biyobelirteçler arasında korelasyon analizi yapıldı

Bulgular: Hastaların 64 ü (%53) kadın idi. Yaş ortalaması 50±19 idi. Hastaların yatışında troponin, hemogram, üre, kreatinin, AST, ALT, laktat, ferritin, albümin, CRP, PCR negatifleşme süreleri kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1 de verilmiştir

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş(yıl)	50±19
Cinsiyet (kadın)%	53
Saturasyon(%)	92.4±2.9
Kalp hızı(bpm)	87.3±12.2
Sistolik kan basıncı(mmHg)	117±14.2
Diastolik kan basıncı(mmHg)	78±9.5
WBC	6643±2893
Lenfosit	1463±577
Platelet	218593±83593
Hemoglobin(g/dl)	12.1±2.2
Üre(mg/dl)	35.2±15.3
Kreatinin(mg/dl)	0.9±0.4
LDH(U/l)	245±67
Laktat(mmol/l)	1.6±0.4
CRP(mg/l)	14(2-32)
Ferritin(ng/ml)	391.8±194.6
AST(IU/l)	24.1±9.4
ALT(IU/l)	25.7±17.6
INR	1±0.3
Troponin(ng/l)	5.5(3-8)
PCR negatifleşme süresi (gün)	9.9±4.5

Yatışlarının 3. gününde ve 5. gününde laboratuar testleri tekrarlandı. Tüm testler ve PCR[4] negatifleşme sürelerinin korelasyon analizi yapıldı. Yatış ferritin düzeyleri(304(213-563)) ile yatış troponin düzeyleri

((5.5(3-8)) arasında iyi düzeyde korelasyon saptandı.(r: 0.754). Hastane yatışının 3. gün troponin ((6.1(4.1-10.1)) değerleri ile korelasyon analizinde ferritin ile bu korelasyonun daha kuvvetli olduğu izlendi.(r:0.786). Hastane yatışının 5. günü troponin değerleri((5.9(4.6-8.7)) arasında bu korelasyonun zayıfladığı izlendi. (r:0.536).

Biyokimyasal parametrelerin kendileri arasında korelasyon analizi yapıldığında ferritinin yatış crp ve lenfosit ile uyumlu olmadığı, fakat yatışların 3. ve 5. günü görülen crp değerleri ile pozitif korelasyon saptandı.(r:0.379, 0451). Ayrıca ferritinin yatışlarının 3. ve 5 günü görülen lenfosit değerleri ile negatif korelasyon saptandı. (r:-0,217 -0,445)

Troponin değerlerinin (yatışın ilk günü, 3. günü, 5. günü) PCR negatifleşme süreleri ile orta düzeyde bir korelasyon olduğu gözlendi.(r:0,514 - 0,563 – 0,346). İstatistiksel olarak anlamlı saptanan korelasyon analizleri tablo 2 de verilmiştir

Tablo 2: Biyomarkerların korelasyon analizi

r değeri	CRP (yatış)	CRP (3. gün)	CRP (5.gün)	Lenfosit (yatış)	Lenfosit (3.gün)	Lenfosit (5.gün)	Ferritin	PCR negatifleşme süresi
Troponin	0.051	0.079	0.023	0.059	0.011	0.036	0.754	0.514
Troponin (3.gün)	0.121	0.098	0.060	0.135	0.077	0.111	0.786	0.563
Troponin (5. Gün)	0.139	0.068	0.141	0.154	0.099	0.212	0.536	0.346

Tartışma:

Covid-19 enfeksiyonunda troponinin mortaliteye etkisi bilinmektedir. Çalışmamızda troponin değerleri sadece ferritin değerleri ile korele saptanmıştır. Troponin değerleri hastane yatışlarının 3. gününde en yüksek değerlere ulaşmaktadır ve bu korelasyon daha güçlü hale gelmektedir. Ferritin Covid-19 da diğer inflamatuar markerlara göre daha erken dönemde yükseldiği gözlenmiştir.[5] Ferritin hastalığın ciddiyeti ile daha korele olduğu bilinmektedir.[6]

Ferritin Covid-19 enfeksiyonunda erken bir akut faz reaktanı olarak tanıda ve takipte kullanılmaktadır. Hem ciddi hastalıkta hem komplike vakalarda daha yüksek saptandığı bilinmektedir. Özellikle tromboembolik komplikasyonlar gelişen hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Diğer inflamatuar markerlardan daha önce yüksek saptanması ve mortaliteyle daha iyi korele olması nedeniyle prognoz belirlemede daha iyi bir biyomarker olarak gözükmektedir.[7]

Kardiyak hasar konusu ve dolayısıyla troponin de pandeminin başlangıcından beri gizemini korumaktadır. İyi bilinen en önemli şey hastalığın prognozu ile ilişkisidir. Troponin yüksekliği saptanan hastaların daha fazla kardiyovasküler olay geçirdikleri ve daha mortal seyrettikleri bilinmektedir. Fakat troponin düzeylerinin inflamasyonla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir.[8] Bizim çalışmamızda yine hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi ile daha yakın ilişkisi olan ferritin ile troponin düzeyleri korele saptanmıştır. Bu sonuç inflamatuar yanıtı daha yüksek olan hastalarda kardiyovasküler hasarın daha fazla olduğunu göstermektedir.[9]

Viral yük hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır. Daha fazla viral yüke maruz kalan hastaların hastalığı daha ağır seyrettiği bilinmektedir. Yine viral yükü fazla olan hastalarda PCR testi daha geç negatifleşmektedir.[10] Troponini yüksek olan hastaların PCR negatifleşme süresinin daha uzun saptamamız viral yükün daha ciddi hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca troponinin mortalite ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda viral yükün de mortalite ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç: Covid-19 enfeksiyonunda troponin ile ferritin arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttur. Bu korelasyon hastane yatışının 3. günü alınan troponin değeri ile daha güçlü saptanmıştır. Ayrıca PCR negatifleşme süresi ile troponin değerleri arasında bir korelasyon saptandı.

Kaynaklar

1. Y S, JL J, AS J. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-1258. doi:10.1016/J.JACC.2020.06.068

2. M I, K K, I K, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020;106(15):1127-1131. doi:10.1136/HEARTJNL-2020-317186

3. T G, Y F, M C, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/JAMACARDIO.2020.1017

4. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Counc. *Stroke*. 2006;37(6):1583-1633. doi:10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1

5. TP V, CG M. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304-307. doi:10.1016/J.IJID.2020.04.061

6. L C, H L, L L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10). doi:10.1002/JCLA.23618

7. M L, EE S, N Z, M M, C G, D V. Prognosis of COVID-19: Changes in laboratory parameters. *Le Infez Med*. 2020;28(suppl 1):89-95. Accessed August 12, 2021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532944/

8. S B-F, D G, J W, RT R, B B, A A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253. doi:10.1016/J.LFS.2020.117723

9. B L, WJ B, A K, M G. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504-1507. doi:10.1016/J.AJEM.2020.04.048

10. Wang Y, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235-5244. doi:10.1172/JCI138759

Presentation ID / Sunum No= 80

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-4633-0983

The Nail and Hair Findings Developing in Patients Treated for COVID-19 Infection

Asst. Prof. Dr. Kübra Çoban[1], Asst. Prof. Dr. Çiçek Durusoy[1]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Abstract

The new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) is the causative agent of coronavirus 2019 (COVID-2019) disease. A wide variety of symptoms of the disease have been frequently reported in the literature in recent years. However, information on the findings in keratinized tissues is stil limited. Data on changes in keratinized tissues such as nails, teeth and hair and oral mucousa due to drugs used in the treatment of this disease are also extremely insufficient. With this study, it was aimed to evaluate the changes in the keratinized tissues of our patients with COVID-19, who are frequently encountered in the Ear Nose and Throat outpatient clinic. The study was carried out on patients who applied to Başkent University Ear Nose and Throat clinic. There were 3 groups. The first group consisted of patients diagnosed with COVID-19 and received relevant medical treatments, the second group included individuals who have never experienced COVID-19 infection but have been vaccinated against COVID-19, and the third group is the control group with normal healthy individuals who have never been diagnosed with COVID-19 infection and have not been vaccinated so far. With the Wood's lamp, fluorescent changes in nails, hair, tooth and the oral mucousa were recorded. A total of 124(75 females, 49 males) patients were included in the study. Positive Wood's finding was significantly higher in COVID-19 group(Group 1) who received Favipravir when compared to individuals who did not receive Favipravir ($p<0,001$). Wood's positivity was not detected in any of the individuals who did not use favipravir. The rate of determining Wood's positivity in favipravir users decreases after 58 days. The adverse effects of the accumulation of the drugs- mainly Favipravir- used in the treatment of COVID-19 disease, have not yet been clearly demonstrated so far. Revealing the findings in these tissues with this study will pave the way for investigating changes or drug sequestrations in other organs in the long term.

Keywords: Covid-19, hair, nail, favipravir, Wood's lamp

INTRODUCTION

The pandemia of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) was declared by World Health Organization (WHO) on 11 March 2020. Since then, numerous studies have been and are still being conducted on the symptoms, signs, diagnosis and treatment of this disease. In addition to the main symptoms of fever, cough, and dyspnea, various different complaints such as anosmia, ageusia and diarrhea are also observed. In this

disease, there may be symptoms and signs related to the involvement of many organs. Dermatological complaints associated with COVID-19, are erythematous, vesiculous, and urticarial lesions. However, our information on nail findings is relatively rare. Moreover, findings in keratin tissues following the initiation of drug treatments for COVID-19 are also scarce in the literature which includes several case reports and letters. Evaluation of keratinized tissues in drug tests seems to have advantages to urine and blood examinations. Drug concentrations in serum and urine decrease rapidly, however, drug accumulation in keratinized structures, may last for months[1].

In this study, it was aimed to evaluate the changes in hair, nails, teeth and oral mucosa in patients diagnosed with COVID-19, using Wood's lamp. To our knowledge, our study is the first clinical research conducted in this sense.

MATERIALs and METHODs

The study was conducted in XXXXXX University Hospital Otolaryngology department between March-August 2021. All procedures performed in studies involving human participants were per under the ethical standards of the institutional and/or national research committee (XXXXXX University Institutional Review Board and Ethics Committee Project no: XXXXX and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent was obtained from the patients who participated in this clinical investigation.

A total of 124 patients were enrolled in the study. There were 3 groups. Group I, included patients who were diagnosed with COVID-19 and received medical therapies. Group II consisted of patients who received Sinovac vaccine (Sinovac/China National Pharmaceutical Group, China) twice. This group of patients had never been diagnosed with COVID-19. The third group, included healthy individuals, who were neither diagnosed with COVID-19 nor vaccinized.

-Patients who have received drugs other than the ones for Covid-19 treatments within the last 6 months,

- Those who have been vaccinated with different vaccines developed for COVID-19,

- Patients who have nail polish, nail polish-like substances during their physical examination,

-Patients undergoing dental treatments,

- Patients with additional chronic oral mucousal pathologies, skin and/or nail, related dermatological diseases, or patients with red half-moon nail sign due to COVID-19,

-Drug abusers,

- Patients who have history of occupational exposure to some metals, elements etc. (i.e. arsenic intoxication) were excluded from the study.

Patients who applied to our clinic were evaluated by using Wood's lamp together with a senior dermatologist who was blinded to the study. Hair, nails, teeth and oral mucosa of the patients were examined for fluorescent sign. This procedure was performed once for each patient.

The Wood's lamp examination was performed in accordance with the established instructions[2]. The yellow-white fluorescence sign was considered as 'positive'[3] (Figure 1-3). The tablet was evaluated in its whole, fragmented and dissolved (in water) forms under Wood's lamp. The The dissolved form was compared to the dissolved form of another drug (Figure 4-6).

Favipravir (Fujifilm Toyama Chemical Co.Ltd, Tokyo, Japan) therapy with a dose of 1600 mg twice daily on day 1, followed by 600 mg twice daily for 5 days is the recommended protocol for Covid-19 disease [4]. Patients who have received this drug as suggested were noted as' full dose users'. Patients who have taken lower doses, and patients who have used hidroxychloroquine were also noted.

The demographic characteristics of all patients, their complaints during COVID-19 infection, the date they started treatment with the diagnosis of COVID-19, the date they applied for the examination, the time elapsed between the two (days), the drugs that were taken during the treatment, and whether the drugs were taken in the appropriate dose and duration were recorded.

In the light of the results, findings of Wood's lamp and it's association with;

- Covid-19 infection,

- the drugs used for Covid-19 infection,

- the Sinovac vaccine were analyzed.

Statistical analyzes were carried out with the help of the SPSS version 17.0 program. The suitability of variables to normal distribution was examined with histogram graphics and Kolmogorov-Smirnov tests. While presenting descriptive analyzes, mean, standard deviation, and median(min/max) values were used. The variables that are not normally distributed (non-parametric) were evaluated between the two groups, the Mann Whitney U test was used. Kruskal Wallis Test was used when evaluating between more than two groups. Determining the cut-off levels for WOOD positivity, ROC analysis was used. Results with a p-value below 0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 124 patients(75 females, 49 males) were enrolled. There were 33, 33, 38 individuals in Group I, II and III respectively. The mean years of age of the patients in each group is demonstrated in Table 1. Accordingly, the mean age of Group II is significantly higher than the mean ages of Group I and Group II ($p<0,001$)(Table 1). The mean time elapsed between the dates of diagnosis of COVID-19 and application to our clinic is 91.23 ±73.63 days. While the mean time between diagnosis and admission to the clinic was 32.32 days in patients with positive fluorescent findings in Group 1, this period was 124.15 days in patients without fluorescent findings ($p<0,001$).

The positive fluorescence sign was significantly higher in Group I compared to Group II and Group III ($p<0,005$). In addition, no Wood's lamp findings were found in the vaccinated group (Group II) and control group (Group III) ($p<0,005$) (Table 1). In patients with Wood positivity, findings were observed either in both the hair and nails or only in the nails. There were no findings in oral mucosa and tooth in any of the patients.

In the group with Covid-19 disease (Group I), no statistical significant relationship was observed between variable symptoms and the fluorescent sign. However, patients with anosmia-ageusia are significantly more likely to have fluorescent findings in both hair and nails compared to those without ($p=0,019$)(Table 2).

In Group I, the time between diagnosis, and visit to the ENT clinic was significantly lower in Wood's-positive patients compared to Wood's-negative patients (p 0.001).

Considering the compliance with the medications, there were 3 patients in group I, who did not receive any pharmacological agent during the course of illness. There was no remarkable Wood's lamp sign in their examinations. Positive Wood's finding were observed in 18 (41.86%) of 43 patients using favipravir at full dose. There are 6 patients who did not use favipravir at the full doses, and Wood's positivity was not observed in any of these patients. Only 1 patient in group I was hospitalized for severe symptoms and signs and received hydroxychloroquine, corticosteroids and favipravir. She had yellow-white flourescent signs in her nails. Another patient received azithromycine and mucolytic therapy in addition to favipravir. Fluorescent staining was also observed on her nails .

Two patients received favipravir treatment twice due to the severity and prolongation of the symptoms. These patients applied to us on day 45 and on day 212 following the diagnosis. While positive fluorescent findings were observed in the nail in the patient who applied on day 45, no findings were observed in the other patient.

In group I 50 patients have used favipravir. Of them, only 38% (n=19) have flourescent signs There was no significant relationship between the use of favipravir and Wood's positivity in group I. However, among all groups, Wood's positivity rate was significantly higher in Favipravir users compared to non-users ($p< 0,001$). In addition, 100% of the patients with Wood positivity used the drug Favipravir ($p< 0,001$) (Table 3).

When we examined the tablet under the Wood's lamp, we observed fluorescence in its splitted and dissolved forms. We dissolved an anti-depressant tablet as well to compare the dissolved form of favipravir, and the fluorescence of favipravir was apparently observed while it was not detected in the other dissolved tablet (Figure 6).

Looking at the cut-off values for the visibility of fluorescent findings, it is found to decrease on day 58 following the diagnosis (Table 4).

		GROUP I		GROUP II		GROUP III		TOTAL		P Value
		n	%	n	%	n	%	n	%	
SEX	Male	20	(37,74)	15	(45,45)	14	(36,84)	49	(39,52)	0,715
	Female	33	(62,26)	18	(54,55)	24	(63,16)	75	(60,48)	
AGE		44,30±13,37	45,00	66,48±14,69	68,00	41,26±13,81	39,00	49,27±17,29	50,00	**<0,001**
VACCINE	Absent	52	(98,11)	0	(,00)	38	(100)	90	(72,58)	**<0,001**
	Present	1	(1,89)	33	(100)	0	(,00)	34	(27,42)	
COVID	Absent	0	(,00)	33	(100)	38	(100)	71	(57,26)	**<0,001**
	Present	53	(100)	0	(,00)	0	(,00)	53	(42,74)	
WOOD's POSITIVITY	Absent	34	(64,15)	33	(100)	38	(100)	105	(84,68)	**<0,001**
	Nail	17	(32,08)	0	(,00)	0	(,00)	17	(13,71)	
	Hair&Nail	2	(3,77)	0	(,00)	0	(,00)	2	(1,61)	
WOOD's POSITIVITY	Absent	34	(64,15)	33	(100,00)	38	(100,00)	105	(84,68)	**<0,001**
	Present	19	(35,85)	0	(,00)	0	(,00)	19	(15,32)	

Chi-square test

Table 4: The demographic data of the groups and the Wood's lamb positivity among groups were demostrated.

COVID -19 GROUP (Group I)		**WOOD's POSITIVITY**						**P value**
		Absent		**Nail**		**Hair&nail**		
		n	%	n	%	n	%	
SEX	Male	14	(70,00)	6	(30,00)	0	(,00)	0,490
	Female	20	(60,61)	11	(33,33)	2	(6,06)	
VACCINE	Absent	33	(63,46)	17	(32,69)	2	(3,85)	0,752
	Present	1	(100,00)	0	(,00)	0	(,00)	
COVID-19	Absent	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)	***
	Present	34	(64,15)	17	(32,08)	2	(3,77)	
SYMPTOM	Absent	15	(78,95)	4	(21,05)	0	(,00)	0,197
	Present	19	(55,88)	13	(38,24)	2	(5,88)	
COUGH	Absent	30	(63,83)	15	(31,91)	2	(4,26)	0,876
	Present	4	(66,67)	2	(33,33)	0	(,00)	
MIYALGIA/ATRALGIA	Absent	26	(66,67)	11	(28,21)	2	(5,13)	0,460
	Present	8	(57,14)	6	(42,86)	0	(,00)	
ANOSMIA-AGEUSIA	Absent	28	(66,67)	14	(33,33)	0	(,00)	**0,019**
	Present	6	(54,55)	3	(27,27)	2	(18,18)	
FEVER	Absent	30	(68,18)	12	(27,27)	2	(4,55)	0,231
	Present	4	(44,44)	5	(55,56)	0	(,00)	
WEAKNESS/TIREDNESS	Absent	26	(65,00)	12	(30,00)	2	(5,00)	0,642

	Present	8	(61,54)	5	(38,46)	0	(,00)	
VERTIGO/DIZZINESS	Absent	34	(66,67)	15	(29,41)	2	(3,92)	0,111
	Present	0	(,00)	2	(100,00)	0	(,00)	
URSI SYMPTOMS	Absent	33	(66,00)	15	(30,00)	2	(4,00)	0,411
	Present	1	(33,33)	2	(66,67)	0	(,00)	
HEADACHE	Absent	31	(64,58)	16	(33,33)	1	(2,08)	0,128
	Present	3	(60,00)	1	(20,00)	1	(20,00)	
BREATHING DISORDER	Absent	28	(62,22)	15	(33,33)	2	(4,44)	0,713
	Present	6	(75,00)	2	(25,00)	0	(,00)	
FAVIPRAVIR USE	Favipravir not used	3	(100,00)	0	(,00)	0	(,00)	0,251
	Favipravir full dose user	25	(58,14)	16	(37,21)	2	(4,65)	
	Favipravir+hydroxychloroquine	0	(,00)	1	(100,00)	0	(,00)	
	Favipravir incomplete use	6	(100,00)	0	(,00)	0	(,00)	

Chi-square test, URSI: upper respiratpry system infections

Table 2: Wood's lamp positivity and it's relation with the symptoms and the use of favipravir in Group I was shown.

		Favipravir use				P value
		Favipravir not used		Favipravir used		
		n	%	n	%	
Wood's positivity	absent	74	(100,00)	31	(62,00)	**<0,001**
	present	0	(,00)	19	(38,00)	

Chi-Square test

Table 3: The association between Wood's sign positivity and the use of favipravir is demonstrated.

	Area	Std. Error[a]	P value	Asymptomatic 95% Confidence Interval		Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
				Lower Bound	Upper Bound					
Time	0,923	0,036	0,000	0,851	0,994	<58	%100	%82,35	%76	%100

ROC Analyses, Std: standard, PPV: Positive predictive value, NPV:Negative predictive value.

Table 4: On the day 58, after the diagnosis of COVID-19, the posibility of visualizing flourescent sign with Wood's lamb decreases.

DISCUSSION

Wood's lamp has been used for many years in the diagnosis of many dermatological diseases. It produces ultraviolet (UV) light. Fluorescence is the emission of electromagnetic radiation as a result of the excitation of molecules following the absorption of radiation of certain wavelengths[5].

Margo and Deveze found that the skin with normal keratinization is seen flourescent blue under Wood's lamp[6]. They also reported many different flourescent appeareances of various dermatological pathologies with Wood's lamp examination. Kayıran et al..[3] reported yellow-white flourescence in nails and hair of four patients who were treated with favipravir for COVID-19 disease. They observed no such sign in their fifth patient who did not receive Favipravir. Gülseren et al.[7] reported 3 patients with COVID-19, who had yellow-white flouresence in their fingernails. Their 4th case who recovered without systemic therapy, had no flouresence in

his fingernails, Similarly they had one patient who used Favipravir and hydroxychloroquine together during the course of the disease, and he had flourescence in his nails. The patients applied 1 month, 2 months and 3 months after the diagnosis of COVID-19, respectively. Accordingly, while the fluorescent findings were in the proximal nail in the patient who was diagnosed 1 month ago, this finding was observed in the middle part of the nail in the patients who were seen in the 2nd and 3rd months after the diagnosis. In our study, the location of the fluorescence in the nails differs too. This is attributed to the growth of the nails. In this current study, the fluorescence was not observed in the hair of all patients with a positive Wood's sign on their nails. Also the fluorescence findings differed even in finger and toenails. The rates of growth in fingernails, toenails and hair are 0.1mm/day, 0.03-0.04 mm/day and 1 cm/day respectively[8-10]. We think that this is due to the differences in hair and nail growth rates. However further studies are required.

Besides many cutaneous manifestations of COVID-19 disease, there are case reports of nail findings[11,12]. In this condition, which Neri et al.[11] defined as the 'red half-moon nail sign', there are convex red-colored changes in the nail at the distal edge of the lunula. The patients do not have any additional nail complaints. This is thought to be due to microvascular damage secondary to vascular inflammation[13]. In our patients, there was neither any dermatological pathology nor red half-moon nail sign at the time they applied to the clinic.

Hydroxychloroquine is a pharmacological agent that has been on the market for many years, used in many rheumatological diseases besides malaria. For this reason, its antiviral effectiveness has been questioned during the pandemic process, and its use in both prophylaxis and treatment has come to the fore for a while. It has dermatological side effects such as erythroderma, itching, hair loss, increased sensitivity to the sun, but to our knowledge there was no data regarding fluorescent changes in hair and nails. Also, remdesivir, dexamethasone, convalescent plasma, and tocilizumab have not been associated with nail and hair fluorescence-like changes in the literature so far [14]. One of our patients used hydroxychloroquine and dexamethasone in addition to favipravir. Her positive Wood's lamp signs seem more likely to be related to Favipravir.

Favipravir is a RNA dependent RNA polymerase inhibitor, which has been reported effective in inhibition of various RNA viruses[15]. Prospective randomized trials for favipravir have been conducted since the early stages of COVID-19 pandemic. In March 2020, it was reported to be effective against COVID-19. Although there are still debates about the effectiveness of its use, it became one of the most frequently used drugs worldwide for the treatment of COVID-19 disease[16,17]. Hyperuricaemia, QTc prolongation and teratogenity are associated with the use of this agent, and short term use is advocated. Doran et al.[18] reported ocular surface flourescence in their patient following Favipravir treatment for COVID-19. The patient had visual impairment which started with the initiation of favipravir therapy and resolved after cessation of it. Ocular surface flourescence diminished two weeks after the favipravir therapy however nail flourescence in their patient persisted. They examined the drug in its whole, splitted and dissolved forms under UV, and observed flourescence in the second and third forms. They did not evaluate their patient under Wood's lamp, but with a similar UV light source. The UV light soıurce used in this report had 365-395 nm wavelength, while Wood's lamp has a wavelength between 320-400 nm [19]. Therefore, we also examined the favipravir tablet under Wood's lamp and, similar to that of Doran et al., we detected fluorescence in the fragmented and dissolved forms, while fluorescence was not observed in the whole tablet.

When we started this study, only the Sinovac vaccine was administered in our country. In order not to create bias in the study, patients vaccinated with Biontech (BNT162b2, Pfizer, Inc., and BioNTech, Germany)- an mRNA based COVID-19 vaccine- who entered the country later, were not included in the study. But we hope that further studies will be carried out with the Biontech vaccine, which is currently the most widely applied.

There are several limitations of our study. As the patients enter quarantine as soon as they are diagnosed with COVID-19, the first application to our clinic is 15 days after the diagnosis. Therefore, it was not possible to evaluate with Wood's lamp from the time they started using favipravir. Thus we do not yet know how long after treatment fluorescence is seen. Evaluation with Wood's lamp was made once in our patients. Studies in which patients are examined more frequently are needed.

CONCLUSION

The findings show that favipravir accumulates in various tissues. It is not clear which substances in it cause this fluorescent finding. Further pharmacologic studies are required. In our study, none of the patients had

complaints of hair, nails, teeth or oral mucosa. However, the possible long-term side effects of this drug should be followed up with prospective studies with large patient series.

REFERENCES

1-Cone EJ, Welch MJ. Introduction and overview: National Institute on Drug Abuse special publication on hair analysis for drug of abuse. In: Cone EJ, Welch MJ, Grigson Babeki MB, editors. Hair testing for drugs of abuse: international research on standards and technology [NIH Publication No. 95-3727]. Bethesda (MD): National Institute on Drug Abuse, 1995: 1–6.

2-Gupta L.K., Singhi M.K. Wood's lamp. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; **70**: 131– 135.

3-Aslan Kayıran M, Cebeci F, Erdemir VA, Aksoy H, Akdeniz N, Gürel MS. Fluorescence of nails and hair on Wood's lamp examination in Covid pandemic; undefined effect of Favipiravir in humans. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14740.

4- Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Jun;53(3):436-443.

5-Vetter J.P. *Biomedical Photography*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992.

6-Margot J., Deveze P. Aspect de qurlques dermatoes en lumiere ultra-paraviolet. *Bull Soc Sci Med et Biol de Montpellier* 1925; **6**: 375– 378.

7-Gülseren D, Yalıcı-Armagan B. Yellow-white fluorescence on the nails: A novel finding of Favipiravir used for the treatment of COVID-19. J Cosmet Dermatol. 2021 Aug;20(8):2392-2393.

8-Palmeri A, Pichini S, Pacifici R, Zuccaro P, Lopez A. Drugs in nails: physiology, pharmacokinetics and forensic toxicology. Clin Pharmacokinet. 2000 Feb;38(2):95-110.

9-Le Gros Clark WE, Dudley Buxton LH. Studies in nail growth. Br J Dermatol 1938; 50: 221–35.

10-Bean WB. Anote on fingernail growth. J Invest Dermatol 1953; 20: 27–31.

11-Neri I, Guglielmo A, Virdi A, Gaspari V, Starace M, Piraccini BM. The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov;34(11):e663-e665.

12-Méndez-Flores S, Zaladonis A, Valdes-Rodriguez R. COVID-19 and nail manifestation: be on the lookout for the red half-moon nail sign. Int J Dermatol. 2020 Nov;59(11):1414.

13-Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. Transl Res 2020; 220: 1–13.

14-Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;83(1):e57-e60.

15-Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. Infez Med. 2020 Ahead of print Jun 1;28(2):198-211.

16-Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, Muroi N, Tomii K, Hashida T. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. Clin Transl Sci. 2020 Sep;13(5):880-885.

17-Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, Agrawal M, Alexander A. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol. 2020 Sep 15;883:173375.

18-Doran MA, Aytogan H, Ayıntap E. Fluorescence of ocular surface in a Covid -19 patient after Favipiravir treatment: a case report. Virol J. 2021 Jul 13;18(1):146

19-Sharma S, Sharma A. Robert Williams Wood: pioneer of invisible light. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2016 Mar;32(2):60-5.

Presentation ID / Sunum No= 96

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6240-4989

Is Post-Void Residual Urine Measurement Necessary Before Treatment in Female Patients With Urinary Incontinence'

Dr. Adem Emrah Coğuplugil[1], Prof.Dr. Mete Kilciler[2]

[1] *Gulhane Training and Research Hospital, Department of Urology, Ankara, Turkey*
[2] *Medicalpark Hospital, Department of Urology, Bursa, Turkey*

Abstract

Aim: To determine the role of post-void residual (PVR) urine measurement in determining the treatment in women with urinary incontinence (UI). Materials and methods: Voluntary female patients with UI and >18 age were enrolled into the study. Exclusion criteria included neurological disease, urethral stenosis, advanced pelvic organ prolapse, pelvic/anti-incontinence surgery and/or pelvic radiotherapy. Patients were classified into UI subgroups and treated according to European Association of Urology guidelines (group I, overactive bladder [OAB]+urge dominant mixed UI and medical and/or conservative treatment; group II, stres dominant mixed UI+stres UI and conservative and/or surgical treatment). Before treatment UI subgroups were randomised as; measured pretreatment PVR (prePVR) and non-measured prePVR. After 3 months, treatment success was assessed and PVR measurement was performed for all patients. Normal distribution of variables were analysed with the Kolmogorov–Smirnov test. Factors that may be associated with PVR were analysed with Backward LR logistic regression. P <0.05 was accepted as statistically significant. Results: Mean age was 52.24 (range: 19-82) in the UI population (119 patients). Group I consisted of 81 patients (44 OAB+37 urge dominant mixed UI) and group II consisted of 38 patients (21 stress UI+17 stress dominant UI). No statistically significant difference was found in treatment success rate (p=0.764) between patients with UI, of whom measured prePVR <50 ml (47 patients) and of whom without prePVR measurement (67 patients). Conclusions: PVR measurement may not be performed before non-invasive UI treatment in female patients without prior history of neurological disease, urethral stenosis, advanced prolapse, pelvic and/or anti-incontinence surgery and/or pelvic radiotherapy.

Keywords: Lower Urinary Tract Dysfunction, Post-Void Residual Urine, Urinary Incontinence

İdrar Kaçırma Şikayeti Olan Kadın Hastalarda Tedavi Öncesi İşeme Sonrası Rezidü İdrar Ölçümü Gerekli Midir?

Özet

Amaç: İdrar kaçırma (İK) olan kadınlarda tedaviyi belirlemede işeme sonrası rezidü idrar (PVR) ölçümünün rolünü belirlemek. Gereç ve yöntem: 18 yaşından büyük ve AÜSD'si olan kadın hastalardan gönüllü olanlar çalışmaya kaydedildi. Nörolojik rahatsızlık, üretral stenoz, ileri derecede pelvik organ prolapsı (POP), pelvik cerrahi ve idrar kaçırma cerrahisi ve/veya pelvik radyoterapi uygulanması dışlama kriterleriydi. Hastalar rutin değerlendirmeden sonra PVR ölçülen ve ölçülmeyenler şeklinde randomize edildi. AÜSD tiplerine göre sınıflandırılan hastalara, Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology, EAU) kılavuzlarına uygun bir şekilde tedavi yapıldı. 3 ay sonra kontrol vizitine çağırılan hastaların tedavi başarısı subjektif ve objektif (IIQ-7 ve UDI-6'nın ikisinde birden azalma olması) olarak değerlendirildi ve tüm hastaların tedavi sonrası PVR değerleri ölçüldü. EAU kılavuzuna göre düzenlenen tedavi gruplarında (grup I, aşırı aktif mesane [AAM] + sıkışma baskın karışık idrar vi kaçırma [KtİK] ve medikal ve/veya konservatif tedavi; grup II, stres baskın KtİK + stres tip idrar kaçırma [STİK] ve konservatif ve/veya cerrahi tedavi) ve genel hasta popülasyonunda tedavi öncesi PVR ölçülen ve ölçülmeyen hastalar; PVR değerleri, tedavi başarısı ve yaş açısından karşılaştırıldı. Bulgular: 119 kadın hastalık AÜSD popülasyonunda (44 AAM, 54 KtİK ve 21 STİK) ortalama yaş 52.24 (aralık: 19-82) idi. Tüm AÜSD tipleri dahil edildiğinde hastaların sadece % 10'unda, AAM ve sıkışma baskın KtİK'de hastaların sadece% 6'sında ve sadece pür STİK ve stres baskın KtİK'de hastaların % 17'sinde PVR >50 ml olarak saptandı. AÜSD'li kadın hastalardan, tedavi öncesi PVR <50 ml olan hastalarla (47 hasta) tedavi öncesi PVR ölçülmeyenler (67 hasta) arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.764). AÜSD'si olan kadın hastalardan, tedavi sonrası PVR değeri <50 ml olan hastalarla ≥ 50 olanlar arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.094). Tedavi öncesi PVR ölçülen hastalara bakıldığında, PVR değerlerinin yaş ile ilişkisi olmadığı saptandı (p=0.650). AÜSD'si olan tüm kadın hastalar ele alındığında ise, yaş faktörünün tedavi başarısı üzerinde istatistiksel olarak etkili olmadığı saptandı (p=0.386). Sonuçlar: Nörolojik rahatsızlığı, üretral stenozu ve ileri derecede POP'u olmayan, pelvik cerrahi ve idrar kaçırma cerrahisi geçirmemiş ve/veya pelvik radyoterapi uygulanmamış AÜSD'si olan kadın hastalarda invaziv olmayan bir tedaviye başlanmadan önce PVR ölçülmeyebilir.

Anahtar Kelimeler: Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu, İdrar Kaçırma, İşeme Sonrası Rezidü İdrar

Introduction

One of the most important lower urinary tract dysfunction (LUTD) seen in women is urinary incontinence (UI) (Abrams et al., 2002). UI is a worldwide health problem affecting millions of women. According to 4th International Consultation on Incontinence (ICI), initial evaluation of all patients presenting with the complaint of lower urinary tract symptoms (LUTS) should include post-void residual (PVR) urine measurement (Staskin et al., 2009). Portable ultrasound is easy to use, rapid and highly spesific in determining high PVR values (Goode, Locher, Bryant, Roth, Burgio, 2000). Recently, PVR measurement with portable ultrasound device is preferred in most clinics due to high morbidity rate related to urinary catheterization. In the recent literature, an evidence based specific maximum or minimum PVR that is considered normal or abnormal is not shown. The Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) guidelines state that (1996), in general, a PVR less than 50 ml is considered normal and >100-200 ml is considered inadequate emptying. PVR should be measured before the treatment in patients who are candidate for anticholinergic and/or surgical therapy to predict the risk for development of possible voiding dysfunction. It is clear that further studies are required in patient subgroups to determine the association between high PVR and treatment outcomes and the need for PVR measurement. In this study, our aim is to identify the role of PVR measurement in determining the treatment in female patients with stress UI (SUI), mixed UI (MUI), and overactive bladder (OAB).

Materials and methods

Between June 2008-January 2011, female patients presenting with LUTS to our urology department were enrolled into this prospective study. All patients were evaluated by history, physical examination, symptom score and quality of life at baseline and 3 months after the appropriate therapy. Voiding diary, urinalysis and serum urea and creatinine measurement were performed only at baseline evaluation and repeated if necessary. Urine culture and antibiogram performed only if necessary. Patients who had urinary tract infections (UTI) were treated appropriately and enrolled into the study if UI did not improved. History included age, type and severity of LUTS, obstetric and gynaecologic history, comorbidites, medications, previous surgical interventions (vaginal/abdominal hysterectomy, UI surgery and other pelvic surgeries). Validated questionnaires (Incontinence Impact Questionnaire [IIQ-7] and Urogenital Distress Inventory [UDI-6]) were used to assess symptom score and quality of life at baseline evaluation and after the therapy. Tretment success in the study population was accepted as patient satisfaction (subjective) and decrease in the total score of both questionnaires. Physical examination included basic neurological examination, abdominal and vaginal examination and supine stress test.

Patients were completed urinary diary (Abrams-Klevmark classification) for 3 days consecutively, including fluid intake and time, voiding time and volume, UI time and related activity (Abrams, Klevmark, 1996). Voluntary female patients >18 age with LUTS were included into the study. Patients with severe prolapse (>grade 2 according to Pelvic Organ Prolapse-Quantification [POP-Q] classification), urethral stenosis, uncontrolled diabetes mellitus, neurological disease, previous anti-incontinence and/or pelvic surgery and previous pelvic radiotherapy were excluded due to increased risk for high PVR (Tseng et al., 2008). Patients who met the inclusion and exclusion criteria were divided into three diagnostic subgroups after the baseline evaluation; OAB, MUI and SUI. In the subgroups uroflowmetry was performed to all patients but PVR measurement was performed randomly. Appropriate treatment was decided according to European Association of Urology (EAU) UI guideline (Thüroff et al., 2011). In this guideline it is recommended to treat the dominant symptom of MUI. As a result of this, patients with OAB and urge dominant MUI were underwent conservative therapy and/or anticholinergic agents (group I), and patients with SUI and stress dominant MUI were underwent conservative therapy and/or outside-in transobturator tape implantation (TOT) (group II). Anticholinergic agents were randomly prescribed among the available drugs present in the market (tolterodine, darifenacin, solifenacin). TOT was performed by using a commercial kit (SafyreTM, Promedon Inc, Cordoba, Argentina). Finally, the role of PVR measurement in determining the treatment was analysed in two main treatment groups (group I and II).

Uroflowmetry was always performed in the afternoon by using a uroflowmetry device (UFS-1005, MMS Inc., USA) located in the test room in urology clinic with respect to patient privacy, and repeated 3 times (Abrams, 2004). PVR was measured by the same experienced technician after spontan voiding or uroflowmetry test, by using portable ultrasound device (BladderScan TM BVM 6500, WA, USA). 3 PVR values were added and divided into 3 and the average PVR value was calculated. PVR <50 ml was accepted as normal, 50-100 ml as suspicious and >100 ml as high. But we accepted ≥50 ml PVR as high because there is no recommendation with regard to clinical importance of the PVR values between 50-200 ml. All patients were underwent PVR measurement 3 months after the treatment.

This prospective study was approved by the Gulhane Military Medical Academy Ethical Committee. ICS terminology was used. All patients were signed written consent form. All data were analysed by SPSS15.0 programme.

Descriptive analyses were provided as frequency, percentil, mean, standard deviation, minimum and maximum. Normal distribution of variables was analysed with the Kolmogorov–Smirnov test. Student t test and Wilcoxon test was used. Factors that may be associated with PVR were analysed with Backward LR logistic regression. $P < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

240 patients met the inclusion and exclusion criteria. 104 patients lost to followup and 17 patients have incomplete data. The data obtained from 119 eligible patients were analysed, who completed the study. In the study population mean age was 52.24 (range: 19-82). UI subgroups consisted of; 44 OAB, 54 MUI and 21 SUI patients. In the subgroups, pretreatment PVR was measured in 52 patients (prePVR+ patients) and not

measured in 67 patients (prePVR- patients). prePVR values were normal in 47/52 patients (%90.4), suspicious in 4/52 patients (%7.7) and >100 ml in 1/52 patient (%1.9).

Classification of PVR values according to UI subgroups

From 44 OAB patients, 18 patients were in the prePVR+ group (mean age: 49.05), while 26 patients were in the prePVR- group (mean age:56.23). prePVR values were normal in 16/18 (%88.9) patients and suspicious in 2/18 (%11.1) patients. From 54 MUI patients, 27 patients were in the prePVR+ group (mean age: 50.40), while 27 patients were in the prePVR- group (mean age: 56.22). prePVR values were normal in 25/27 patients (%92.6), suspicious in 1/27 patient (%3.7) and >100 ml in 1/27 patient (%3.7). From 21 SUI patients, 7 patients were in the prePVR+ group (mean age: 46.00), while 14 patients were in the prePVR- group (mean age: 47.92). prePVR values were normal in 6/7 patients (%85.7) and suspicious in 1/7 patient (%14.3).

The role of PVR measurement in determining the treatment according to main treatment groups

Data obtained from prePVR+ and prePVR- patients in group I (conservative treatment and/or anticholinergic drugs for OAB + urge dominant MUI patients) and group II (conservative treatment and/or TOT-O for SUI + stress dominant MUI patients) are summarized in table 1.

Table 1. Pretreatment data in group I and II

		n	Mean age	p	PVR values, n(%)		
					<50 ml	50-100 ml	>100 ml
Group I, (81)	prePVR+	34	52.35	1.0	32 (94.11)	2 (5.89)	0
	prePVR-	47	56.14		-	-	-
Group II, (38)	prePVR+	18	43.66	0.963	15 (83.33)	2 (11.11)	1 (5.56)
	prePVR-	20	50.60		-	-	-

In group I, there is no statistically significant difference is shown in pre- and post-treatment PVR (postPVR) values of prePVR+ patients (p=1.0). In group II, postPVR values of 18 prePVR+ patients are significantly decreased (p=0.02, table 2).

PostPVR values of all 52 prePVR+ patients is significantly decreased when compared with prePVR values (p=0.02, table 2).

Table 2. PostPVR values in prePVR+ patients

	Group I prePVR+ patients (34)			Group II, prePVR+ patients (18)			prePVR+ patients with LUTS(52)		
	prePVR, n (%)	postPVR, n (%)	p	prePVR, n (%)	postPVR, n (%)	p	prePVR, n (%)	postPVR, n (%)	p
<50 ml	32(94.11)	32(94.11)	1.0	15(83.33)	18 100)	0.02	47(90.4)	50(96.2)	0.02
50-100 ml	2 (5.89)	2 (5.89)		2(11.11)	0		4 (7.7)	2 (3.8)	
>100ml	0	0		1 (5.56)	0		1 (1.9)	0	

PostPVR values of all patients in group I and II are shown in table 3. There is no statistically significant difference is shown in group I and II (p=1.0 and p=1.0, respectively).

Table 3. PostPVR values in group I and II

	Group I postPVR values			Group II postPVR values		
	prePVR+ patients, n (%)	prePVR- patients, n (%)	p	prePVR+ patients, n (%)	prePVR- patients, n (%)	p
<50 ml	32 (94.11)	43 (91.49)	1.0	18 (100)	19 (95.0)	1.0
50-100 ml	2 (5.89)	3 (6.38)		0	1 (5.0)	
>100 ml	0	1 (2.13)		0	0	

In group I, treatment success achieved in 28 of 32 prePVR+ patients (%87.5) with normal PVR values and in 43 of 47 prePVR- patients (%91.5), while treatment was failed in 4 of 32 prePVR+ patients (%12.5) with normal PVR values and in 4 of 47 prePVR- patients (%8.5) after 3 months follow-up. There is no statistically significant difference between prePVR+ patients with normal PVR values and prePVR- patients in terms of treatment success (p=0.564). Table 4 summarizes treatment success in group I.

In group II, treatment success achieved in 14 of 15 prePVR+ patients (%93.3) with normal PVR values and in 18 of 20 prePVR- patients (%90.0), while treatment was failed in 1 of 15 prePVR+ patients (%6.7) with normal PVR values and in 2 of 20 prePVR- patients (%10.0) after 3 months follow-up. There is no statistically significant difference between prePVR+ patients with normal PVR values and prePVR- patients in terms of treatment success (p=0.727). Table 4 summarizes treatment success in group II.

Table 4. Treatment success in group I and II

Treatment	Group I		*P* value	Group II		*P* value
	prePVR <50 ml, n(%)	prePVR-, n(%)		prePVR <50 ml, n(%)	prePVR-, n(%)	
Success	28 (87.5)	43 (91.5)	0.564	14 (93.3)	18 (90.0)	0.727
Failure	4 (12.5)	4 (8.5)		1 (6.7)	2 (10.0)	

From 52 prePVR+ patients with LUTD, treatment success achieved in 42 of 47 prePVR+ patients (%89.4) with normal PVR, while treatment was failed in 5 of 47 prePVR+ patients (%10.6) with normal PVR after 3 months follow-up. On the other hand, treatment success achieved in 61 of 67 prePVR- patients (%91.0), while treatment was failed in 6 of 67 prePVR- patients (%9.0) after 3 months follow-up. There is no statistically significant difference between prePVR+ patients with normal PVR values and prePVR- patients in terms of treatment success (p=0.764) (table 4.5.).

Of 75 patients with normal postPVR values in group I, treatment is successful in 69 (%92) and is failed in 6 (%8) patients. On the other hand, treatment is successful in 4 of 6 patients (%66.7) and is failed in 2 of 6 (%33.3) patients, with ≥50 ml postPVR values. In group I, no statistically significant difference is shown between patients with normal postPVR values and ≥50 ml postPVR values in terms of treatment success (p=0.105). This is caused by low patient number with ≥50 ml postPVR values.

In group II, treatment success is not analysed between patients with normal and ≥50 ml postPVR values due to low patient number (37 versus 1 patient, respectively). Among 112 LUTD patients with normal postPVR values, treatment is successful in 102 patients (%91.1) and is failed in 10 patients (%8.9). Among 7 LUTD patients with ≥50 ml postPVR values, treatment is successful in 5 patients (%71.4) and is failed in 2 patients (%28.6). There is no statistically significant difference between LUTD patients with normal and ≥50 ml postPVR values in terms of treatment success (p=0.094).

In prePVR+ patients, no association is found between age and PVR values (p=0.650). Age is not related to treatment success in group I and also in overall LUTD population (p=0.06 and p=0.386, respectively).

Discussion

In this prospective study, we aimed to determine the role PVR measurement in determining the treatment in female UI patients. We determine that there was no association between PVR measurement before the treatment and treatment success. Additionally, we determine that the conservative and/or anticholinergic treatment was not increased but even decreased the PVR values after the treatment in all UI types.

The most important LUTD seen in women is UI, which is classified as a storage symptom. According to the 4th ICI, PVR measurement should be performed in the initial assessment of all patients presenting with LUTS (Staskin et al., 2009). For this purpose, bladder catheterisation or portable ultrasound may be used. Goode et al. (2000) showed that portable ultrasound is easy to use, fast and highly spesific method for measurement of high PVR values.

It is widely accepted that <50 ml PVR is normal and >100 ml PVR is high. Numerous studies evaluated normal PVR values. In one of these studies, 96 female patients without history of UI, symptomatic POP, previous urinary retention or neurological disorder were evaluated (Gehrich, Stany, Fischer, Buller, Zahn, 2007). The authors found that median PVR was 19 ml (range 0-145 ml, mean 24±29 ml). Only 5% of patients had high PVR (>100 ml) and they associated high PVR with age >65 years. We classified the PVR values as normal if <50 ml, as suspicious if between 50-100 ml and as high if >100 ml. But for the statistical analysis, we accepted ≥50 ml PVR as high because there is no recommendation with regard to clinical importance of the PVR values between 50-200 ml (Gehrich et al., 2007). History of incontinence surgery, hysterectomy, neurological disorder and grade 3-4 POP is associated with high PVR values (Tseng et al., 2008). We excluded patients with grade 3-4 POP, history of neurological disorder and previous pelvic and/or UI surgery.

Tseng et al. evaluated 107 female patients with urodynamic SUI and used >100 ml level as high PVR (Tseng et al., 2008). They found high PVR in 15.9% of patients and reported 64.7% sensibility and 94.3% specifity of portable ultrasound in detecting high PVR. In our study, we found PVR values ≥ 50 ml in 17% of patients and >100 ml in 6% of patients with SUI and stress dominant SUI. Haylen et al. found PVR values of <30 ml in 81% of female patients with the complaint of LUTD and concluded that PVR values higher than 30 ml were significantly associated with high grade POP, increased age and lead to recurrent UTI (Haylen, Law, Frazer, Schulz, 1999). Similarly, we found PVR values ≥ 50 ml in 10% of patients with LUTD. In an other study, Fitzgerald et al. retrospectively evaluated 1399 female patients with OAB and found high PVR of >100 ml in 10% of patients. Vaginal prolapse, symptoms of voiding difficulty and abscence of SUI are identified as independent risk factors for high PVR (Fitzgerald, Jaffar, Brubaker, 2001). Milleman et al. evaluated 201 female patients with the symptoms of frequency, urgency and/or urge urinary incontinence in a retrospective study and reported that PVR values were more than 100 ml in 19% of patients. Independent predictors for increased PVR are: age >55 years, a history of multiple sclerosis, previous incontinence surgery and ≥grade 2 POP (Milleman, Langenstroer, Guralnick, 2004). Lukacz et al. found increased PVR in 11% of patients with pelvic floor disorders (Lukacz, DuHamel, Menefee, Luber, 2007). In OAB plus urge dominant MUI patients, we found PVR of ≥ 50 ml in 6% of patients and none of the patients have PVR of > 100 ml. In the light of such studies mentioned above, risk factors for increased PVR (previous SUI surgery, > grade 2 POP and a history of neurological disorders) are exclusion criteria in our study. Therefore, increased PVR rate in our study is seem to be different, which may be a result of strict inclusion and exclusion criteria. Additionally, we determined that there is no association between PVR levels and age in prePVR+ patients.

In the recent literature, data regarded to the affect of significant PVR levels on treatment outcomes in UI patients is restricted. Nager et al. analysed the predictive value of urodynamic parameters on continence outcomes after SUI surgery. They excluded patients with PVR of >150 ml and found that urodynamic parameters do not predict outcomes (Nager et al., 2008). This means that PVR volumes <150 ml do not have a negative affect on SUI surgery outcomes. Thus SUI surgery can be performed in these patients without any risk of retention. We compared pretreatment and posttreatment PVR volumes with treatment outcomes in female patients with the complaints of LUTD and demonstrated that pretreatment PVR measurement do not affect treatment outcomes in female patients with UI (OAB, SUI, MUI).

Low patient number in the subgroups and low patient number with high PVR volumes are the limitations of the study. This limitations may be resulted from 104 patients, who were lost to follow-up.

Treatment outcome in the UI subgroups is regardless of whether PVR measurement before the treatment is performed or not. PVR measurement may not be performed before the non-invasive treatment in female patients without prior history of neurological disease, urethral stenosis, advanced POP, pelvic and/or anti-incontinence surgery and/or pelvic radiotherapy. However; prospective, randomised studies are needed, which included high patient numbers with high PVR volumes, to determine the need for PVR measurement, the role of PVR measurement in determining the treatment, and the association between treatment outcomes and high PVR in patients with UI.

References

1- Abrams,, P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. (2002). Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 21(2), 167-78. doi: 10.1002/nau.10052.

2- Staskin D, Kelleher C, Avery DK, Bosch R, Cotterill N, Coyne K, et al. (2009). Initial assessment of urinary and faecal incontinence in adult male and female patients. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (Editors) Incontinence (4th ed.) Plymouth, Health Publications Ltd, pp: 331-412.

3- Goode PS, Locher JL, Bryant RL, Roth DL, Burgio KL. (2000). Measurement of postvoid residual urine with portable transabdominal bladder ultrasound scanner and urethral catheterization. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 11(5),296-300. doi:10.1007/s001920070020.

4- AHCPR, Clinical practice guideline: urinary incontinence in adults (1996). AHPCR Pub. No. 96-0682. Rockville, MD: Dept of Health and Human Services (US), Agency for Health Care Policy and Research

5- Abrams P, Klevmark B. (1996). Frequency volume charts: an indispensable part of lower urinary tract assessment. Scand J Urol Nephrol Suppl, 179,47-53.

6- Tseng LH, Liang CC, Chang YL, Lee SJ, Lloyd LK, Chen CK. (2008). Postvoid residual urine in women with stress incontinence. Neurourol Urodyn, 27(1),48-51. doi: 10.1002/nau.20463.

7- Thüroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. (2011). EAU guidelines on urinary incontinence. Eur Urol, 59(3),387-400. doi: 10.1016/j.eururo.2010.11.021.

8- Abrams, P. (2004). Urodynamic Techniques. In: Abrams P (editor) Urodynamics (3rd ed.) Springer-Verlag London Ltd., pp:17-116.

9- Gehrich A, Stany MP, Fischer JR, Buller J, Zahn CM. (2007). Establishing a mean postvoid residual volume in asymptomatic perimenopausal and postmenopausal women. Obstet Gynecol, 110(4),827-832. doi: 10.1097/01.AOG.0000284445.68789.ee.

10- Haylen BT, Law MG, Frazer M, Schulz S. (1999). Urine flow rates and residual urine volumes in urogynecology patients. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 10(6),378-383. doi: 10.1007/s001920050064.

11- Fitzgerald MP, Jaffar J, Brubaker L. (2001). Risk factors for an elevated postvoid residual urine volume in women with symptoms of urinary urgency, frequency and urge incontience. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 12(4),237-240. doi: 10.1007/s001920170045.

12. Milleman M, Langenstroer P, Guralnick ML. (2004). Post-void residual urine volume in women with overactive bladder symptoms. J Urol, 172,1911-1914. doi: 10.1097/01.ju.0000140502.34334.75.

13. Lukacz ES, DuHamel E, Menefee SA, Luber KM. (2007). Elevated postvoid residual in women with pelvic floor disorders: prevalence and associated risk factors. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 18(4),397-400. doi: 10.1007/s00192-006-0164-0.

14. Nager CW, FitzGerald M, Kraus SR, Chai TC, Zyczynski H, Sirls L, et al. (2008). Urinary Incontinence Treatment Network. Urodynamic measures do not predict stress continence outcomes after surgery for stress urinary incontinence in selected women. J Urol, 179(4),1470-1474. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.077.

Presentation ID / Sunum No= 151

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3601-0393

Salivary Oxidative Stress in Patients With Papillary Thyroid Cancer: Early Effects of Radioiodine Therapy

Asst. Prof. Dr. Taha Emre Köse[1], Prof.Dr. İlknur Özcan[2], Asst. Prof. Dr. Şule Batu[3], Asst. Prof. Dr. Emine Göknur Işık[4], Prof.Dr. Ayşe Mudun[5]

[1]Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Radiology Department
[2]Istanbul University, Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Radiology Department
[3]Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Biochemistry
[4]Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Nucleer Medicine
[5]Istanbul University Cerrahpasa, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry

Abstract

Objectives: The aim of the study was to provide a better understanding for acute oxidative damage in the salivary glands after I-131 treatment at an early stage. Materials and Methods: Twenty patients who underwent partial/total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma and were indicated for I-131 administration were included in the study. Saliva samples were collected from all patients at baseline, and 2 and 7 day following I-131 administration. The levels of tumor necrosis factor alfa (TNF-α), 8-OHdG and insulin like growth factor 1(IGF-1), nitric oxide, malondialdehyde (MDA), sialic acid, AOPP levels and salivary flow rate were measured. Results: Salivary flow rate, malondialdehyde (MDA), sialic acid, tumor necrosis factor alfa (TNF-α), and 8-OHdG values of the patients first, second, and third samples did not show a statistically significant change. The study group's second and third samples' insulin like growth factor 1(IGF-1) levels were significantly higher than the first sample. The mean values for nitrite/nitrate levels of first and third samples for the study group were significantly higher than those of the controls. Conclusion: Salivary flow was found unaffected by the I-131 therapy, IGF-1 levels after the I-131 therapy increased at the saliva samples.

Keywords: Oxidative Stress; Saliva; Thyroid Cancer; Oxidative Damage

Papiller Troid Kanseri Hastalarında Tükürükteki Oksidatif Stres: Radyoiyodin Tedavisinin Erken Etkileri

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı I-131 tedavisinden sonra erken dönemde tükürük bezlerindeki akut oksidatif hasarın daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır. Materyal Metod: Çalışmaya papiller troid kanseri teşhisi nedeniyle parsiyel/total troidektomi yapılan ve I-131 uygulaması kararlaştırılan 20 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan I-131 uygulaması öncesinde, uygulama sonrası 2. ve 7. günlerde tükürük örnekleri alınmıştır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), 8-OHdG, insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), nitrik oksit, malondialdehit (MDA), sialik asit, AOPP ve tükürük akış hızı seviyeleri ölçülmüştür. Bulgular: Tükürük akış hızı, MDA, sialik asit, TNF-α ve 8-OHdG seviyelerinde hastaların başlangıç, 2. gün ve 7. gün örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Çalışma grubunun 2. ve 7. gün örneklerinde IGF-1 seviyeleri başlangıç örneklerinden yüksek bulunmuştur. Çalışma grubunun başlangıç ve 7. gün örneklerinde nitrit/nitrat seviyeleri kontrol grubu örneklerinden istatistiksel olarak yüksek seviyede bulunmuştur. Sonuç: I-131 uygulaması sonrasında tükürük akış hızı değişmemiş, uygulama sonrasında tükürükteki IGF-1 seviyelerinde artma izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif Stres; Tükürük; Tiroid Kanseri; Oksidatif Hasar

Introduction

Thyroid carcinoma is the most common endocrine system cancer, accounting for 95% of endocrine system cancers and 2% of all cancers.[1] The prevalence of thyroid cancer has increased worldwide and by as much as 250% in some regions.[1] Radioactive iodine-131(I-131) ablation therapy is a treatment option used after total/partial thyroidectomy in patients with differentiated thyroid carcinoma.[2] I-131, like any other ionizing radiation, has the capacaity to cause genetic harm to patients.[3]

I-131 has an 8-day half-life, emits β/γ rays, is accumulated in thyroid tissue, and is commonly used in post-thyroidectomy treatment of thyroid cancer because its 10-year survival rate is very high at ~90%.[3]

Twenty-four percent of the applied I-131 is lost through the saliva.[4] The most common adverse effects are acute sialoadenitis and xerostomia in chronic stages.[5] Besides these, loss of taste, facial paralysis, candidiasis, and stomatitis can be seen.[6]

Oxidative stress is loss of balance between reactive oxygen species and antioxidant defence systems. Exposure to radiation and other genotoxic agents can cause oxidative stress.[3] Most oxygen-derived free radicals are unstable, short-lived, and highly reactive. Therefore, they effect lipids, proteins, DNA and cell viability.[7]

The aim of the study was to provide a better understanding of oxidative damage in salivary glands after short-term application of I-131.

Materials and Methods

This study was approved by the Istanbul University, Faculty of Medicine Ethics Committee. Twenty female patients who were referred to the Istanbul University, Nuclear Medicine Department after partial/total thyroidectomy for papillary thyroid cancer and were given I-131 ablation therapy were included in this study. Fifteen systemically-healthy volunteers of the same age group were included as the control group.

The inclusion criteria for the participants were: non-smoking, and no stomatitis, apthous lesions, salivary gland disease, diabetes or collagen tissue diseases. Patients who had previously undergone ablation therapy or external radiotherapy to the head and neck region were excluded from the study. Also, patients who had taken antiinflammatory drugs within the last 2 weeks, multivitamins, antioxidants, TSH, and levothyroxine sodium were excluded from the study.

Clinical Evaluations

The decayed, missing, and filled teeth (DMFT) indices of patients who participated in our study were examined, and the modified gingival bleeding index and approximal plaque index were measured. These measurements were made before the I-131 therapy in the study group.

Unstimulated saliva flow rates were measured before I-131 therapy and on the 2nd and 7th days after treatment. Unstimulated saliva samples were collected from all patients at baseline, and 2 and 7 day following I-131 administration.

For collection of unstimulated saliva, first of all subjects rinsed their mouths with water and expectorated then, whole saliva was collected by direct spitting into polypropylene tubes placed on ice within 5 min. The flow rates were evaluated visually from graded test tubes (as ml/min). Immediately after collection, the

samples were centrifuged at 2600 g for 10 min at 4° C and the supernatant were drawn and stored in small aliquots at 80°C until analyzed.

All subjects rinsed their mouths with water and expectorated then, whole saliva was collected by direct spitting into polypropylene tubes placed on ice within 5 min. The flow rates were evaluated visually from graded test tubes (as ml/min). Immediately after collection, the samples were centrifuged at 4000 rpm for 10 min at 4° C and the supernatant was aliquoted and stored at −80 °C until assayed.

The approximal plaque index and modified gingival sulcus bleeding index were used to assess plaque and hygiene.

Biochemical Evaluations

Salivary TNF-α (Quantikine HS ELISA Human TNF-α R&D Systems), IGF-1 (Quantikine HS ELISA Human IGF-I R&D Systems) levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Salivary 8-OHdG levels were measured using an enzyme immunoassay (EIA) (DNA/RNA Oxidative Damage EIA Kit, Cayman Chemical).

Advanced oxidation protein products (AOPP) levels were measured by a colorimetric technique.[8] AOPP concentrations were quantified by spectrophotometry at 340 nm after incubation of samples with citric acid using chloramine T with potassium iodide for the calibration curve. AOPP concentrations were expressed as μmol/L chloramine-T equivalents.

Malondialdehyde (MDA) is an end product of lipid peroxidation.We assessed oxidation state of lipids by spectrophotometric method based on thiobarbituric acid reaction (TBARS: thiobarbituric acid reactive substance assay) with MDA and the pink chromogen's absorbance was measured at 535 nm.[9]

Sialic acid concentrations were determined by combined modification of the thiobarbituric acid method by Skozo-Mohos and dimethylsulphoxide method by Aminoff, namely Tram method.[10,11,12] All samples were incubated with 0,1 N H_2SO_4 at 80°C for 60 minutes, and total sialic acid concentrations were determined in acid hydrolysate.

Nitric oxide levels in saliva samples were determined by evaluation of its stable degradation products, nitrate and nitrite. Nitrate is detected after its reduction to nitrite by nitrate reductase. The reaction is followed by colorimetric detection of nitrite as an azo dye product of the Griess Reaction (PARAMETER Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite R&D Systems).

The statistical analysis was performed using Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 Statistical Software (Utah, USA). Data were evaluated using descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median), inter quartile range (IQR), as well as multiple groups repeated measurements, Friedman test sub-group comparisons, Dunn's multiple comparison test, binary comparisons of groups, and the Mann-Whitney U test. Pearson correlation test was used to determine relationships between the variables. Statistical significance was set at $p<0.05$, 95% confidence intervals were evaluated.

Results

When the study and control groups were compared in terms of age, caries, and DMFT values, no statistical significant difference was found ($p>0.05$). The study group's plaque index scores were statistically higher than the controls ($p<0.05$) (Table 1).

Unstimulated salivary flow rate (Table 2), MDA, sialic acid, TNF-α, 8-OHdG, AOPP ($p>0.05$) (Table 3) showed no significant change in either group at any time point.

There was no statistical significant difference between the control and study group's (at all time points)first, second and third samples' There was no statistical significant difference between study group's first, second and third samples' unstimulated salivary flow rate averages, MDA, sialic acid, 8-OHdG, AOPP ($p>0,05$) (Table 3).

The study group's nitrite/nitrate levels were higher than those in the controls and this difference was statistically significant ($p= 0.035$) (Table 3).

There was statistically significant difference between study group's first, second, and third sample's IGF-1 levels. ($p= 0.002$). The first sample's IGF-1 levels were significantly lower than those of the second and third samples ($p= 0.001$). No statistically significant difference was found between the second and third samples of the study group ($p= 0.823$) (Table 4).

No statistical significant differences were determined between age and MDA, sialic acid, IGF-1, 8-OHdG or nitrite/nitrate levels in the first, second, and third samples ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between age and TNF-α levels in the second and third samples ($p>0.05$). There was a significant positive correlation between age and TNF-α values ($r= 0.401$ $p= 0.028$). There were no statistically significant difference between DMFT, plaque index, bleeding index, and MDA, sialic acid, TNF-α , IGF-1, 8-OHdG, nitrite/nitrate levels in the first, second, and third samples ($p>0.05$) (Table 5).

There were no statistically significant difference between the RAI-100 and RAI-150 groups' first, second, and third samples' unstimulated salivary flow rates, MDA, sialic acid, TNF-α, IGF-1, 8-OHdG, and nitrite/nitrate levels ($p>0.05$) (Table 6).

Discussion

The incidence of thyroid cancer is reported as 1.4/100 000 for men and 4.9/100 000 for women and is the most common endocrine system cancer. The male/female ratio is reported as 1/3.3 in the literature.[1] With the reported increasing prevalence in recent years[1], thyroid carcinomas, treatment options, and their potential adverse effects must take top priority. In our study, all patients were selected from the female sex for standardization and because of the difficulties in finding male patients with thyroid carcinoma who neither drank alcohol nor smoked.

Thyroid tissue has high affinity for iodine and due to this I-131 used for differentiated thyroid cancer therapy.[5] The reported dose ranges for I-131 are between 30 mCi and 150 mCi for ablation therapy.[4] Our patients' radiation doses were 100 and 150 mCi. I-131 is also taken up by salivary glands, and damage occurs due to exposure to radiation.[4] In our study there was no significant difference between groups of 100 and 150 mCi for any of the parameters investigated.

One of the most common adverse effects of I-131 ablation therapy is xerostomia, which reaches its highest level between 24-48 hours.[13] For this reason, we selected the second day for the second salivary sample. Ish-Shalom et al. reported unchanged unstimulated salivary flow rates for patients receiving I-131 therapy and they attributed this to the submandibulary salivary glands role in unstimulated saliva. The submandibulary salivary gland's secretion is mucoid and therefore it is more resistant to radiation damage.[2] Also, in our study we observed no statistically significant change in unstimulated saliva flow rates for the study group.

TNF-α is a proinflammatory cytokine and studies have investigated the salivary levels of TNF-α in squamous cell carcinoma, lichen planus, and in patients with epithelial dysplasia.[14,15,16] Diez et al. reported that serum TNF-α levels of patients with hypothyroidism were statistically higher than controls. Also, TNF-α levels did not change significantly after treatment for hypothyroidism.[17] In our study, salivary levels of patients with thyroid cancer were higher than in the controls but this was not statistically significant. TNF-α levels were lower than the first sample in the second and third samples but this was also not statistically significant.

IGF-1 is an anabolic hormone that protects neurons against oxidative damage.[18,19] IGF-1 also supresses epithelial cell apoptosis, induces cell proliferation, and protects glandular cell function.[20] Serum levels of IGF-1 were reported elevated in patients with hyperthyroidism and reduced in those with hypothroidism.[21,22,23] In our study, salivary levels of IGF-1 in the study group increased on second day and then reduced on the seventh day. However, there was no statistically significant changes before and after I-131 administration. The reason for the increased IGF-1 levels at the second day could be the production of IGF-1 against the oxidative damage. The salivary levels of IGF-1 in study group's first sample was lower than those of the controls, which could be related with the hypothyroidism of the study group. However, there were no statistically significant differences between the groups.

A major limit ation of our study was not matching the cases to controls by age and not address ing ageing

as an independent factor. As the controls were younger, we need to view our data with some caution. Although our patients and controls were not age matched, we took care to exclude any patients with

Sialic acids is the generic name for compounds generated by acetylation of neuraminic acid.[24] It was reported that total sialic acid levels were higher in patients with breast, lung, skin, colon, prostate, and bladder cancer.[25] It was also reported that higher salivary sialic acid levels were present in oral squamous cell carcinoma.[26] Serum and tissue sialic acid levels increased in patients with thyroid cancer. Sialic acid increased after surgery then returned to normal values.[27] It is reported that sialic acid levels in serum and submandibular salivary glands increased in hypothyroidic rats.[28,29] In our study, the study group's first sample's sialic acid levels were higher than in the controls. This reason for this might be the hypothyroidic condition of the patients, thyroid cancer or the thyroid operation of the patients. Also the radiation damage may cause desialylation of the glicoproteins and this may increase the salivary sialic acid levels which we report in our study at second day. There was no statistically significant difference between the control and study group's first samples and no significant difference between RAI groups different days.

I-131 ablation therapy can cause DNA damage. 8-OHdG is a marker for the assessment of oxidative damage and DNA damage after exposure to carcinogens.[30] It was reported that 8-OHdG levels increased in hypothroidic rats liver cells.[31] 8-OHdG levels were found higher in various cancer types. It was shown that urinary 8-OHdG levels were raised in children with acute leukemia, colorectal cancer, and Barett's esophagus; serum 8-OHdG levels were significantly raised in patients with esophagus adenocarcinoma.[32] Yoshida et al[33] reported after the exporuse of cells to 5 Gy gamma radiation, intracellular ROS increased within minutes and disseppeared within 30 minutes. At 24 hour or later they reported increased ROS levels in mitochondria and oxidation of mitochondrial DNA observed.[33] In our study mean values of 8-OHdG levels higher in study groups than controls in first two samples. Also we report an increase in second day's samples which seems in accordance with Yoshida's findings.[33] There was no statistically significant difference between controls and the study group's 8-OHdG levels in our study. Also there was no statistically significant difference between study groups different day samples.

Free oxygen radicals cause the oxidation of lipids of the cell membrane. Lipid peroxidation (LPO), which is low in normal tissues, can be used to measure oxidative damage.[34,35] Various studies reported high serum and plasma MDA levels in patients with hypothyroidism and thyroid cancer.[36-39] Makarewicz et al. found that LPO (MDA+4-HDA) levels were not statistically different in first 4 days in patients receiving I-131 ablation therapy.[40] In our study, there was no statistically significant differences between MDA levels. This finding is in accordance with the Makarewicz et al.'s[40] findings.

AOPP was found at higher levels in patients with ovary cancer or diabetes mellitus. Kosova et al reported that AOPP levels were significantly higher in patients with papillary thyroid cancer than in controls.[41] Protein carbonyls, which are another protein oxidation product, were found significantly higher in subclinical and overt hypothyroidism.[42] There were no statistically significant differences in our study for AOPP levels.

Nitric oxide is a free radical with high reactivity.[43,44] Nitric oxide has protective, regulatory, and cytotoxic effects. It was reported that NO has effects on saliva secretion.[45] Serum nitric oxide levels were found significantly higher in patients with overt hypothyroidism.[38,46,47] We found that NO levels were significantly higher in the patients before I-131 therapy than in the controls. This finding is in accordance with the literature.

There are also some limitations with the study. The main limitation of our study is the sample size was small. The results should be viewed as a pilot for establishing studies with larger sample sizes. The other

limitation is that we did not perform concomitant measurements of salivary and serum analysis of these parameters.

In conclusion unless the reported statistically insignificant results, we saw increase in sialic acid, MDA, TNF-α, 8-OHdG and AOPP levels increased at second day after iodine intake which may show radiation damage. For better understanding the mechanism under the radiation damage and xerostomia after the radiation therapy more studies needed.

Disclosure:

This study was financed by the Istanbul University Scientific Research Projects Unit with the project number 35840.

References:

1. Cossu A, Budroni M, Paliogiannis P, et al. Epidemiology of thyroid cancer in an area of epidemic thyroid goiter. J Cancer Epidemiol. 2013;2013:584768. doi:10.1155/2013/584768

2. Ish-Shalom S, Durleshter L, Segal E, Nagler RM. Sialochemical and oxidative analyses in radioactive I131-treated patients with thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 2008;158(5):677-681. doi:10.1530/EJE-07-0634

3. Monteiro Gil O, Oliveira NG, Rodrigues AS, et al. Cytogenetic alterations and oxidative stress in thyroid cancer patients after iodine-131 therapy. *Mutagenesis*. 2000;15(1):69-75. doi:10.1093/mutage/15.1.69

4. Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW. Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(1):15-19. doi:10.1001/archoto.2011.215

5. Rodrigues M, Havlik E, Peskar B, Sinzinger H. Prostaglandins as biochemical markers of radiation injury to the salivary glands after iodine-131 therapy?. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(3):265-269. doi:10.1007/s002590050227

6. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid*. 2003;13(3):265-271. doi:10.1089/105072503321582060

7. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Part I. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(5):309-342.

8. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9-10):901-906. doi:10.1016/j.cca.2012.01.038

9. Higueras V, Raya A, Rodrigo JM, Serra MA, Romá J, Romero FJ. Interferon decreases serum lipid peroxidation products of hepatitis C patients. *Free Radic Biol Med*. 1994;16(1):131-133. doi:10.1016/0891-5849(94)90250-x

10. Amınoff D. Methods for the quantitative estimation of N-acetylneuraminic acid and their application to hydrolysates of sialomucoids. *Biochem J*. 1961;81(2):384-392. doi:10.1042/bj0810384

11. Skoza L, Mohos S. Stable thiobarbituric acid chromophore with dimethyl sulphoxide. Application to sialic acid assay in analytical de-O-acetylation. *Biochem J*. 1976;159(3):457-462. doi:10.1042/bj1590457

12. Tram TH, Brand Miller JC, McNeil Y, McVeagh P. Sialic acid content of infant saliva: comparison of breast fed with formula fed infants. *Arch Dis Child*. 1997;77(4):315-318. doi:10.1136/adc.77.4.315

13. Lin WY, Shen YY, Wang SJ. Short-term hazards of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med*. 1996;21(10):780-782. doi:10.1097/00003072-199610000-00006

14. SahebJamee M, Eslami M, AtarbashiMoghadam F, Sarafnejad A. Salivary concentration of TNFalpha, IL1 alpha, IL6, and IL8 in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(5):E292-E295. Published 2008 May 1.

15. Rhodus NL, Ho V, Miller CS, Myers S, Ondrey F. NF-kappaB dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detect Prev.* 2005;29(1):42-45. doi:10.1016/j.cdp.2004.10.003

16. Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Miller L, Ho V, Ondrey F. The feasibility of monitoring NF-kappaB associated cytokines: TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6, and IL-8 in whole saliva for the malignant transformation of oral lichen planus. *Mol Carcinog.* 2005;44(2):77-82. doi:10.1002/mc.20113

17. Díez JJ, Hernanz A, Medina S, Bayón C, Iglesias P. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(4):515-521. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x

18. Genis L, Dávila D, Fernandez S, Pozo-Rodrigálvarez A, Martínez-Murillo R, Torres-Aleman I. Astrocytes require insulin-like growth factor I to protect neurons against oxidative injury. *F1000Res.* 2014;3:28. Published 2014 Jan 28. doi:10.12688/f1000research.3-28.v2

19. Maggio M, De Vita F, Lauretani F, et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients.* 2013;5(10):4184-4205. Published 2013 Oct 21. doi:10.3390/nu5104184

20. Limesand KH, Said S, Anderson SM. Suppression of radiation-induced salivary gland dysfunction by IGF-1. *PLoS One.* 2009;4(3):e4663. doi:10.1371/journal.pone.0004663

21. Miell JP, Taylor AM, Zini M, Maheshwari HG, Ross RJ, Valcavi R. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone- and IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):950-955. doi:10.1210/jcem.76.4.7682563

22. Lakatos P, Foldes J, Nagy Z, et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins, and bone mineral content in hyperthyroidism. Thyroid. 2000;10(5):417-423. doi:10.1089/thy.2000.10.417

23. Valcavi R, Dieguez C, Zini M, Muruais C, Casanueva F, Portioli I. Influence of hyperthyroidism on growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(5):515-522. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb00348.x

24. İşbilir ŞS, Gökmen SS, Çağlar T, Hatipoğlu ON, Gülen Ş. Akciğer Kanserinde Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asit Düzeylerinde Yükselme ve Bunun Metastaz ile İlişkisi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002;19(2):75-79.

25. Sanjay PR, Hallikeri K, Shivashankara AR. Evaluation of salivary sialic acid, total protein, and total sugar in oral cancer: a preliminary report. *Indian J Dent Res.* 2008;19(4):288-291. doi:10.4103/0970-9290.44529

26. Vajaria BN, Patel KR, Begum R, et al. Evaluation of serum and salivary total sialic acid and α-l-fucosidase in patients with oral precancerous conditions and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(6):764-771. doi:10.1016/j.oooo.2013.01.004

27. Kökoğlu E, Uslu E, Uslu I, Hatemi HH. Serum and tissue total sialic acid as a marker for human thyroid cancer. *Cancer Lett.* 1989;46(1):1-5. doi:10.1016/0304-3835(89)90207-3

28. Uniyal BP, Singh LR, Nagpal KK. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on serum glycoproteins in experimental rats. *Indian J Exp Biol.* 1998;36(2):148-151.

29. Morgan BL, Kuyatt BL, Fink J. Effects of hypothyroidism on the DNA, carbohydrate, soluble protein and sialic acid contents of rat submandibular glands. *J Oral Pathol.* 1985;14(1):37-41. doi:10.1111/j.1600-0714.1985.tb00463.x

30. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(10):736-740. doi:10.1111/j.1600-0714.2012.01172.x

31. Altan N, Sepici-Dinçel A, Sahin D, Kocamanoğlu N, Kosova F, Engin A. Oxidative DNA damage: the thyroid hormone-mediated effects of insulin on liver tissue. *Endocrine*. 2010;38(2):214-220. doi:10.1007/s12020-010-9376-7

32. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2009;27(2):120-139. doi:10.1080/10590500902885684

33. Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS. Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. *Free Radic Res*. 2012;46(2):147-153. doi:10.3109/10715762.2011.645207

34. Khalili J, Biloklytska HF. Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals. *Oral Dis*. 2008;14(8):754-760. doi:10.1111/j.1601-0825.2008.01464.x

35. Yarıktaş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003;10-(4)/65-67.

36. Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, et al. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. Biol Trace Elem Res. 2010;138(1-3):107-115. doi:10.1007/s12011-010-8625-1

37.Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(3):469-474. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03348.x

38. Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115(8):522-526. doi:10.1055/s-2007-981457

39. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, et al. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. Horm Metab Res. 2013;45(10):754-758. doi:10.1055/s-0033-1348262

40. Makarewicz J, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. Radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid cancer does not further increase oxidative damage to membrane lipids - early effect. Thyroid Res. 2010;3(1):7. Published 2010 Oct 6. doi:10.1186/1756-6614-3-7

41. Kosova F, Cetin B, Akinci M, et al. Advanced oxidation protein products, ferrous oxidation in xylenol orange, and malondialdehyde levels in thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(9):2616-2620. doi:10.1245/s10434-007-9425-5

42. Haribabu A, Reddy VS, Pallavi Ch, et al. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. Endocrine. 2013;44(1):152-157. doi:10.1007/s12020-012-9849-y

43. Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V, Malik R, Rai S, Misra D. Estimation and comparison of levels of salivary nitric oxide in patients with oral lichen planus and controls. Int J Prev Med. 2013;4(6):710-714.

44. Sundar NM, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT, Alam MN. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study. J Clin Diagn Res. 2013;7(6):1223-1227. doi:10.7860/JCDR/2013/5386.3068

45. de la Cal C, Lomniczi A, Mohn CE, et al. Decrease in salivary secretion by radiation mediated by nitric oxide and prostaglandins. Neuroimmunomodulation. 2006;13(1):19-27. doi:10.1159/000093194

46. Coria MJ, Pastrán AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. Acta Biomed. 2009;80(2):135-139.

47. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. Clin Chem Lab Med. 2008;46(7):1004-1010. doi:10.1515/CCLM.2008.183

Tables:

	Control Group		Study Group		
	Mean±SD	Median (IQR)	Mean±SD	Median (IQR)	p
Age	42.46±19.3	39 (26.5-63.5)	44.76±16.75	41 (29-61)	0.763
D (Decayed)	1.5±1.73	1 (0-2.75)	1.82±4.03	1 (0-2.25)	0.648
M (Missing)	4.33±4.91	3 (0-8.75)	5.5±6.92	3 (1-7.5)	0.660
F (Filled)	3.75±4.18	2,5 (0-6.75)	3.36±4.75	1.5 (0-5.25)	0.665
DMFT	9.58±6.53	8 (6.25-10.75)	10.68±9.03	7 (3.75-15.75)	0.640
Plaque Index	35.77±32.78	25 (12.5-55.5)	72.95±31	89 (51.25-100)	**0.01**
Bleeding Index	55.08±29.46	57 (33.5-80.5)	76.27±23.92	82.5 (68.75-92.75)	**0.03**

Table 1. Statistical analysis of age, decayed, missing, filled teeth, DMFT scores, plaque index and bleeding index of control and study group.

	Control Group		Study Group		
Salivary Flow Rate	**Mean±SD**	**Median (IQR)**	**Mean±SS**	**Median (IQR)**	**p**
1st sample	0.4±0.23	0.36 (0.25-0.55)	0.37±0.22	0.4 (0.2-0.46)	0.836
2nd sample			0.32±0.21	0.3 (0.15-0.4)	0.174
3rd sample			0.41±0.24	0.4 (0.26-0.5)	0.838
p			0.379		

Table 2. Statistical analysis of salivary flow rates

Sialic Acid	**Control Group**		**Study Group**		**p**
	Mean±SD	**Median (IQR)**	**Mean±SD**	**Median (IQR)**	
1st sample			5.37±2.52	4.66 (3.59-6.68)	0.907
2nd sample			5.8±2.25	5.41 (4.48-6.82)	0.410
3rd sample			5.47±3.08	4.88 (3.66-6.31)	0.871
	5.24±2.41	4.53 (3.45-6.61)			
p			0.311		
MDA					**p**
1st sample			10.13±4.13	9.34 (7.14-11.36)	0.863
2nd sample			11.04±7.24	7.88 (6.32-13.42)	0.912
3rd sample			12.68±7.82	11.45 (6.04-14.65)	0.417
	9.79±4.25	9.89 (5.95-12.82)			
p			0.465		
TNF-α					**p**
1st sample			4.29±3.35	3.91 (1.31-6.29)	0.096
2nd sample			5.28±6.39	3.14 (0.69-7.6)	0.164
3rd sample			3.88±3.44	2.49 (1.03-6.27)	0.189
	3.05±4.15	1.17 (0.05-5.38)			
p			0.486		
8-OHdG					**p**
1st sample			75.01±26.32	78.55 (50.73-94.35)	0.760
2nd sample			79.27±27.67	81.6 (59.83-101.1)	0.740
3rd sample	74.11±18.45	70.7 (60.4-87.1)	72.44±20.93	73.5 (61-87.15)	0.979
p			0.633		
Nitric Oxide					**p**
1st sample			114.15±78.81	83.17 (69.52-142.56)	**0.045**
2nd sample			105.08±59.4	94.88 (52.5-148.36)	0.172
3rd sample		60.98	106.5±61.6	81.71 (62.08-123.54)	**0.035**
	91.41±93.07	(47.93-74.27)			
p			0.638		
AOPP					**p**
1st sample			69.04±58,05	59.9 (26.6-87.8)	0.696
2nd sample			76.54±66,62	61.35 (34.9-86.2)	0.463
3rd sample			55.63±66.61	33.3 (26.2-52.8)	0.563
	55.98±45.99	47.4 (23.5-6.61)			
p			0.75		

Table 3. Statistical analysis of sialic acid, MDA, TNF-α, 8-OHdG, Nitric Oxide, AOPP levels

IGF-1	Control Group		Study Group		p
	Mean±SD	Median (IQR)	Mean±SD	Median (IQR)	
1st sample			0.19±0.12	0.17 (0.14-0.19)	0.477
2nd sample			0.34±0.22	0.28 (0.21-0.41)	0.134
3rd sample	0.26±0.2	0.19 (0.13-0.35)	0.36±0.34	0.25 (0.16-0.36)	0.312
p			**0.002**		

Dunn's Multiple Comparison Test	p
1st sample / 2nd sample	**0.001**
1st sample / 3rd sample	**0.001**
2nd sample / 3rd sample	0.823

Table 4. Statistical analysis of IGF-1 levels and statistical analysis of groups with Dunn's multiple comparison test

			Age	DMFT	Plaque Index	Bleeding Index
MDA	First Sample	**r**	-0,121	0,08	0,053	0,099
		p	0,515	0,67	0,773	0,591
	2nd Sample	**r**	0,008	0,338	0,148	0,099
		p	0,964	0,059	0,411	0,582
	3rd Sample	**r**	0,03	0,169	0,071	0,149
		p	0,871	0,356	0,697	0,409
Sialic Acid	First Sample	**r**	-0,05	0,071	0,052	0,153
		p	0,788	0,706	0,778	0,402
	2nd Sample	**r**	-0,061	0,122	0,13	0,222
		p	0,741	0,505	0,469	0,215
	3rd Sample	**r**	-0,009	0,288	0,166	0,198
		p	0,961	0,123	0,371	0,286
TNF-α	First Sample	**r**	**0,401**	0,012	0,122	0,165
		p	**0,028**	0,95	0,513	0,374
	2nd Sample	**r**	0,301	0,152	0,108	0,18
		p	0,089	0,398	0,542	0,309
	3rd Sample	**r**	0,277	-0,011	0,077	0,108
		p	0,124	0,954	0,669	0,551
IGF-1	First Sample	**r**	0,13	0,129	-0,049	-0,055
		p	0,492	0,497	0,792	0,767
	2nd Sample	**r**	0,177	0,185	0,197	0,165
		p	0,331	0,311	0,271	0,358

	3rd Sample	**r**	-0,043	0,191	0,281	0,22
		p	0,815	0,294	0,114	0,219
8-OHdG	First Sample	**r**	0,293	0,245	-0,262	-0,004
		p	0,131	0,209	0,169	0,983
	2nd Sample	**r**	0,33	0,255	-0,21	0,017
		p	0,086	0,19	0,275	0,93
	3rd Sample	**r**	0,063	0,336	-0,292	-0,08
		p	0,755	0,086	0,131	0,686
Nitric Oxide	First Sample	**r**	0,004	0,178	-0,044	-0,065
		p	0,983	0,322	0,806	0,715
	2nd Sample	**r**	0,063	0,268	0,053	-0,088
		p	0,723	0,125	0,764	0,614
	3rd Sample	**r**	-0,078	0,148	0,157	0,014
		p	0,665	0,412	0,375	0,938

Table 5. Statistical analysis of age, DMFT, plaque index and bleeding index in different samples

		RAI 100		**RAI 150**		
		Mean	**Median**	**Mean**	**Median**	**p**
TAH	First Sample	0,33±0,16	0,4 (0,18-0,43)	0,43±0,29	0,3 (0,23-0,65)	0,612
	2nd Sample	0,35±0,24	0,3 (0,18-0,45)	0,27±0,16	0,28 (0,14-0,4)	0,635
	3rd Sample	0,38±0,22	0,4 (0,21-0,5)	0,45±0,28	0,4 (0,3-0,54)	0,539
MDA	First Sample	11,32±4,43	10,26 (7,69-14,65)	8,81±3,55	9,16 (5,68-10,35)	0,150
	2nd Sample	11,52±7,88	8,42 (5,31-15,75)	10,46±6,8	7,33 (6,5-12,09)	0,970
	3rd Sample	15,43±9,2	12,27 (6,04-22,71)	9,32±4,01	10,62 (5,04-13)	0,180
Sialic Acid	First Sample	5,93±2,08	5,85 (3,97-6,88)	4,7±2,96	3,54 (2,81-6,05)	0,074
	2nd Sample	5,95±2,02	5,68 (4,44-6,95)	5,59±2,62	4,95 (3,87-6,89)	0,570
	3rd Sample	5,89±2,7	4,9 (3,87-8,86)	4,91±3,65	3,82 (2,47-6,19)	0,283
TNF-α	First Sample	5,23±3,6	4,05 (2,21-8,2)	3,25±2,87	1,38 (1,16-5,37)	0,191
	2nd Sample	6,25±8,04	3,14 (0,26-7,98)	3,87±2,57	3,14 (2,02-5,63)	0,973
	3rd Sample	4,6±3,82	3,74 (1,29-6,54)	2,93±2,78	2,29 (0,82-4,87)	0,303
IGF-1	First Sample	0,22±0,16	0,15 (0,14-0,21)	0,17±0,04	0,18 (0,13-0,21)	0,652
	2nd Sample	0,39±0,26	0,32 (0,22-0,45)	0,28±0,12	0,26 (0,18-0,37)	0,413
	3rd Sample	0,43±0,42	0,28 (0,16-0,45)	0,26±0,16	0,2 (0,16-0,31)	0,393
8-OHdG	First Sample	85,64±22,76	92,2 (66,25-96,6)	59,67±24,35	76,3 (34,3-80,1)	0,066
	2nd Sample	81,25±24,64	83,9 (66,05-102,05)	76,42±32,93	79,3 (52,75-101,1)	0,547
	3rd Sample	78,59±16,2	79,3 (68-87,98)	64,23±24,53	69,3 (39,4-88)	0,336
Nitric Oxide	First Sample	116,55±94,38	86,47 (59,64-126,34)	110,95±57,08	82,93 (69,52-168,29)	0,998

	2nd Sample	106,15±59,02	89,27 (54,39-137,57)	103,52±63,51	96,83 (41,59-151,1)	0,713
	3rd Sample	111,93±68,97	79,89 (60,67-152,93)	99,27±53,32	81,71 (62,08-111,95)	0,776

Table 6. Statistical analysis of salivary flow rate, MDA, sialic acid, TNF-α, IGF-1, 8-OHdG, Nitric Oxide levels of 100 mCi and 150 mCi groups

Presentation ID / Sunum No= 130

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-4465-6063

Yoğun Bakım İhtiyacı Olan Çocuk Hastalarda Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonları

Dr. Serhan Özcan[1], Assoc. Prof. Dr. Nilgün Çakar[2]

[1] TCSB Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara

Özet

GİRİŞ: Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalarda, altta yatan hastalıklar, bozulmuş konak savunma mekanizmaları, invazif cihaz kullanımının artması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak nozokomiyal infeksiyon daha sık rastlanmaktadır. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde Kateter ilişkili İdrar yolu enfeksiyonu (KİİYE) gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, epidemiyolojik özelikleri, KİİYE etkenlerinin dağılımı ve risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. METOD: Çalışmamız geriye dönük gözlemsel olarak planlanmıştır. 3. Basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde Ağustos 2010-Ağustos 2015 tarihleri arasında idrar sondası ile izlenen tüm hastalar dahil edilmiştir. Kateter ilişkili İYE gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalık varlığı, KİİYE öncesi hastane yatış süresi, KİİYE öncesi alıyorsa antibiyotik kullanım süresi, semptom varlığı, laboratuar bulguları ve toplam hastane yatış günü sayıları değerlendirildi. BULGULAR: Çalışma döneminde çocuk yoğun bakım ünitesinde idrar sondası ile izlenen 222 hasta çalışmaya alınmıştır. Seksen hastada (%36) KİİYE geliştiği görüldü. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaların yaş ortalaması 56,88 ± 6,69 ay, KİİYE geliştirmeyen grubun yaş ortalaması 65,58 ± 5,16 ay olarak bulundu (p=0,001). KİİYE gelişen grupta yatış süresinin daha uzun olduğu, enfeksiyon gelişmeyen grupta antibiyotik kullanım süresinin daha uzun olduğu görüldü (Sırasıyla p= 0,018 ve 0,003). Toplam yatış süresi açısından KİİYE geçiren grupta toplam yatış süresi daha uzun bulunsa da gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı. SONUÇLAR: Hastanede yatış süresi uzadıkça nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskinin arttığı, daha küçük yaştaki hastalarda enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Kateter İlişkili İdrar Yolu Enfeksiyonu, Çocuk Yoğun Bakım

Catheter-Related Urinary Tract Infections in Pediatric Patients Requiring Intensive Care

Abstract

INTRODUCTION: Nosocomial infections are more common in patients hospitalized in Intensive Care Units due to underlying diseases, impaired host defense mechanisms, increased use of invasive devices, and broad-spectrum antibiotic use. In this study, it was aimed to determine the demographic, epidemiological characteristics, distribution of Catheter-Related Urinary Tract Infections agents and risk factors in patients with and without CRUTI in the pediatric intensive care unit. METHODS: Our study was planned as a retrospective observational. All patients followed up with a urinary catheter between August 2010 and August 2015 in the 3rd level pediatric intensive care unit were included. Demographic characteristics of patients, presence of concomitant chronic disease, duration of hospitalization before CRUTI, duration of antibiotic use before CRUTI, presence of symptoms, laboratory findings and total hospitalization days of patients with and without catheter-associated UTI were evaluated. RESULTS: During the study period, 222 patients who were followed up with a urinary catheter in the pediatric intensive care unit were included in the study. Eighty patients (36%) developed CRUTI. The mean age of the patients with catheter-related urinary tract infection was 56.88 ± 6.69 months, and the mean age of the patients who did not develop CRUTI was 65.58 ± 5.16 months (p=0.001). It was observed that the duration of hospitalization was longer in the group that developed CRUTI, and the duration of antibiotic use was longer in the group that did not develop infection (p= 0.018 and 0.003, respectively). Although the total length of stay was longer in the group with CRUTI in terms of total length of stay, there was no statistical difference between the groups. CONCLUSION: It was observed that the risk of developing nosocomial infections increased as the length of hospital stay, and the frequency of infection was higher in younger patients.

Keywords: Children, Catheter Associated Urinary Tract Infection, Pediatric Intensive Care Unit

GİRİŞ

Yoğun Bakım Üniteleri, bir veya birden fazla organ sisteminde fizyolojik dengeleri bozan ve hayatı tehdit eden geri dönüşümlü fonksiyon bozuklukları veya yetmezliği bulunan dahili ve cerrahi nitelikteki kritik hastaların kabul edilerek, gerekli tanısal veya tedavi edici girişimlerin yapıldığı multidisipliner ünitelerdir (1).

Yoğun Bakım Ünitesinde'de yatan hastalarda, altta yatan hastalıklar, bozulmuş konak savunma mekanizmaları, invaziv cihaz kullanımının artması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak nozokomiyal enfeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır (2, 3).

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen enfeksiyonlar kan akımı enfeksiyonları (KAE) (%28), ikinci en sık ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) (%21) ve üçüncü en sık kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları (KİİYE) olarak sıralanmaktadır (4). Yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyonlara bağlı morbidite, mortalite, uzamış hastane yatışı ve artmış maliyet söz konusudur (5,6). Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarının her bir atağının maliyeti 4700 dolara kadar çıkmaktadır (7).

Çalışmamızın amacı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Ağustos 2010-Ağustos 2015 tarihleri arasında idrar sondası ile izlenen KİİYE gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, epidemiyolojik özellikleri, KİİYE etkenlerinin dağılım oranını ve risk faktörlerini belirlemek ve bu hasta gruplarını birbiriyle karşılaştırarak farklılıklarını saptamaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Ağustos 2010-Ağustos 2015 tarihleri arasında idrar sondası ile izlenen 1 ay -18 yaş arasındaki hastalar alınmıştır. Araştırma retrospektif olarak yapılmış olup hasta kayıtlarına, hasta dosyalarından ve hastanemiz bilgi işlem sistemi SARUS ve HBYS üzerinden ulaşıldı.

İdrar sondası ile izlenen ve ÇYBÜ'ne kabulde alınan idrar tetkiki ve kültürü dışında başka idrar tetkiki ve kültürü olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çocuk yoğun bakıma başvuru anında veya başvuru sonrasındaki ilk 48 saat içinde idrar yolu enfeksiyonu olan ve ÇYBÜ'de 48 saatten az kalan hastalar, hasta bilgilerine ulaşılamayan ve idrar kültüründe üreme miktarı bildirilmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kateter ilişkili İYE gelişen ve gelişmeyen hastalarda yaş, cinsiyet, ilk 24 saatteki hastalık şiddeti (prism III skoru), medikal özgeçmiş (eşlik eden kronik hastalık, nötropeni, KİİYE öncesi hastane yatış süresi, KİİYE öncesi alıyorsa antibiyotik kullanım süresi, toplam yatış süresi), semptom varlığı (ateş, dizüri vb), tam idrar analizi bulguları (lökosit esterez, nitrit, piyüri, bakteriüri), idrar kültüründe üreyen etyolojik mikroorganizma, eş zamanlı alınan kan kültüründe üreme bulguları değerlendirildi.

Hastaların primer hastalıkları; kardiopati, metabolik, endokrinopati, nefropati, neoplazi, nörolojik hastalık ve diğer (immün yetmezlikler, hematolojik, genetik, enfeksiyöz hastalıklar ve travma hastaları bulunmaktadır) olarak gruplandı.

İdrar yolu enfeksiyonu tanısında Langley'in(8) yoğun bakım hastalarındaki bakteriyel ve fungal idrar yolu enfeksiyonu tanımlamaları kullanıldı

KİİYE'e bağlı semptomlarından bulantı, kusma, karın ağrısı, yan ağrısı, suprapubik hassasiyet gibi bulgular, hastaların önemli bir kısmının mental durumları sorgulama için uygun olmadığından değerlendirmeye alınmadı. Ateş tek semptom olarak değerlendirildi. Sonuç ise toplam hastane yatış günü olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 22.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Değişkenler arası ilişki incelenirken T-testi kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p<0,05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı bir bağımlılığın olduğu, $p>0,05$ olması durumunda ise gruplar arasında anlamlı bağımlılığın olmadığı belirtilmiştir.

Çalışma protokolü, Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulunun 11.06.2015 tarih ve 2015-021 sayılı kararı ile onaylandı.

BULGULAR

Çalışma döneminde idrar sondası ile izlenen 692 hastanın 365'inde ÇYBÜ'ne kabulde alınan idrar tetkiki ve kültürü dışında başka idrar tetkiki ve kültürü olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Başvuru anında veya başvuru sonrasındaki ilk 48 saat içinde idrar yolu enfeksiyonu olan ve ÇYBÜ'de 48 saatten az kalan 32 hasta, hasta bilgilerine ulaşılamayan ve idrar kültüründe üreme miktarı bildirilmeyen 73 hasta çalışma dışı bırakıldı. İki yüz yirmi iki hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmamızda yer alan 222 hasta KİİYE geçiren ve geçirmeyen hastalar olarak iki grupta incelendi. Her iki grubun demografik verileri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo-1, Çocuk yoğun bakımda kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu(KİİYE) geçiren ve geçirmeyen hastaların demografik özellikleri

	KİİYE geçirenler (n=80)	KİİYE geçirmeyenler (n=142)	p
Yaş (ay) (ort±SD)	56,88 ± 6,69	65,58 ± 5,16	0,001
Cinsiyet(Kız), n(%)	32 (40.0)	57 (40.1)	0,965
Prism-III skoru (ort±sd)	3,79 ± 0,61	7,14 ± 0,86	0,07
Eşlik eden hastalık,n(%)			

Kardiyak hastalık	5(6,3)	9(6,3)	0,616
Metabolik hastalık	23(28,8)	35(24,6)	0,085
Endokrinopati	1(1,3)	1(0,7)	1,000
Nefropati	1(1,3)	5(3,5)	0,103
Neoplazm	7 (8,8)	19(13,4)	0,009
Nörolojik hastalık	38(47,5)	57(40,1)	0,008
Diğer	7(8,8)	22(15,5)	0,332

Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu geçiren grubunun yaş ortalaması 56,88 ± 6,69 ay, gelişmeyen grubun yaş ortalaması 65,58 ± 5,16 ay olarak saptandı. KİİYE geçirmeyen grubun yaş ortalaması istatiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0,001).

Enfeksiyon gelişen grubun ortalama Prism-III Skoru 3,79 ± 0,61, enfeksiyon gelişmeyen grubun ise 7,14 ± 0,86 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,07).

Hastalar eşlik eden hastalık açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık eşlik eden hastalığın nörolojik hastalık KİİYE gelişen grupta %47.5, enfeksiyon gelişmeyen grupta %40.1 oranında olduğu saptandı. Kateter ilişkili İYE geçiren ve geçirmeyen gruplarda eşlik eden hastalık grupları karşılaştırıldığında kardiyak hastalık, metabolik hastalık, endokrin hastalık, nefropati ve diğer hastalıklar grubunun oranlarının her iki grupta da benzer olduğu görüldü (sırasıyla p = 0,618; 0,085; 1,000; 0,103; 0,332). Ancak malignite ve nörolojik hastalık grubunun KİİYE geçirmeyen grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla p= 0,009 ve 0,008).

Hastaların klinik, laboratuar bulguları ve sonuçları **Tablo-2**'de verilmiştir. Çocuk yoğun bakımda KİİYE oluşana kadar olan yatış süreleri, varsa antibiyotik kullanım süreleri değerlendirildiğinde KİİYE gelişen grupta ortalama enfeksiyon öncesi yatış süresi 47,86 ± 7,91gün,ortalama antibiyotik kullanım süresi 7,97 ± 1,44 gün olarak saptandı. Enfeksiyon geliştirmeyen grubun enfeksiyon öncesi ortalama yatış süresi 15,79 ± 1,1 gün, ortalama antibiyotik kullanım süresi ise 9,23 ± 0,54 gün bulundu. KİİYE gelişen grupta yatış süresi daha uzun iken, enfeksiyon gelişmeyen grupta antibiyotik kullanım süresi daha uzun olduğu saptandı (Sırasıyla p= 0,018 ve 0,003).

Tablo-2, Çocuk yoğun bakımda kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu(KİİYE) geçiren ve geçirmeyen hastaların klinik, laboratuar bulguları ve sonuçları

	KİİYE geçirenler (n=80)	KİİYE geçirmeyenler (n=142)	p
KİİYE öncesi yatış süresi (gün) (ort±sd)	47,86 ± 7,91	15,79 ± 1,1	0,018
Antibiyotik kullanım süresi (gün) (ort±sd)	7,97 ± 1,44	9,23 ± 0,54	0,003
Ateş varlığı, n(%)	27 (30)	23 (16,2)	0,573
Beyaz küre* (mm^3) (ort±sd)	14801,11 ± 859,34	16725,49 ± 1618,35	0,363
Crp* (mg/dl) (ort±sd)	24,54 ± 3,97	23,83 ± 3,07	0,80
Nötropeni varlığı, n(%)	7 (8,8)	13 (9,1)	0,252

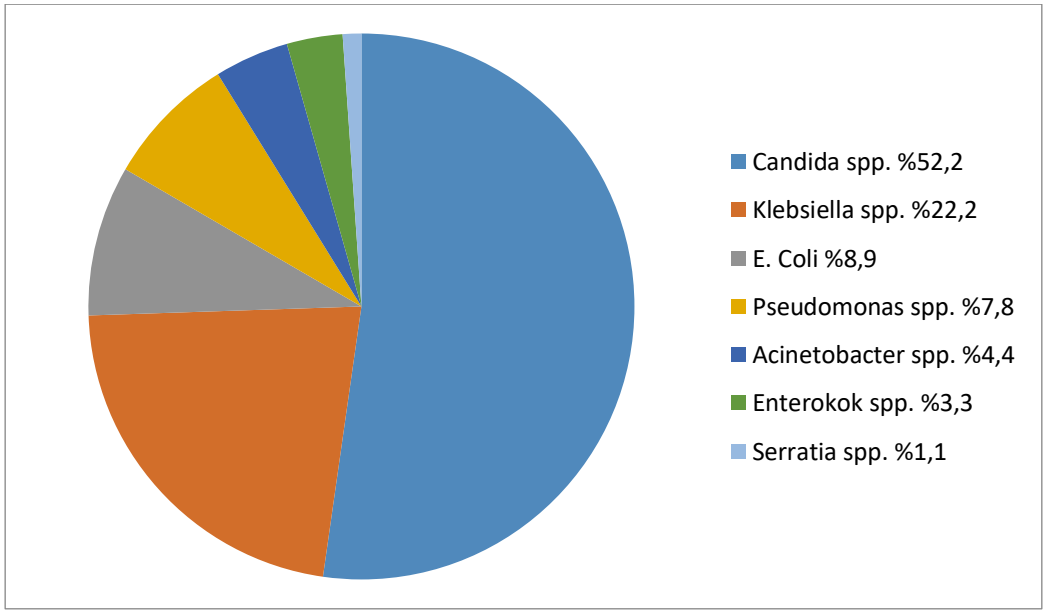
Tam idrar analizi ,n(%)			
Lökosit esteraz pozitifiliği	57 (63,3)	28 (19,7)	0,002
Nitrit pozitifliği	10 (11,1)	0 (0)	0,001
Piyüri varlığı	49 (50,4)	43 (30,3)	0,533
Bakteriüri varlığı	19 (21,1)	14 (9,9)	0,385
Kan kültürü pozitif	5 (63,3)	5 (19,7)	1,000
Hastanede yatış süresi (gün) (ort±sd)	68,69 ± 8,02	35,48 ± 2,60	0,664

Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon ataklarının %30'unda, enfeksiyon geçirmeyen grubun %16,2'sinde ateş görüldü. Gruplar arasında ateş sıklığı istatistiksel olarak farklı bulunmadı (p=0,573)

Akut faz reaktanları değerlendirildiğinde KİİYE geçiren ve geçirmeyen grubun lökosit sayıları, CRP değerleri arasında istatiksel farlılık saptanmamıştır. (Sırasıyla p=0,363 ve 0,80). Hastalar nötropeni açısından değerlendirildiğinde KİİYE gelişen grupta %8,75 oranında nötropeni saptanırken, enfeksiyon gelişmeyen grupta % 9,15 oranında görülmüştür. Gruplar arasında nötropeni açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,252).

Tam idrar analizi verileri değerlendirildiğinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin KİİYE geçiren grupta istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu (sırasıyla p=0,002 ve 0,001) saptandı. Lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin pozitif prediktif değeri %100 olarak hesaplandı. Piyüri ve bakteriürinin ise KİİYE geçiren grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatiksel anlamlı farklılığın olmadığı saptandı (sırasıyla p=0,533 ve 0,385).

KİİYE geçiren grupta idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde en sık etken %52,2 oranıyla Candida spp. olarak görülmüştür. Üreyen mikroorganizmalar **Şekil 1'** de verilmiştir.



Şekil 1 KİİYE-İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Her iki grubun kan kültüründe üreme oranları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü. (p=1,000).

Hastanede yatış süresi ortalaması açısından KİİYE geçiren grupta toplam yatış süresi 68,69 ± 8,02 gün, enfeksiyon gelişmeyen grupta 35,48 ± 2,60 gün olarak saptansa da bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,664).

TARTIŞMA

Sağlık bakımına bağlı gelişen enfeksiyonlar (SBGE) tüm yaş gruplarında hastalara zarar vermektedir ve artmış hastane maliyetlerine neden olmaktadır. Zimlichman ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada Amerika'da bir yıllık sürede SBGE'lerin toplam maliyeti 9,8 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Maliyeti en yüksek enfeksiyon KAE olmakla birlikte KİİYE'de hastane harcamalarını artıran önemli bir enfeksiyondur. Her bir KİİYE atağının maliyeti 896 dolar olarak tahmin edilmektedir. Yoğun bakım ünitesine başvuran hastalar hastanede enfeksiyona en yatkın olan hasta grubudur. Bu nedenlerle yoğun bakım ünitelerinde gelişen hastane kaynaklı enfeksiyonlar önemlidir.

Kateter ilişkili İYE ile ilgili erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın cinsiyet ve ileri yaş enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olarak görülmüştür (10-12). Pediatrik yaş grubunda ise Langley ve arkadaşlarının(13) 129 hasta ile yaptıkları çalışmada nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu her iki cinsiyette eşit oranda bulunmakla birlikte yenidoğan ve infant dönemde daha sık olarak saptanmıştır. Flores-Gonzalez ve arkadaşlarının(14) pediatrik yoğun bakım hastalarında nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu için yapılan prospektif bir çalışmada KİİYE gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ülkemizden Gülümser ve arkadaşlarının(15) 2008 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi ÇYBÜ hastalarında nozokomiyal enfeksiyonlarını değerlendiren çalışmasında enfeksiyon sıklığı bir yaş altında sık bulunmakla birlikte cinsiyetler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda KİİYE geçiren grubunun yaş ortalaması ise 56,88 ± 6,69 ay, enfeksiyon gelişmeyen grubun yaş ortalaması 65,58 ± 5,16 ay olarak saptandı. KİİYE geçirmeyen grubun yaş ortalaması istatiksel olarak daha yüksek bulundu. Hasta gruplarına cinsiyet açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda yer alan hastaların Prism-III skorları incelendiğinde KİİYE gelişen grubun ortalama Prism Skoru 3,79 ± 0,61, enfeksiyon gelişmeyen grubun ise 7,14 ± 0,86 bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Singh-Naz ve arkadaşlarının(16) kritik pediatri hastalarında yaptığı nozokomiyal enfeksiyonların risk faktörleri üzerine yapılan bir araştırmada Prism skoru yüksek olan hastalarda nozokiyal enfeksiyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Pollock ve arkadaşlarının(17) pediatrik yoğun bakım ünitesinde 485 hasta ile yaptıkları bir çalışmada da Prism skoru yüksek olan hastalarda nosokomiyal enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak Brinda ve ark. Nın (18) ve Flores-Gonzales ve ark.nın(14) yaptığı çalışmalarda çocuk yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal İYE gelişen hastaların Prism skorunun İYE gelişimi açısından bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.

Hastalar eşlik eden hastalık açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da en sık eşlik eden hastalığın nörolojik hastalık (KİİYE gelişen grupta %47.5, KİİYE gelişmeyen grupta %40.1) olduğu görüldü. KİİYE geçiren ve geçirmeyen gruplarda eşlik eden hastalık grupları karşılaştırıldığında kardiyak hastalık, metabolik hastalık, endokrin hastalık, nefropati ve diğer hastalıklar grubunun oranlarının her iki grupta da benzer olduğu görüldü. Ancak malignite ve nörolojik hastalık grubunun KİİYE geçirmeyen grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Davis ve arkadaşlarının(19) KİİYE üzerine yaptığı çalışmada enfeksiyon geçiren hastaların %98'inde eşlik eden en az bir kronik hastalık olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da hastaların tümünde eşlik eden kronik hastalık olduğu görüldü. Ülkemizde Gülümser ve ark.nın (15) yaptığı çalışmada KİİYE gelişen hastalarda en sık görülen primer hastalığın nörolojik hastalıklar olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastalar nötropeni açısından değerlendirildiğinde; nötropeni KİİYE gelişen grupta %8,8, enfeksiyon gelişmeyen grupta % 9,1 oranında görülmüştür. Gruplar arasında nötropeni açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Mc Cullers ve arkadaşlarının (20) 1630 pediatrik onkoloji hastasıyla yaptıkları çalışmada nötropeninin SBGE gelişmesinde risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Simon ve arkadaşlarının (21) 2008 yılında Almanya ve İsviçre'de bulunan pediatrik onkoloji hastanelerindeki 441 hastayla yaptığı çalışmada nötropeninin SBGE şiddetini artırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların laboratuar değerleri incelendiğinde beyaz küre sayılarının ve C-reaktif protein değerlerinin gruplarda benzer olduğu saptanmıştır. Garin ve arkadaşlarının (22) iki yaş altı 185 çocukla yaptıkları çalışmada beyaz küre sayısı, CRP, idrar inceleme testi ve sedimentasyon bulgularının İYE tanımada yetersiz olduğu gösterilmiştir. 2013 yılında Ayazi ve arkadaşları (23) tarafından 2 ay-12 yaş arası İranlı

çocuklarda yaptıkları çalışmada CRP, ESR ve beyaz küre sayısının İYE tanısını koymada duyarlı ve özgül olmadığı bildirilmiştir.

Kateter ilişkili İYE'ları genellikle asemptomatiktir (24). Çalışmamızda yer alan KİİYE olan hastaların %30'unda, enfeksiyon geçirmeyen grubun %16,2'sinde ateş görüldü. Gruplar arasında ateş sıklığı istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Tambney ve arkadaşlarının(24) yaptığı çalışmada da olguların %90'ında semptom saptanmamıştır.

Hastanede kalış süresinin uzunluğu nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu için bilinen bir risk faktörüdür (4). Becerra ve arkadaşlarının(25) çocuk YBÜ'lerinde nozokomiyal enfeksiyonlar üzerine yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastanede kalış süresi uzadıkça hastane kaynaklı enfeksiyon gelişimi riskinin arttığı görülmüştür. Laupland ve arkadaşlarının(26) kritik pediatri hastalarındaki nozokomiyal İYE insidansı ve risk faktörleri üzerine yaptıkları çalışmada hastanede kalış süresi arttıkça nozokomiyal İYE riskinin artığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Flores-Gonzales ve arkadaşlarının(14) yaptığı çalışmada hastanede kalış süresi uzayan hastalarda daha yüksek oranda KİİYE geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda KİİYE gelişen grupta İYE öncesi ortalama yatış süresi 47,86 ± 7,91 gün, enfeksiyon gelişmeyen grupta ise 15,79 ± 1,1 gün olarak saptandı. Yoğun bakımda kalış süresi uzadıkça KİİYE oranının arttığı görüldü (p=0,018). KİİYE geçiren hastaların hastanede toplam kalış süresinin (68,69 ± 8,02 gün) KİİYE geçirmeyen hastalardan (35,48 ± 2,60 gün) daha uzun olduğu saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,664).

Leone ve ark.nın. (27), Sean ve ark.nın (28) prospektif kohort çalışmalarında nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu (NİYE) gelişiminde daha önce antibiyotik kullanımının bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Tissot ve arkadaşları (12) ise 137 idrar kateterli hastayı prospektif olarak inceledikleri çalışmada, hastaneye yatmadan önce sistemik antibiyotik kullanımının nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonu gelişiminde koruyucu olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da KİİYE gelişmeyen grubun ortalama antibiyotik kullanım süresinin KİİYE geliştiren gruptan istatistiksel anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü.

Shwartz ve ark.nın (29) 2006 yılında yayınlanan çalışmasında cerrahi yoğun bakım ünitesindeki hastalarda idrar test çubuğu ile saptanan nitrit pozitifliğinin, İYE'yi gösteren en iyi göstergeç olsa da hiçbir parametrenin güvenilir olmadığı bildirilmektedir. Tambyah ve ark.nın (30) 761 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, kateterize hastalarda piyürinin kateterize olmayan hastalara göre İYE tanısında öngörü değerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Gorelick ve ark. (31) İYE tarama testlerinde idrar test çubuğu ile yapılan analizlerde bazı hastaların kaçırılabileceğini ancak lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin mikroskobik piyüri analizinden daha üstün olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda da idrar inceleme verileri değerlendirildiğinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliğinin İYE tanısı alan hastalarda istatiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı. Piyüri ve bakteriürinin ise İYE geçiren grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatiksel anlamlı farklılığın olmadığı saptandı.

Nozokomiyal İYE'de en sık saptanan etken mikroorganizmanın E coli olduğu bildirilmiştir (74,183) Hindistandan Brinda (18) ve arkadaşlarının çalışmasında en sık etken Candida spp (%52,1), 2. sık etken Enterokok (%13) ve 3. sık etken E. coli (%11,6) olarak saptanmıştır. Türkiye'den Kuzdan ve arkadaşlarının(32) yaptığı çalışmada en sık nozokomial İYE etkeni E. coli olarak görülmüştür. Doğru ve arkadaşlarının(33) çalışmasında KİİYE etkeni olarak en sık E. coli, ikinci sırada Candida ve üçüncü sırada Enterobakter olarak görülmüştür. Çalışmamızda KİİYE geçiren grupta üreyen mikroorganizmalar incelendiğinde en sık etken, %52,2 oranıyla Candida spp. olarak görülmüştür. İkinci sıklıkta Klebsiella spp, üçüncü sıklıkta E Coli etkeni saptanmıştır.

İdrar yolu enfeksiyonunun bakteriyemiye neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (34,35). Yapılan bazı çalışmalarda İYE'nin KAE'yle beraberliğinin %1-8 oranında olduğu gösterilmiştir (24, 36, 37). Lakshmi ve arkadaşlarının (38) peidatrik YBÜ de kan akımı enfeksiyonları üzerine yaptığı başka bir çalışmada uzamış kateterizasyon KAE için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki kan kültür üremeleri değerlendirildiğinde KİİYE geçiren grupta %5,6 oranında üreme, gelişmeyen grupta ise %3,5 oranında üreme saptandı. Her iki grubun kan kültüründe üreme oranlarının istatiksel olarak da anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü. Ancak kan kültürü negatif olan gruplar karşılaştırıldığında KİİYE geçirmeyenlerde kan kültür negatifliğinin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak hastanede yatış süresi uzadıkça nozokomiyal enfeksiyon gelişme riskinin arttığı, daha küçük yaştaki hastalarda enfeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu görüldü. Nörolojik ve onkolojik ek hastalığı olan

yoğun bakım hastalarında KİİYE anlamlı olarak yüksek oranda görülmektedir. Tam idrar analizinde lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği KİİYE gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır. Çocuk yoğun bakımda izlenen hastalarda kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu gelişmesi hastaların yatış süresini etkilememektedir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. MMWR 1992; 41: 783-7.
2. Çolpan A, Akıncı E, Erbay A, Balaban N, Bodur H. Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: A prospective study from a referral hospital in Turkey. Am J Infect Control 2005; 33: 42-47.
3. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Medicine 1994; 20:1-4.
4. Northway T., Langley J. M., Skippen P., Health Care-Associated İnfection in the Pediatric İntensive Care Unit:Epidemiology and Control-Keeping Ptients Safe.İn: Pediatric Critical Care 2011, Philedelphia, Saunders, 2011 p:1349-1363
5. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302: 2323-2329.
6. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjala H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. Crit Care 2006; 10: 66.
7. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortal-ity and costs. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:101-114.
8. Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. Pediatr Crit Care Med 2005;6: S25–S29.
9. Zimlichman E1, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, Keohane C, Denham CR, Bates DW. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system.JAMA Intern Med. 2013.
10. Bagshaw S, .Laupland K. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. Current Opinion in Infectious Diseases 2006;19: 67-71
11. Laupland K, Bagshaw S, et al. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. Critical Care 2005; 9: 60-65.
12. Tıssot E, Limat S, Cornette C,Capellier G, Risk factors for catheter-associated bacteruria in medical intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001; 20: 260-262.
13. Langley JM, Hanakowski M, Leblanc JC. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. Am J Infect Control. 2001 Apr; 29: 94-8
14. J.C. Flores-González, A. Hernández-González, C. Rodríguez-López, V. Roldán- Cano, F. Rubio-Qui˜nones, S. Quintero-Otero, M.V. García-Palacios, S. Pantoja- Rosso. Nosocomial urinary tract infection in critical pediatric patients. Med Intensiva. 2011;35(6): 344-348.
15. Gülümser Ö, Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastane kaynaklı enfeksiyonların irdelenmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi, Tıpta uzmanlık tezi, 2008
16. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk assessment and standardized nosocomial infection rate in critically ill children. Crit Care Med. 2000 Jun; 28: 2069-75.
17. Pollock E, Ford-Jones EL, Corey M, Barker G, Mindorff CM, Gold R, Edmonds J, Bohn D.Use of the Pediatric Risk of Mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 1991 Feb;19: 160-5.
18. Brindha SM, Jayashree M, Singhi S, Taneja N Study of nosocomial urinary tract infections in a pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr. 2011 Oct;57.
19. Davis KF, Colebaugh AM, Eithun BL, Klieger SB, Meredith DJ, Plachter N, Sammons JS, Thompson A, Coffin SE.Reducing catheter-associated urinary tract infections: a quality-improvement initiative.Pediatrics. 2014; 134:e857-64
20. McCullers JA, Williams BF, Wu S, Smeltzer MP, Williams BG, Hayden RT, Howard SC, Pui CH, Hughes WT.Healthcare-Associated Infections at a Children's Cancer Hospital, 1983-2008. J Pediatric Infect Dis Soc. 2012 Mar ;1(1):26-34.

21. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ,Kramer MH. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland.BMC Infect Dis. 2008 May 23;8:70.
22. Garin EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. . Pediatr Nephrol. 2007; 22: 1002-6. Epub 2007 Mar 21.
23. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahani Hashemi H, Pirouzi M, Esmailzadehha N.Diagnostic Accuracy of the Quantitative C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Urinary Tract Infections among Infants and Children. Malays J Med Sci. 2013 Oct;20(5):40-6.
24. Tambyah P, Maki D. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients. Arch Intern Med 2000;160:678.
25. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. BMC Pediatr. 2010.
26. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ.Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. J Crit Care. 2002 ;17:50-7.
27. Leone M, Albenese J, Garnier F, et all. Risk factors of nosocomial catheter associated urinary tract infections in a polyvalent intensive care unit: Intensive Care Med 2003; 29: 1077-1080
28. Tissot E, Limat S, Cornette C,Capellier G, Risk factors for catheter-associated bacteruria in medical intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001; 20: 260-262.
29. Schwartz DS, Barone JE. Correlation of urinalysis and dipstick results with catheter-associated urinary tract infections in surgical ICU patients. Intensive Care Med. 2006 ;32(:1797-801. Epub 2006 Sep 21.
30. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. Arch Intern Med. 2000 13;160:673-7.
31. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. Pediatrics 1999; 104: e54.
32. Kuzdan C, Soysal A, Culha G, Altinkanat G, Soyletir G, Bakir M Three-year study of health care-associated infections in a Turkish pediatric ward. J Infect Dev Ctries. 2014 13;8
33. Dogru A, Sargin F, Celik M, Sagiroglu AE, Goksel MM, Sayhan H.The rate of device-associated nosocomial infections in a medical surgical intensive care unit of a training and research hospital in Turkey: one-year outcomes. Jpn J Infect Dis. 2010 Mar; 63: 95-8.
34. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s:da prospective comprehensive evaluation ofkthemicrobiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 1997; 24: 584-602.
35. Lark RL, Chenoweth C, Saint S, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiol ogy, and patient outcome. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000 ; 38:131-40.
36. Prelog M, Schiefecker D, Fille M, et al. Acute nosocomial urinary tract infection in children. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28: 1019–23.
37. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. Am J Infect Control 2000;28: 68–75.
38. Lakshmi KS, Jayashree M, Singhi S, et al. Study of nosocomial primary bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr 2007;53: 87– 92.

Presentation ID / Sunum No= 18

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-9772-2418

Ratlarda Kronik Siklosporin Nefrotoksisitesine Atorvastatin ve Karvedilolün Etkileri

Uzm. Dr. Koray Uludağ[1], Prof.Dr. Musa Bali[2], Doç. Dr. Fatma Ayerden Ebinç[3], Doç. Dr. Gülay Ulusal Okyay[3], Öğr.Gör. Özge Tuğçe Paşaoğlu[4], Uzm. Dr. Sevinç Çelik[5]

[1]Kayseri Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları, Nefroloji Kliniği, Kayseri
[2]Liv Hospital, Nefroloji Kliniği, Ankara
[3]Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara
[4]Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Bölümü, Ankara
[5]Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim dalı, Yozgat
**Corresponding author: Koray Uludağ*

Özet

Amaç: Bu çalışma rat modelinde siklosiporinin (CsA) neden olduğu böbrek hasarında karvedilol ve atorvastatinin olası renoprotektif etkilerini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Yöntem: Otuz Wistar erkek rat; kontrol (1), CsA (2), CsA+karvedilol (3), CsA+atorvastatin (4), CsA+karvedilol+atorvastatin (5) grupları olacak şekilde beş gruba ayrıldı. 21 gün boyunca ilaç verildi. Bulgular: Serum kan üre azotu (BUN) ve kreatinin CsA grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksekti ve CsA+karvedilol+atorvastatin grubunda CsA grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Doku malondialdehit (MDA) düzeyleri grup 3, 4 ve 5'te CsA grubuna göre daha düşük bulundu. CsA+carvedilol ve CsA+atorvastatin gruplarında doku superoksit dismutaz düzeyi (SOD) kontrol ve CsA gruplarına göre daha yüksek bulundu. Doku nitrik oksit (NO) düzeyleri sadece CsA+karvedilol+atorvastatin grubunda CsA grubuna göre daha yüksek bulundu. Tubuler sistemde apikal tomurcuklanma, hiyalin döküntüleri ve apopitoz, CsA grubunda tedavi gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Osteopontin özellikle CsA grubunda güçlü pozitiflik gösterdi. Tedavi gruplarında osteopontinle boyanma yoğunluğu daha düşüktü. Sonuç: Karvedilol ve atorvastatin, kronik CsA nefropatisinde böbrek hasarının azalmasına katkıda bulunabilir. Bu ajanlar özellikle kombine tedavide böbrek fonksiyonlarında koruyucu etki sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Siklosiporin Nefrotoksisitesi, Karvedilol, Atorvastatin, Kronik Allogreft Nefropatisi, Enflamasyon

Effects of Atorvastatin and Carvedilol on Chronic Cyclosporine Nephrotoxicity in Rats

Abstract

Background: The current study was designed to evaluate the renoprotective effects of carvedilol and atorvastatin against cyclosporine-induced kidney injury in a rat model. Methods: Thirty Wistar male rats were divided into five groups. Control (1), CsA (2), CsA+karvedilol (3), CsA+Atorvastatin (4), CsA +karvedilol+atorvastatin (5) groups. Drugs were given for 21 days. Results: Serum blood urea nitrogen (BUN) and creatinine were significantly higher in the CsA group compared to control and were lower in the CsA+carvedilol+atorvastatin group compared to the CsA group. Tissue malondialdehyde (MDA) levels were lower in groups 3, 4, and 5 than in the CsA group. Tissue superoxide dismutase (SOD) in CsA +carvedilol and CsA+atorvastatin groups were found higher than the control and CsA groups. Tissue nitric oxide (NO) levels were higher only in the CsA+carvedilol+atorvastatin group compared to the CsA group. Apical budding, hyaline casts, and apoptosis in the tubular system were significantly higher in the CsA group than in the treatment groups. Osteopontin showed strong positivity, especially in the CsA group. Osteopontin density was lower in the treatment groups. Conclusions: Carvedilol and atorvastatin may contribute to the reduction of renal injury in chronic CsA nephropathy. These agents have provided a protective effect on renal functions, especially in combined treatment.

Keywords: Cyclosporine Nephrotoxicity, Carvedilol, Atorvastatin, Chronic Allograft Nephropathy, Inflammation

Introduction

Cyclosporine A (CsA) is an immunosuppressive agent involved in calcineurin inhibitor groups commonly used in the management of transplantation and autoimmune diseases.[1] However, numerous side effects restrict its use in clinical practice, such as neurotoxicity, hepatotoxicity, hypertension, dyslipidemia. Also, CsA might lead to acute or chronic nephrotoxicity. Acute form results from renal hemodynamic changes and is generally a reversible condition.[2-4] However, in the setting of chronic condition, all compartments of the kidney tissue may exhibit histological alterations permanently. Chronic inflammation, oxidative stress and apoptosis induced by CsA result in progression of the damage, and eventually chronic renal failure develops.[5-7]

It has been shown that chronic nephrotoxicity develops in all patients using CsA longer than ten years. Hence, the identification of pharmacological approaches is crucial to improve long-term outcomes for retarding the progression of chronic nephropathy. Besides the dose reduction or cessation of the drug, some medications have been suggested to prevent the development of chronic CsA nephropathy, including calcium channel blockers, renin-angiotensin system (RAS) inhibitors, endothelin receptor blockers, and nitric oxide (NO) precursors.[8-13] Studies in recent years confirmed that β blockers and statins have anti-oxidant, anti-fibrotic, and anti-inflammatory properties other than their primary aim of use.[14-17] Therefore, one could assume that the use of these medications might also give favorable results in chronic CsA nephropathy. However, there is no adequate data regarding their use in this field. The purpose of this study was to investigate possible renoprotective effects of carvedilol and atorvastatin in CsA-induced kidney injury, using biochemical and histopathological examinations in a rat model.

Materials and methods

The study included 30 adults male Wistar albino rats, weighing 200-250 grams, obtained from the Experimental Animal Center of Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey. The study protocol was approved by the Local Experimental Animals Ethics Committee (0.05.06.00 / 94-4824). Rats were kept in polycarbonate cages with six rats per cage at a temperature of 22-25 °C and a humidity of 40-70% with 12 hours of light and 12 hours of dark cycles. They were fed with standard chow and water. Drug administrations, blood samplings, and weighing procedures were performed between 9:00 and 10:00 a.m. to minimize the circadian variations. During 24-hour urine accumulation day (21st day of the experiment), they were kept individually in metabolic cages.

The rats were randomly allocated into five groups, including six rats in each group. Pharmaceutical forms of each drug were administrated to animals by subcutaneous route for 21 days. 2 ml of saline was administered to group 1; 25 mg/kg/day CsA was administered to group 2; 25 mg/kg/day CsA and 4 mg/kg/day carvedilol were administered to group 3; 25 mg/kg/day CsA and 10 mg/kg/day atorvastatin were administered to group 4; 25 mg/kg/day CsA, 4 mg/kg/day carvedilol and 10 mg/kg/day atorvastatin were given to group 5. All animals were anesthetized with 40 mg/kg intraperitoneal ketamine hydrochloride (Ketalar Flakon, 45mg/kg, Pfizer, Istanbul, Turkey) on day 22. Blood samples were obtained from the intra-cardiac route for the determination of renal functions. The subjects were sacrificed after removing the kidneys. The left kidney was stored at -80 °C for enzymatic analysis, and the right kidney was placed into a 10 % formalin solution for histopathological evaluation.

Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine concentrations were used for the determination of renal functions. 24-hour urine was collected, and creatinine clearance (CrCl) was calculated during the 21st day of the experiment, using the following formula. CrCl (ml/min) = UCR X UV/sCr X 1440 where UCR shows 24-hour urine creatinine, UV 24-hour urine volume, and sCr serum creatinine.[18] Serum and urine creatinine concentrations were measured by the Jaffre method, and BUN was measured by kinetic ultraviolet assay in an auto analyzer.

The kidney tissues were homogenized in 0.15 M potassium chloride solution, and the supernatant was deproteinized for measuring malondialdehyde (MDA) level. Subsequently, the samples have been treated with thiobarbituric acid for color formation. Absorbances were measured at 535 nm by spectrophotometry, and the results were calculated as nmol/g tissue.[19] The renal tissues were homogenized in physiological saline, and then the supernatant was extracted after the centrifugation for measuring superoxide dismutase (SOD) activity. Results were calculated as unit/g tissue, assuming 50 % inhibition of activity as one-unit enzyme activity.[20] Renal tissues were homogenized in a buffer and next deproteinized by centrifugation, and NO was studied from the supernatant afterward. Results were calculated as mole/g of tissue.[21]

An experienced pathologist who was blinded to other study parameters examined the renal tissues handled with routine histological procedures. Tissue sections were stained with hematoxylin-eosin and analyzed for apical budding, hyaline cylinders, interstitial vacuolization, apoptosis, and calcification of tubules. These changes were considered positive or not. Masson Trichrome (Bio - Optica, 04-010802) staining was performed to evaluate the tubulointerstitial fibrosis and glomerular arteriolopathy on paraffin blocks. Periodic Acid-Schiff (PAS) stain was applied to assess the basement membrane thickening (Bio - Optica, 130 802). Osteopontin (OSP) (clone OP3N, mouse monoclonal IgG1, Novacastra) which is an extracellular matrix protein with 34-kilo dalton in weight was stained for immunohistochemical examination. Streptavidin-Biotin triple immunoperoxidase method was used to determine OSP expression and cytoplasmic staining for OSP was considered as positive in renal tubular epithelium. The intensity of staining was scored as +1 (weak), +2 (moderate), and +3 (high).

All statistical analyses were performed by using SPSS for Windows, version 18.0 (Chicago, USA). The data were stated as the number of subjects or mean ± standard deviation. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were applied to compare the two groups and the multiple groups, respectively. The chi-square test was used for the comparison of categorical data. $P < 0.05$ was considered significant for all analyses.

Results

Serum BUN concentrations were significantly higher in the CsA, CsA + carvedilol, CsA + atorvastatin and CsA + atorvastatin + carvedilol groups compared to that of controls on day 22 (in each $p<0.05$). The BUN concentrations were lower in the treatment groups compared to the CsA group. However, statistical significance was observed only in the CsA + carvedilol + atorvastatin group ($p=0.03$). The lowest level was in the CsA + carvedilol + atorvastatin group when treatment groups compared with each other ($p=0.01$) (Table 1).

Serum creatinine level was significantly higher in the CsA group compared with the control group on day 22 ($p=0.002$). By contrast, significant changes were not detected in the treatment groups compared to the control group. The other three treatment groups had lower creatinine than the CsA group. However, statistical significance was observed only in the CsA + carvedilol + atorvastatin group ($p = 0.03$). There were no significant differences between treatment groups. Creatinine clearance was lower in all groups compared with

the controls, but statistical significance was not observed. It was lowest in the CsA group compared to treatment groups. Statistical significance, however, was found only in the CsA + carvedilol + atorvastatin group (p = 0.02). There was no significant difference between treatment groups (Table 1).

Tissue MDA levels were found to be higher in CsA group, CsA + atorvastatin and CsA + carvedilol groups than that of control group (p = 0.002, p = 0.01 and p = 0.05, respectively). Compared to CsA group, tissue MDA levels were significantly lower in group 3, 4 and 5 (p = 0.002; p = 0.004 and p = 0.004, respectively). The highest values were in CsA group and the lowest values were in the CsA + carvedilol group; inter-group differences were significant (p = 0.005). Tissue SOD level of CsA group was similar to control group. However, CsA + carvedilol and CsA + atorvastatin groups had higher levels of SOD than that of control group (p = 0.009 and p = 0.002, respectively). CsA + carvedilol and CsA + atorvastatin groups had higher SOD levels compared to CsA group (p = 0.04 and p = 0.01, respectively). It was no significant difference between the treatment groups. Tissue NO levels were lower in CsA, CsA + carvedilol and CsA + atorvastatin groups compared to the control group (p = 0.006, p = 0.04 and p = 0.004, respectively). Tissue NO levels were found to be higher only in CsA + carvedilol + atorvastatin group compared to CsA group (p = 0.006). The highest levels of NO were observed in CsA + carvedilol + atorvastatin group among all treatment groups (p = 0.01) (Table 2).

Table 1. Renal function parameters and their differences

	Control	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
BUN (mg/dl)	21,66±5,31	53,00±25,51[a]	33,83±5,34[a]	37,33±6,74[a]	27,66±2,87[a, b]
Creatinine(mg/dl)	0,45±0,02	0,50±0,02[a]	0,46±0,04	0,45±0,05	0,44±0,02[b]
CCl(mg/dl)	1,02±0,43	0,53±0,10	0,69±0,30	0,93±0,42	0,95±0,34[b]

Group 2: CsA; Group 3: CsA+Carvedilol; Group 4: CsA+Atorvastatin; Group 5: CsA+Carvedilol+Atorvastatin.

[a]compared to control group p<0,05, [b]compared to CsA group p<0,05

Table 2. Renal tissue MDA, SOD, NO levels and their differences

	Control	**Group 2**	**Group 3**	**Group 4**	**Group 5**
MDA nmol/g	52,26±6,63	88,53±10,21[a]	46,82±5,74[a]	66,45±8,00[a]	60,05±7,96[b]
SOD U/g	599,99±13,93	605,09±27,52	633,12±13,55[a, b]	645,85±18,63[a, b]	613,58±40,74
NO µmol/g	0,22±0,05	0,12±0,02[a]	0,15±0,04[a]	0,13±0,02[a]	0,21±0,02[b]

Group 2: CsA, Group 3: CsA+Carvedilol; Group 4: CsA+Atorvastatin; Group 5: CsA+Carvedilol+Atorvastatin. [a]compared to control group p<0,05, [b]compared to CsA group p<0,05

There was not glomerular basement membrane thickening or particular pathological changes with hematoxylin-eosin and PAS staining in the CsA group. Apical budding and hyaline casts in the tubular system were significantly higher in the CsA group than in treatment groups (p = 0.01 and p = 0.04, respectively) (Table 3). Some samples of tubules revealed calcification in groups, but it was not statistically significant. Extensive apoptosis, especially in the CsA group, was remarkable in tubule epithelial cells. The treatment group had a substantial decrease in apoptosis. (p = 0.006). Interstitial fibrosis was not detected in any samples using Masson trichrome stain. There was no interstitial vacuolization, wall thickening of arteries and arterioles, hyaline deposition, and lumen contraction. Osteopontin (OSP) showed strong positivity, especially in the CsA group. Granular cytoplasmic staining of OSP was observed in tubules and medullary regions. OSP density was lower in the treatment group. Moreover, the OSP staining was different between cyclosporine and the treatment groups and statistically significant (p = 0.04) (Table 4).

Table 3. Histopathological changes in the groups				
	Apical budding		Hyaline cast	
	Yes	No	Yes	No
Control	0	6	1	5
Group 2	6	0	5	1
Group 3	1	5	2	3
Group 4	1	5	0	6
Group 5	1	5[a]	1	5[b]
Group 2: CsA, Group 3: CsA+Carvedilol, Group 4: CsA+Atorvastatin, Group 5: CsA+Carvedilol+Atorvastatin. [a]Difference between groups for apical budding p<0,05, [b]Difference between groups for hyalen casts p<0,05				

Discussion

In the present study, we examined the potential renoprotective effects of carvedilol and atorvastatin in CsA induced kidney injury using biochemical and histopathological alterations in a rat model. Our results showed that CsA leads to renal dysfunction, the elevation of tissue MDA level, and carvedilol and atorvastatin would reduce the kidney function deterioration.

CsA induced chronic ischemia begins with arteriolar vasoconstriction and subsequently proceeds with hyalinosis. RAS activation is a critical mechanism for CsA-induced vasoconstriction.[22-25] Carvedilol is a potent vasodilator agent which blocks α1, β1, β2 adrenergic receptors and has anti-oxidant and anti-fibrotic effects. We hypothesized that carvedilol might inhibit CsA-induced sympathetic activity and might suppress RAS activity via β receptors. Our findings supported this hypothesis; carvedilol lessened the biochemical and histopathological findings associated with CsA use. It also reduces the activity of angiotensin II, thus preserving renal blood flow and glomerular filtration in this manner.[26,27] On the other hand, apoptosis has been mainly recognized as a marker of chronic CsA nephrotoxicity in previous studies with similar modeling.[28] Because apoptosis is the precursor lesion, if our study had continued, other histopathological findings, especially fibrosis, would have been developed in later stages.

Table 4. Histopathological changes and osteopontin staining in the groups					
	Apoptosis		Osteopontin		
	Yes	No	Negative	Weak Positivity	Strong Positivity
Control	0	6	5	1	0
Group 2	4	2	0	2	4
Group 3	1	5	2	3	1
Group 4	0	6	2	3	1
Group 5	0	6[b]	4	2	0[a]
Group 2: CsA, Group 3: CsA+Carvedilol, Group 4: CsA+Atorvastatin, Group 5: CsA+Carvedilol+Atorvastatin. [a]Difference between groups for apoptosis p<0.01, [b]Difference between groups for osteopontin p<0,05					

The other aspect is a decrease in nitric oxide release in chronic CsA users, which increases mesangial cell proliferation, extracellular matrix protein synthesis, interstitial inflammatory cell infiltration, and glomerular thrombosis.[3] In-vitro and in-vivo studies showed reduced glomerular and interstitial fibrosis through anti-fibrotic effects of endothelial synthase mediated NO release.[16] Carvedilol improves endothelial functions, facilitates the release of nitric oxide and the other vasodilator agents.[29] In our study, higher nitric oxide levels have been observed in the carvedilol group, but the results did not reach statistical significance. We considered

that the duration of carvedilol therapy might have influenced the increase in NO levels. Other studies with longer durations support our results. Besides the hemodynamic effects of NO, it has anti-fibrotic and anti-inflammatory effects as well. In these studies, it has been suggested that NO may inhibit the formation of type 4 collagen, matrix proteins, plasminogen activator-1, α- smooth muscle actin, and TGF-β1. NO also has a blocking effect on macrophages infiltration that contributes to the anti-fibrotic activity.[30,31]

The chronic ischemic process following chronic CsA use increases reactive oxygen species exceeding the compensatory capacity of biological anti-oxidant molecules. By the way, increased oxidative stress causes renal cell damage, death via apoptosis, interstitial fibrosis, and tubular atrophy.[3] MDA is a product of lipid peroxidation and a well-known marker of oxidative stress. The use of carvedilol has been shown to provide antioxidant action by suppressing malondialdehyde levels.[15] In our study, we have shown decreased MDA levels in the carvedilol plus CsA group. This group of rats also had increased tissue SOD level, an indicator of antioxidant activity. Furthermore, we showed a significant reduction in apoptosis in the carvedilol group. All these findings vigorously support that carvedilol has a favorable effect on oxidative stress and provided histopathological improvement. Therefore, we consider that carvedilol might be protective in chronic CsA nephrotoxicity. More study is needed to support these findings. A recent study evaluated the effect of nebivolol, the 3rd generation beta-blocker such as carvedilol, on cyclosporine nephrotoxicity. ADMA levels, an important indicator of increased inflammation and oxidative stress in the study, were measured in rat sera. In addition, ADMA is a NO synthase inhibitor. Therefore, elevated ADMA levels caused by cyclosporine may cause a decrease in NO levels. The study showed a significant decrease in ADMA levels by using nebivolol in the rat kidneys.[8] When evaluated together, this conclusion and ours support that the third-generation beta-blockers such as carvedilol may have anti-oxidant and anti-inflammatory effects by increasing NO levels. Especially in our study, favorable effects on oxidative stress and NO levels were shown at the tissue level making the results more consistent. In addition, our study is the first research to evaluate the effect of carvedilol on the tissue MDA, SOD, and NO levels in cyclosporine nephrotoxicity in the literature. Ultimately, these advantageous effects may have prevented cyclosporine nephrotoxicity.

Statins or 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors are the drug of choice for lowering cholesterol. This class of drugs also has pleiotropic effects such as regulation of endothelial function, NO synthesis, the reduction of oxidative stress, and inflammation. Regarding kidneys, previous data showed impaired mesangial and vascular smooth muscle cell proliferation, mesangial matrix expansion, and macrophage infiltration by using statins.[16,17] Therefore, statins could provide additional benefits in preventing fibrosis, interstitial inflammation, and oxidative stress in the setting of chronic CsA nephrotoxicity. There is limited data in the literature at this point. Li et al. observed decreased inflammation and fibrosis using pravastatin and cyclosporine in an experimental study.[32] Zhou Seng et al. have shown suppressed oxidative stress in renal tissue of rats by using a statin.[16] In the present study, we have determined improved kidney functions and histopathological findings in the atorvastatin group. The antioxidant effect is of great importance in the prevention of nephrotoxicity. Statin therapy has a further positive impact on rising levels of NO in the renal tissue. The antioxidant effect can also increase the NO bioavailability.[8] We have shown a higher NO value in the atorvastatin group; there was, however, no statistical significance, perhaps due to the short duration of the study.

In the setting of chronic CsA nephropathy, the inflammatory process significantly contributes to fibrosis of renal tissue.[19] It has been shown that OPN expression increases macrophage and monocyte chemotaxis and eventually increases the progression of renal fibrosis.[21] In our study, osteopontin staining was of lesser intensity, especially in the atorvastatin group. Atorvastatin and carvedilol usage might be effective strategies in suppressing the OSP expression on a tissue level. We have also shown that kidney function tests and histopathological findings were better in the combination group of carvedilol and atorvastatin. We considered that both have an anti-oxidative function by inhibiting OPN expression in addition to their anti-adrenergic and anti-inflammatory effects, respectively. They also increase the bioavailability and synthesis of NO. As a result, the combined treatment could better protect kidney function biochemically with the favorable impacts on inflammation, oxidative stress, and NO synthesis, which will help decrease apoptosis histopathologically.

The weaknesses of our study also need to be considered in interpreting our results. Short study time may have prevented the emergence of complete histopathological findings. Secondly, the effects of carvedilol and atorvastatin on pro-fibrotic markers such as TGF-β1 and fibronectin have not been evaluated. Therefore, it is difficult to interpret the impacts of these treatments on renal tissue fibrosis.

In conclusion, carvedilol and atorvastatin were protective against the chronic CsA nephropathy, both in the histological and biochemical evaluation in our study. These agents have provided a protective effect on renal function separately, and when combining, the action was more prominent. However, further in vitro and in vivo studies are needed to define the protective impact of the treatment. In addition, because of the multifactorial pathogenesis of chronic CsA nephrotoxicity, it could be considered that a single agent may not be adequate for a protective effect. Therefore, in vivo studies using combination medications would provide more benefits.

REFERENCES

1. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med*. 1989;321(25):1725-1738. https://doi:10.1056/NEJM198912213212507.

2. Li C, Lim SW, Sun BK, Yang CW. Chronic cyclosporine nephrotoxicity: new insights and preventive strategies. *Yonsei Med J*. 2004;45(6):1004-1016. https://doi:10.3349/ymj.2004.45.6.1004.

3. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004;78(4):557-565. https://doi:10.1097/01.tp.0000128636.70499.6e.

4. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508. https://doi:10.2215/CJN.04800908.

5. Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM, Yi H, Bennett WM. Expression of apoptosis regulatory genes in chronic cyclosporine nephrotoxicity favors apoptosis. *Kidney Int*. 1999;56(6):2147-2159. https://doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00794.x.

6. Lim S-W, Li C, Sun B-K, et al. Long-term treatment with cyclosporine decreases aquaporins and urea transporters in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(1):F139-51. https://doi:10.1152/ajprenal.00240.2003.

7. Liptak P, Ivanyi B. Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(7):398-404; quiz following 404. https://doi:10.1038/ncpneph0225.

8. Hewedy WA, Mostafa DK. Nebivolol suppresses asymmetric dimethylarginine and attenuates cyclosporine-induced nephrotoxicity and endothelial dysfunction in rats. *Pharmacol Rep*. 2016;68(6):1319-1325. https://doi:10.1016/j.pharep.2016.08.009.

9. Morales JM, Rodriguez-Paternina E, Araque A, et al. Long-term protective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: a 5-year prospective randomized study. *Transplant Proc* [serial online]. 1994;26(5):2598-2599.

10. Kuypers DRJ, Neumayer HH, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL, Vanrenterghem Y. Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation*. 2004;78(8):1204-1211. https://doi:10.1097/01.tp.0000137793.23371.42.

11. Campistol JM, Iñigo P, Jimenez W, et al. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int*. 1999;56(2):714-719. https://doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00597.x.

12. Nast CC, Hirschberg R, Artishevsky A, Adler SG. Misoprostol Partially Inhibits the Renal Scarring of Chronic Cyclosporine Nephrotoxicity. *Am J Ther*. 1995;2(11):882-885. https://doi:10.1097/00045391-199511000-00009.

13. Chander V, Chopra K. Effect of molsidomine and L-arginine in cyclosporine nephrotoxicity: role of nitric oxide. *Toxicology*. 2005;207(3):463-474. https://doi:10.1016/j.tox.2004.10.018.

14. Noguchi N, Nishino K, Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(9):1069-1076. https://doi:10.1016/s0006-2952(99)00417-7.

15. Cargnoni A, Ceconi C, Bernocchi P, et al. Reduction of oxidative stress by carvedilol: role in maintenance of ischaemic myocardium viability. *Cardiovasc Res*. 2000;47(3):556-566. https://doi:10.1016/s0008-6363(00)00082-1.

16. Zhou M-S, Schuman IH, Jaimes EA, Raij L. Renoprotection by statins is linked to a decrease in renal oxidative stress, TGF-beta, and fibronectin with concomitant increase in nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(1):F53-9. https://doi:10.1152/ajprenal.00041.2008.

17. Zhang W, Liu M, Wu Y, Zhu P, Yin C, Gu M. Protective effects of atorvastatin on chronic allograft nephropathy in rats. *J Surg Res*. 2007;143(2):428-436. https://doi:10.1016/j.jss.2006.12.557.

18. Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, et al. Synergistic effects of mycophenolate mofetil and losartan in a model of chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation*. 2003;75(3):309-315. https://doi:10.1097/01.TP.0000045034.48833.51.

19. Thomas SE, Andoh TF, Pichler RH, et al. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney Int*. 1998;53(4):897-908. https://doi:10.1111/j.1523-1755.1998.00835.x.

20. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int*. 1997;52(3):660-673. https://doi:10.1038/ki.1997.380.

21. Pichler RH, Franceschini N, Young BA, et al. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(4):1186-1196. https://doi:10.1681/ASN.V641186.

22. Kopp JB, Klotman PE. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1(2):162-179. https://doi:10.1681/ASN.V12162.

23. Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system; new perspectives. *Curr Drug Metab*. 2002;3(1):61-71. https://doi:10.2174/1389200023337964.

24. Roullet JB, Xue H, McCarron DA, Holcomb S, Bennett WM. Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat. *J Clin Invest*. 1994;93(5):2244-2250. https://doi:10.1172/JCI117222.

25. Elzinga LW, Rosen S, Burdmann EA, Hatton DC, Lindsley J, Bennett WM. The role of renal sympathetic nerves in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation*. 2000;69(10):2149-2153. https://doi:10.1097/00007890-200005270-00033.

26. Yue TL, Mckenna PJ, Gu JL, Cheng HY, Ruffolo RR, Feuerstein GZ. Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension*. 1993;22(6):922-928. https://doi:10.1161/01.hyp.22.6.922.

27. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. *J Pharmacol Exp Ther* [serial online]. 1992;263(1):92-98.

28. Hortelano S, Castilla M, Torres AM, Tejedor A, Boscá L. Potentiation by nitric oxide of cyclosporin A and FK506-induced apoptosis in renal proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(12):2315-2323. https://doi:10.1681/ASN.V11122315.

29. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:151-160. https://doi:10.2147/VHRM.S20669.

30. Dursun S, Çuhadar S, Köseoğlu M, Atay A, Aktaş SG. The anti-inflammatory and antioxidant effects of pravastatin and nebivolol in rat aorta. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(3):229-233. https://doi:10.5152/akd.2013.4708.

31. Mercanoglu G, Safran N, Ahishali B B, Uzun H, Yalcin A, Mercanoglu F. Nitric oxide mediated effects of nebivolol in myocardial infarction: the source of nitric oxide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [serial online]. 2015;19(24):4872-4889.

32. Li C, Yang CW, Park JH, et al. Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(1):F46-57. https://doi:10.1152/ajprenal.00428.2002.

Presentation ID / Sunum No= 13

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-0085-2380

Accessory Spleen of the Mesoappendix: Case Report

Assoc. Prof. Dr. Servet Kocaöz[1], Dr. Fırat Canlıkarakaya[1], Assoc. Prof. Dr. Mustafa Ömer Yazıcıoğlu[1]

[1] Ankara City Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey.

Abstract

Background: AS is rarely seen in the mesoappendix. We present a case of AS that we encountered incidentally in a patient who underwent laparoscopic appendectomy for acute appendicitis. Case Report: A 21-year-old male patient was admitted to the emergency service of our hospital with a complaint of abdominal pain that started around the navel 16 hours ago and then intensified in the right lower quadrant of the abdomen. In the USG performed in the emergency room, the diameter of the appendix was 8.8 mm and the response to compression was lost, mesentery contamination and periappendicular 3 cm reactive free fluid were detected. When examined with a telescope for laparoscopic appendectomy, 3x5 cm AS extending from the cecum mesentery to the mesoappendix was detected. Since the patient did not have any hematological disorder, only appendectomy was performed. The patient was discharged healing. There was no problem in the follow-up. Conclusion: AS is a rare condition in the mesoappendix. In the absence of a hematological disorder, it is encountered incidentally during an intra-abdominal operation. A good imaging should be done and / or diagnostic laparoscopy should be done to avoid any problems during the operation.

Keywords: Spleen; Laparoscopy; Appendicitis; Mesentery

Backgroud

Accessory spleen (AS) develops due to incomplete fusion of splenic masses originating from the dorsal mesogastrium during embryonic growth [1]. AS can be detected most frequently in the splenic hilum, vascular peduncle, around the tail of the pancreas, greater omentum, gastric curvature, small and large intestine mesentery, left ovary, left testicle and Douglas [2]. A patient may have more than one AS in different locations [3,4]. AS can be easily detected by Ultrasonography (USG), Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Technetium Sulfur Colloid Scintigraphy [5]. The prevalence of AS in imaging methods and autopsy studies ranges from 1% to 14.5% [6,7]. Splenosis cases secondary to previous trauma or operation in the appendix meso have been reported [8,9]. However, AS extending from the cecum mesentery to the mesoappendix was not encountered in the literature.

Case Report

A 21-year-old male patient was admitted to the emergency service of our hospital with a complaint of abdominal pain that started around the navel 16 hours ago and then intensified in the right lower quadrant of

the abdomen. When asked to the patient, he reported that he did not have nausea and vomiting, nor did he have diarrhea or constipation. He also said that he had no complaints while urinating. The patient, who had a good appetite at the beginning, said that he did not want to eat anything now. There was no previous surgery or trauma in the patient's history. He had no systemic or chronic diseases followed. In addition, he reported that he had no drug use and allergy for any disease. He said that while the patient's pain was ambiguous around the navel, it became a sharp pain felt more in the right lower quadrant of the abdomen. In the physical examination of the patient vital signs as follows his body temperature was 36.7 ° C, his blood pressure was 125/82 mmHg, his pulse was 82 / min., and respiratory rate 12 / min. The abdominal examination was not found in scar. Physical examination were detected tenderness, defense, minimal rigidity and rebound positivity in the right lower quadrant. In the blood count of the patient, it was seen that white blood cell (WBC) was 12.610/mL (3.9-10.2/mL), neutrophil 7.850/mL (1.5-7.7mL) hemoglobin (Hb) 16.6 g/dL (12-15.6 g/dL), platelet count (Plt) 260.000/mL (150.000-400.000 mL). Neutrophil percentage (Neu%) 62.3 (%42-77) left shift was not detected. In biochemical tests, creatine kinase (CK) 446 U/L (32-294 U/L), alanine amino transferase (ALT) 74 U/L (< 50 U/L), gammaglutamyl transferase (GGT) 118 U/L (< 35 U/L), lactate dehydrogenase (LDH) 361 U/L (120-246 U/L) and C-reactive protein (CRP) 9.6mg/L (0-0.005 mg/L) their values were high. In USG examination; Appendix diameter was measured as 8.8 mm and the response to compression was lost. There was contamination in the surrounding mesentery and free fluid reaching 3 cm of periappendicular. The patient's Alvarado score was 6. The radiologist did not report the mass near the appendix in the USG. However, in his report, he mentioned the findings indicating acute appendicitis that will be perforated when delayed. Therefore, preoperative CT scan was not performed on the patient in order to avoid delay due to additional examination. It was decided to perform diagnostic laparoscopy and laparoscopic appendectomy in the presence of acute appendicitis. The operation was performed under general anesthesia with the patient lying on his back. In order to perform laparoscopy, first pneumoperitoneum was created, then the port where the telescope would enter, and then the other 2 ports were placed. The trocars were placed and the omentum over the appendix was carefully pulled to the side. Approximately 3x5 cm AS was detected extending from the cecum mesos to the appendix mesos (Picture 1). It was also observed that the patient had Acute appendicitis. Since the position of the AS does not prevent laparoscopic appendectomy, laparoscopic appendectomy was performed carefully without damaging the AS. Afterwards, we investigated whether there was another AS in the abdomen. However, it was not found and the operation was terminated. The patient was discharged with recovery after 16 hours postoperatively.

Discussion

AS, which varies from a few millimeters to afew centimeters, is generally 1 cm in diameter. AS is usually detected incidentally and is mostly asymptomatic [7]. In our case, AS was 3x5 cm in size and was asymptomatic. 75% of AS can be found in the spleen hilum, 20% in the tail of the pancreas and 5% in the gastrosplenic ligaments, lienorenal ligaments, stomach wall, intestinal wall, greater omentum, mesentery, pelvis or scrotum [5]. In our case, there was an AS extending from the cecum to the appendix mesentery. Our case also had a separate vascular structure entering the AS hilum through the cecum mesos. It was easily detected laparoscopically thanks to our surgery planning. Laparoscopic appendectomy was performed on the patient without causing any harm to AS. Appendectomy could have been planned through an open surgery through a small incision. In this case, the AS could be injured during the pushing of the large omentum with the mounted tampon while searching the appendix vermiformis. Such a complication could cause us to enlarge the incision and deal with bleeding control. The distinctive aspect of our AS case from previously presented splenosis cases is the vascular structure in the hilus. When these hilus vessels are injured during the operation, it causes serious bleeding. During hemostasis, cecum mesentery injury may develop and an undesirable situation such as colon resection secondary to ischemia may be encountered. Therefore, it will be useful for surgeons to know this different anatomical location.

AS is morphologically and physiologically similar to a normal spleen. Therefore, it performs similar functions. It filters blood like normal spleen, removing old and damaged red blood cells and platelets from the circulation. It helps to destroy foreign microorganisms such as viruses, bacteria and fungi. It also plays a role in the production and maturation of white blood cells [10]. In our case, there was no abnormality in hematological parameters.

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired thrombocytopenia in which autoantibodies cause platelet destruction. Glucocorticoids or intravenous immunoglobulins (IVIG) are the first choice of treatment.

However, 20-60% of the patients do not respond to medical treatment [11,12]. It is accepted that splenic macrophages constitute autoantibodies to platelets [13]. Therefore, splenectomy is a preferred treatment option in patients who do not respond to medical treatment [11]. However, if there is AS or splenosis, preoperative diagnosis and removal all of the spleen tissue in the surgery are important for the success of the treatment [14]. Since there was no hematological pathology in our patient, any intervention was performed for AS.

USG, CT and Scintigraphy are frequently used in the diagnosis of AS and Splenosis. It can appear as lymph nodes, neoplastic growth, or splenosis on AS CT scans. Diagnosis of accessory spleen by imaging requires the use of nuclear medicine, especially scintigraphy [15]. However, scintigraphy sensitivity is higher in the diagnosis of patients who underwent splenectomy [16]. In our case, in the USG performed under emergency conditions, probably because it was covered with omentum, no report was made to suggest AS. As preoperative CT was not performed, AS was detected incidentally during laparoscopic surgery.

Conclusion

Splenosis in the mesoappendix is not a rare condition. However, anatomically localization of AS in the mesoappendix is rare. Knowing this anatomical location of AS is useful in preventing unnecessary bleeding and unwanted complications. In the absence of a hematological disorder, it is encountered incidentally during an intra-abdominal operation. Diagnosis with preoperative imaging methods can eliminate the cause of perioperative bleeding. Diagnostic laparoscopy should be performed in hospitals without emergency imaging. Preoperative diagnosis and determination of a good localization are important for the success of treatment in patients with hematological disorders.

References

1. Radu CC, Mutiu G, Pop O. Accessory spleen. Romanian J Morphol Embryol. 2014;55:1243–46.

2. Halpert B., Gyorkey F. Lesions observed in accessory spleens of 311 patients. Am J Clin Pathol. 1959;32(2):165-8.

3. Bergeron E, Ratte S, Jeannotte S, et al. The use of a handheld gamma probe for identifying two accessory spleens in difficult locations in the same patient. Ann Nucl Med. 2008;22(4):331-3.

4. Palumbo V, Mannino M, Teodoro M, et al. An extremely rare case of an oversized accessory spleen: case report and review of the literature. BMC Surg. 2019;19(1):45.

5. Yildiz AE, Ariyurek MO, Karcaaltincaba M. Splenic anomalies of shape, size, and location: pictorial essay. ScientificWorldJournal. 2013:321810.

6. Yigit Y, Ayhan H. Incidental CT Findings of Patients Who Admitted to ER Following a Traffic Accident. Turk J Emerg Med. 2016;14(1):9-14.

7. Vikse J, Sanna B, Henry BM, et al. The prevalence and morphometry of an accessory spleen: A meta-analysis and systematic review of 22,487 patients. Int J Surg. 2017;45:18-28.

8. Al Dandan O, Hassan A, Alsaif HS, et al. Splenosis of the Mesoappendix with Acute Appendicitis: A Case Report. Am J Case Rep. 2020;21:e921685.

9. al-Ahmadi M, Brundage S, Brody F, et al. Splenosis of the mesoappendix: case report and review of the literature. J R Coll Surg Edinb. 1998;43(3):200-2.

10. Bajwa SA, Kasi A. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Accessory Spleen. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519040.

11. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood. 2017;129(21):2829-2835.

12. Matzdorff A, Wörmann B. Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie [Diagnosis and Therapy of Immune thrombocytopenia]. Dtsch Med Wochenschr. 2018;143(15):1076-81.

13. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16.

14. Stanek A, Stefaniak T, Makarewicz W, et al. Accessory spleens: preoperative diagnostics limitations and operational strategy in laparoscopic approach to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura patients. Langenbecks Arch Surg. 2005;390(1):47-51.

15. d'Amico A, Cofalik A, Przeorek C, et al. Role of nuclear medicine imaging in differential diagnosis of accessory spleens in patients after splenectomy. Pol J Radiol. 2012;77(1):68-71.

16. Ekmekçi Ş, Diz-Küçükkaya R, Türkmen C, et al. Selective Spleen Scintigraphy in the Evaluation of Accessory Spleen/Splenosis in Splenectomized/Nonsplenectomized Patients and the Contribution of SPECT Imaging. Mol Imaging Radionucl Ther. 2015;24(1):1-7.

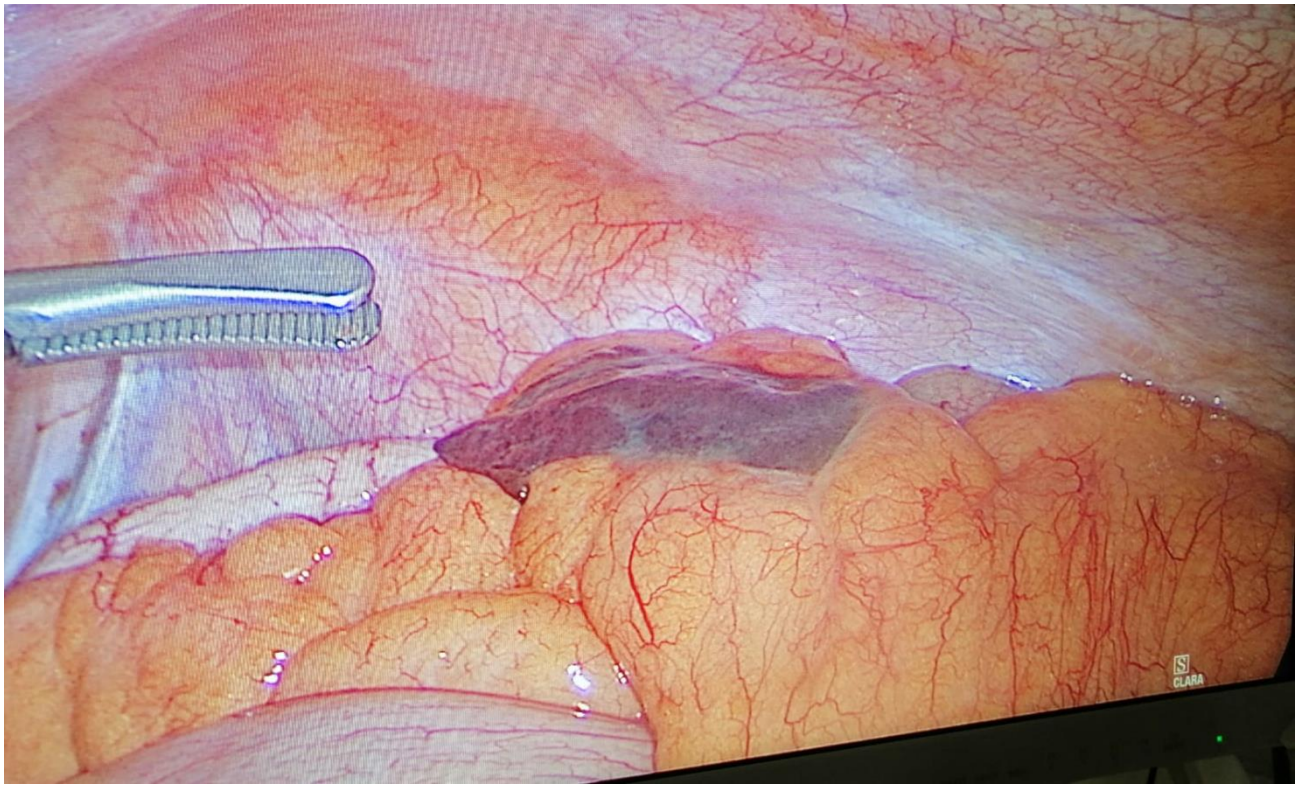


Photo 1. Image of AS detected during laparoscopic appendectomy when looking at the appendix with a telescope.

Table 1. AS localizations in the review literature

AS location	**Revised review literature**
Retroperitoneal space	2
Tail of the pankreas,	4
Intrapancreatic	11
Pancreatic parenchyma	2
Perisplenic	1
Splenic Hilum	8
Greater omentum,	1
Greater curve of the stomach,	2
Gastrosplenic Ligament	1
Along splenic artery	1
Left internal inguinal ring	1
Mesentery of small bowel	1
Splenocolic Ligament	1
Pelvic	1
Gonodal	1

Presentation ID / Sunum No= 263

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0002-6127-9303

Polietereterketon (PEEK) Polimerinin Kullanıldığı Protetik Restorasyonların Klinik Başarılarının Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme

Asst. Prof. Dr. Cumhur Korkmaz[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi*
**Corresponding author: Cumhur Korkmaz*

Özet

Amaç: PEEK (Polietereterketon), diş hekimliği alanında kullanımı gittikçe yaygınlaşan polimer yapıda bir materyaldir. Bu derlemenin amacı, PEEK materyalinin protetik diş hekimliği uygulamalarında kullanım alanlarını derlemek ve klinik başarılarını incelemektir. Metod: 'Polietereterketon', 'Sabit Protez', 'PEEK kron', 'Dental implant' ve 'Hibrit Protezler' anahtar kelimeleri kullanılarak, MedLine (PubMed), Web of Science ve Cochrane kütüphanesi elektronik veritabanında, 2011-2021 yılları arasında yapılmış olan araştırma ve çalışmalar tarandı. PEEK polimerinin kullanıldığı restorasyonların klinik başarılarının değerlendirildiği, İngilizce olarak yazılmış, randomize ve randomize olmayan kontrollü klinik çalışmalar incelendi ve özetlendi. Bulgular: Toplamda 458 çalışma saptandı. Başlık ve özet incelemesi sonucunda uygunluk ve dahil olma kriterleri belirlenerek 280 çalışma çıkarıldı. Ayrıntılı gözden geçirme için yeniden ele alınmış olan 178 çalışmadan 4 tanesi randomize kontrollü, 6 Tanesi randomize olmayan klinik çalışma olmak üzere 10 orijinal çalışmanın dahil edilme kriterlerinin tümünü karşıladığı görüldü. Çalışmanın verileri değerlendirildiğinde PEEK polimerinin, implant dayanağı, kuron/köprü restorayonları, hibrid protezler ve hareketli bölümlü protezlerde altyapı malzemesi olarak uygulandığı belirlendi. Çalışmada elde edilen veriler analiz edildiğinde; PEEK polimeri kullanılarak üretilen, kuron/köprü restorasyonları, implant destekli hareketli protezler, implant destekli sabit protezler, hareketli bölümlü protezler ve hibrit protezlerin yapıldığı, 6 ay ile 8 yıllık klinik takipli hastaların bulunduğu, %80 ile %100 arasında değişen sağ kalım oranları olduğu belirlendi. Sonuç: PEEK materyali, fiziksel ve kimyasal dayanıklılığı, korozyon direnci, biyouyumluluğu ve estetik gibi avantajları sayesinde protetik restorasyonlarda başarılı sonuçlar ortaya koymuştur. Malzemenin güvenilirliği konusunda, uzun dönem takipli yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polietereterketon, Sabit Protez, Peek Kron, Dental İmplant, Hibrit Protezler

Evaluation of Clinical Success of Prosthetic Restorations Using Polyetheretherketone (PEEK) Polymer: A Systematic Review

Abstract

Purpose: PEEK (Polyetheretherketone) is a polymer material that is becoming increasingly common in dentistry. The purpose of this review is to compile the usage areas of PEEK material in prosthetic dentistry applications and to examine its clinical successes. Method: Using the keywords 'Polyetheretherketone', 'Fixed denture', 'PEEK crowns', 'Dental implant' and 'Hybrid prosthesis', in MedLine (PubMed), Web of Science and Cochrane library electronic database, 2011-2021 Research and studies conducted between the years of Randomized and non-randomized controlled clinical studies, written in English, evaluating the clinical success of restorations using PEEK polymer were reviewed and summarized. Results: A total of 458 studies were identified. As a result of the title and summary review, eligibility and inclusion criteria were determined and 280 studies were excluded. Of the 178 studies reconsidered for detailed review, the 10 original studies, including 4 randomized controlled trials and 6 nonrandomized clinical trials, were found to meet all inclusion criteria. When the data of the study were evaluated, it was determined that PEEK polymer was applied as infrastructure material in implant abutments, crown/bridge restorations, hybrid prostheses and removable partial dentures. When the data obtained in the study were analyzed; It was determined that crown/bridge restorations, implant-supported removable dentures, implant-supported fixed dentures, removable partial dentures and hybrid prostheses produced using PEEK polymer were made, there were patients with 6 months to 8 years of clinical follow-up, with survival rates ranging from 80% to 100%. Conclusion: PEEK material has shown successful results in prosthetic restorations thanks to its advantages such as physical and chemical resistance, corrosion resistance, biocompatibility and aesthetics. More studies with long-term follow-up are needed on the safety of the material.

Keywords: Polyetheretherketone, Fixed Denture, Peek Crowns, Dental Implant, Hybrid Prosthesis

Giriş

Polietereterketon (PEEK), linear, aromatik, yarı kristalin, termoplastik ve yüksek performanslı bir polimerdir [1,2]. 300° C üzerinde sıcaklık dayanımına sahip, kimyasal ve fiziksel direnci yüksek, biyouyumlu, kemik yapısına yakın elastik modülüsü gösteren (3-4 GPa), estetik bir materyaldir [1-4]. PEEK materyali ilk olarak, türbin kanatları, uçak endüstrisi, otomotiv, kimya endüstrisi gibi alanlarda kullanılmaya başlanmış, daha sonraları korozyona ve radyasyona karşı dayanıklılık ve düşük geçirgenlik gibi özellikleri sayesinde endüstri alanında, metal alaşımlarına iyi bir alternatif olmuştur [5,6]. Üstün özelliklerinin keşfi ile, tıp ve diş hekimliğinin farklı alanlarında kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır [7-9].

Son yıllarda popülerliği artmış olan PEEK polimeri, rezin bağlı sabit protezlerde, endokuronlarda, implant destekli overdenture ve implant/diş destekli sabit protezlerde, hareketli bölümlü protezlerde alt yapı materyali olarak kullanılabilmektedir [10-14]. Ayrıca implant, implant abutmenti ve iyileşme başlıkları üretiminde de PEEK polimeri tercih edilebilmektedir [15-17].

İmplant materyali olarak kullanılan PEEK polimeri, titanyum ve seramikten üretilen implantlar ile karşılaştırıldığında, üzerine kaplanan kompozitlerin radyolusent görüntü sağlaması, spongioz kemiğe yakın elastisite modülüne sahip olmaları, yapısına katılan karbon fiber malzemeler ile elastisite modülünün kortikal kemiğe yakın (18 GPa) değerlere çıkarılabilmelerine olanak sağlaması ve estetik görünümleri sayesinde, gelecekte iyi bir alternatif olacağı değerlendirilmektedir [5,18,19].

İmplant destekli protetik restorasyonlarda abutment metaryali olarak, titanyum, zirkonyum, altın ve seramik gibi farklı materyaller kullanılmaktadır [20]. PEEK polimerinin, kemiğin elastisite modülüsüne yakın olması nedeniyle gelen çiğneme kuvvetlerinin dağılımının homojen olması ve stresin azaltılarak remodelasyonun hızlanmasına katkı sağlamaktadır. Koutouzis ve ark. [21]'nın yaptığı bir çalışmada, PEEK ve titanyum abutmentlerin etrafında yumuşak doku inflamasyonu ve kemik rezorpsiyonu açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Kobalt-Krom (Co-Cr) alaşımlarından üretilen metal altyapılı hareketli bölümlü protezlerle karşılaştırıldığında PEEK polimeri, estetik görünümü, alerjik reaksiyona sebep olmaması, polisaj imkânı, hasta ağzında metalik tat oluşturmaması, mikrobiyal plak oluşumuna izin vermemesi ve aşınmaya karşı direnci sayesinde, altyapı ve hassas bağlantı parçalarının üretiminde tercih edilebilmektedirler [10,22,23].

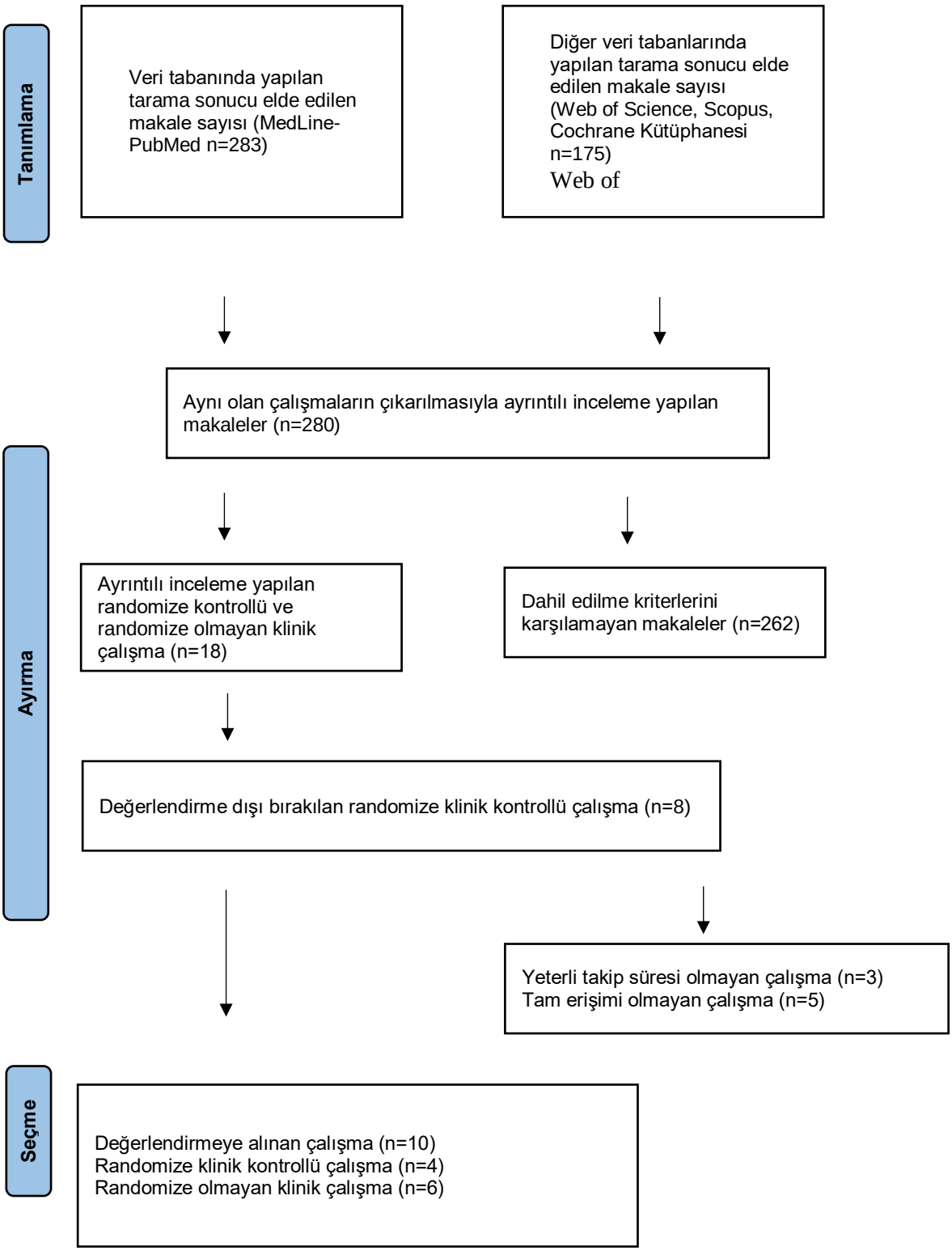
Materyalin hafif olması, ağız ortamında korozyona uğramaması, metal alerjisine neden olmaması sayesinde, kron/köprü restorasyonlarında metal alt yapılı protezlere iyi bir alternatif oluşturmaktadırlar [14,24,25]. Altyapı materyali olarak PEEK polimeri ile üretilmiş 3 üyeli posterior köprülerin, çiğneme kuvvetlerine karşı oldukça dirençli oldukları belirtilmiştir [23]. Metal altyapılara göre doğal dişe yakın görünümlerine rağmen, translüsenslerinin düşüklüğü ve grimsi-kahverengi rengi nedeniyle kompozit rezin ile veneer uygulamasının estetiğe katkı sağlayacağı ifade edilmiştir [25-27]. Ayrıca Bilgisayar Destekli Tasarım/Bilgisayar Destekli Üretim (CAD/CAM) teknolojisi ile elde edilen PEK kuron/köprü protezlerinin kırılma direnci, lityum disilikat cam seramik, alüminyum ve zirkonyumla karşılaştırıldığında, daha yüksek değerler ortaya koymuştur [5]. Tüm veriler değerlendirildiğinde; bu sistematik derlemenin amacı, diş hekimliğinin farklı alanlarında kullanılmaya başlanmış olan PEEK polimerinin, klinik başarılarının değerlendirilmesi ve incelemesidir.

Materyal ve Metod

Bu sistematik derleme için; PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) beyanına uygun olarak, 2011-2021 tarihleri arasında Pubmed (Medline), Cochrane Library, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında, "Polietereterketon, "Sabit protez", "PEEK kuron", "Dental implant" ve "Hibrit protezler" anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapılmıştır [28]. "PICOS" uygulama planı çerçevesinde: Katılımcılar; (Population) tam ve kısmi diş eksikliği olan hastalar, Girişim (Intervention); tedavi çeşitleri ve anahtar kelimeler, Karşılaştırma (Comparison); geleneksel alt yapı materyalleri Sonuç (Outcome); uygulanan tedavi şekilleri ve sağ kalım yüzdeleri, Araştırma tasarımı (Study Design); randomize kontrollü ve randomize olmayan klinik çalışmalar ile "Polietereterketon polimeri, protetik diş hekimliği uygulamalarında altyapı materyali olarak kullanılabilir mi?" sorusunun cevabına odaklanıldı.

Çalışmaya; İngilizce dilinde yayımlanmış, PEEK polimerinin alt yapı malzemesi olarak kullanıldığı, implant ve/veya diş destekli, sabit ve/veya hareketli protez yapılmış, randomize kontrollü veya randomize olmayan klinik çalışmalar dahil edilmiştir. İngilizce dili dışında yayımlanmış, in-vitro veya sonlu elemanlar analizi kullanılarak yapılmış çalışmalar ile geleneksel (narrative) derleme çalışmaları dahil edilmemiştir.

Çalışmalar, PRISMA beyanına uygun olarak, tek bir araştırıcı tarafından, başlık ve özetleri bağımsız bir şekilde incelenmiş, dahil edilme kriterlerini karşılayanlar değerlendirmeye alınmıştır (Şekil 1). Elde edilen veriler; çalışmanın yazar/yazarları, yılı, çalışma tipi, hasta/restorasyon sayısı, yapılan protez tipi, kullanılan materyal, takip zamanı, sağ kalım oranına göre listelenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda taraf tutma riskini değerlendirmede The Cochrane Collaboration [29], randomize olmayan klinik çalışmalarda Newcastle-Ottawa çizelgeleri [30] kullanılmıştır.



Şekil 1. PRISMA beyanında belirtildiği gibi değerlendirilen çalışmaların akış şeması [28]

Bulgular

Tarama sonucunda, 178 çalışmanın başlık ve özet incelemesi yapılarak, dahil edilme kriterlerini karşılamayan 158 çalışma değerlendirme dışı bırakılmasına karar verilmiştir. Yapılan kapsamlı araştırma sonucunda 5 tane randomize kontrollü, 5 tane randomize olmayan klinik çalışma verileri değerlendirilmiştir [31-40]. Bu değerlendirilen çalışmalar, yapılan protetik restorasyon tipine göre gruplandırılmış, kron/köprü restorasyonları grubunda (Grup I) 3 çalışma, implant destekli overdenture grubunda (Grup II) 2 çalışma,

implant destekli sabit protez grubunda (Grup III) 2 çalışma, hareketli bölümlü protezler grubunda (Grup IV) 1 çalışma ve hibrit protezler grubunda (Grup IV) ise 2 çalışma değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 1). Yapılan gruplamayı takiben her bir grubun sağ kalım oranları incelenerek açıklayıcı bilgiler Tablo 2'de belirtilmiştir (Tablo 2)

Tablo 1: Değerlendirilen çalışmaların oluşturulan gruplara göre dağılımı

Grup I: Kuron/Köprü Restorasyonları	**Klur ve ark.[31]., Sulaya ve ark.[32], Rajamani ve ark.[33]**
Grup II: İmplant Destekli Overdenture	Mangano ve ark.[34], Bayer ve ark.[35]
Grup III: İmplant Destekli Sabit Protez	Raj ve ark.[36], Ayyadanveettil ve ark.[37]
Grup IV: Hareketli Bölümlü Protezler	Ali ve ark.[38]
Grup V: Hibrit Protezler	Malo ve ark.[39], Nobre ve ark.[40]

Tablo 2: Derleme için seçilen çalışmaların karakteristiği

Yazar ve yılı	Çalışma tipi	Hasta/ Restorasyon sayısı	Yapılan protez tipi	Kullanılan materyal	Takip zamanı	Sağ kalım oranı
Klur ve ark.[31],2019	Randomize kontrollü klinik çalışma	22/71	Tek kuron/ 3 üye köprü	PEEK CoCr	6 ay	%100
Sulaya ve ark.[32], 2020	Prospektif çalışma	20/20	Tek kuron	PEEK	1 yıl	%90
Rajamani ve ark.[33], 2021	Randomize kontrollü klinik çalışma	40/40	İnley	PEEK Zirkonya seramik	8 yıl	%90 %95
Mangano ve ark.[34],2019	Prospektif çalışma	15/60	İmplant destekli overdenture	PEEK	1 yıl	%80
Bayer ve ark.[35],2012	Prospektif çalışma	30/30	İmplant destekli overdenture	PEEK	6 ay	%80
Raj ve ark.[36],2020	Prospektif çalışma	20/20	3 üye köprü	PEEK	1 yıl	%95
Ayyadanveettil ve ark.[37],2021	Randomize kontrollü klinik çalışma	40/40	Tek kuron	20 PEEK abutment 20 Zirkonyum abutment	5 yıl	%100
Ali ve ark.[38],2020	Randomize kontrollü klinik çalışma	26/26	Hareketli bölümlü protez	PEEK CoCr	1 yıl	%100
Malo ve ark.[39],2018	Prospektif çalışma	37/49	Hibrit protez	PEEK	1 yıl	%98
Nobre ve ark.[40],2020	Prospektif çalışma	37/49	Hibrit protez	PEEK	3 yıl	%98

Değerlendirilen çalışmaların %90'ı 2018-2021 yılları aralığında yayımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda hastaların, 6 ay ile 8 yıl aralığında klinik takipleri yapılmış olup, %30'unda %100 başarı oranı bildirilmiştir. Makalelerin %40'ı randomize kontrollü klinik çalışma, diğer %60'si ise randomize olmayan klinik çalışmadan oluşmuştur.

Kuron/köprü restorasyonları olan Grup I'de, 3 adet çalışma incelenmiş, farklı materyallerden üretilen restorasyonların karşılaştırıldığı, 1 tanesi 6 aylık takipli tek kuron ve 3 üyeli köprü restorasyonu, diğer iki tanesi ise 1 yıl ve 8 yıl takipli tek kuron ve inley restorasyonları olarak bildirilmiştir. Başarı oranları ise %90 ile %100 olarak rapor edilmiştir [31-33].

İmplant destekli overdentureların olduğu Grup II'de 2 çalışma incelenmiş, bu çalışmalarda, bar tutucuların kullanıldığı overdentureların 6 ay ile 1 yıllık takipleri yapılmış, sağ kalım oranları tartışılmıştır [34,35].

İmplant destekli sabit protezlerin incelendiği Grup III'de de 2 çalışma mevcut olup, 1 çalışmada PEEK altyapı ile hazırlanmış 3 üye köprü, diğer çalışmada ise PEEK ve zirkonya alt yapı ile hazırlanmış tek kuronlar karşılaştırılmış 1 yıllık ve 5 yıllık takip sonuçları değerlendirilmiştir [36,37].

Grup IV'de, altyapı materyali olarak PEEK polimeri ve CoCr metal alaşımının kullanıldığı hareketli bölümlü protezlerin karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir [38].

Grup V'de ise All-on-Four konsepti ile hazırlanan hibrit protezlerin sağ kalım oranlarının incelendiği 2 çalışma değerlendirilmiştir [39,40].

Değerlendirilen tüm çalışmalarda sağ kalım başarı oranları %80 ile %100 arasında rapor edilmiş olup bu oran; Grup I için %90-%100, Grup II için %80, Grup III için %95-%100, Grup IV için %100, Grup V için ise %98 olarak belirtilmiştir [31-40].

Tartışma

Bu sistematik derlemenin amacı, PEEK polimerinin kullanıldığı protetik restorasyonların klinik başarı ve sağ kalımlarının araştırılması ve sonuçlarının değerlendirilmesidir. Araştırmada kullanılan makaleler incelendiğinde, diş hekimliği uygulamalarında kullanımı gittikçe artan PEEK polimeri ile üretilen restorasyonların, sağ kalım ve hasta memnuniyeti açısından kabul edilebilir sonuçlar ortaya koyduğu, başarısızlık faktörlerine odaklanan bir yaklaşımın materyalin geliştirilme çalışmalarına ışık tutacağı değerlendirilmiştir.

Değerlendirilen çalışmalarda; PEEK, CoCr, zirkonya, materyalleri incelenmiş, değişen takip süreleri ile yorumlanarak sağ kalım oranları belirtilmiştir. Kuron/köprü restorasyonlarında hasta memnuniyet oranları yüksek değerler göstermiş, başarısızlığa, üst yapıda oluşan chipping kırığının neden olduğu rapor edilmiştir. PEEK polimerinin altyapı materyali olarak kullanıldığı hareketli bölümlü protezlerde başarı oranları kabul edilebilir seviyelerde bulunmuş olup, başarısızlık nedeni olarak, kullanılan yapay diş kırıklarının tamiri olarak belirtilmiştir. Hibrit protezlerde ise, yüksek başarı oranlarına rağmen en sık görülen komplikasyonun yine yapay diş kırıkları sonucu oluştuğu belirtilmiştir.

Grup I'de değerlendirilen çalışmalarda, diş destekli kuron/köprü restorasyonları incelenmiştir. Klur ve ark.[31] nın 22 hasta ile yaptıkları 6 aylık takipli çalışmada, CoCr altyapı ile hazırlanan veneer kuron/köprü restorasyonları ile PEEK altyapı ile hazırlanan kuron/köprü restorasyonları arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı, destek dişlerde, hassasiyet veya ağrı görülmediği, cep derinliğinde artış olmadığı ve üst yapıda chipping kırığı/çatlak görünmediği rapor edilmiştir. Sulaya ve ark.[32] yaptıkları çalışmalarında, 1 yıl takip sonunda 2 hastanın restorasyonunda chipping kırığı tespit etmişler, başarı oranını %90 olarak raporlamışlardır. Diğer bir çalışmada ise, Rajamani ve ark.[33], 40 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, PEEK ve zirkonya altyapı ile üretilen restorasyonların %90 ve %95 sağ kalım oranları gösterdiklerini ve başarısızlığın, chipping kırığı nedenli olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; PEEK altyapı materyali ile üretilen sabit restorasyonlar, hasta memnuniyeti, çevre dokularla biyouyumluluk ve estetik açıdan klinik olarak kabul edilebilir olsalar da daha uzun süreli takip çalışmaları ile bu verilerin desteklenmesi gerekmektedir.

Grup II'de, implant destekli overdenture restorasyonların olduğu makaleler değerlendirilmiştir. Mangano ve ark.[34], CAD/CAM ile PEEK polimerinden hazırladıkları implant destekli bar altyapıların, 1 yıllık takibini yaptıkları overdenture restorasyonları için %80 başarı oranı belirtmişler, başarısızlığın ana sebebinin ara parçalardaki adaptasyon sorunu olduğunu açıklamışlardır. Bayer ve ark.[35], implant destekli bar tutuculu

protezlerin, PEEK ile üretilmiş klipslerinin retantif kuvvetlerini değerlendirmişler, 6 ay sonunda sağ kalım oranını %80 olarak belirtilmiştir. Farklı ara parçaların kullanıldığı overdenturelar, klinik olarak kabul edilebilir sonuçlar ortaya koysa da retantif kuvvetleri ve hasta memnuniyeti açısından daha uzun süreli takipli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Grup III'de implant destekli sabit protezlerin uygulandığı makaleler incelenmiştir. Raj ve ark.[36]'nın, posterior bölgede yaptıkları PEEK altyapısı ile üretilen 3 üyeli köprü restorasyonlarında, %95 sağ kalım rapor etmişler, başarısızlık nedeninin desimantasyondan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayyadanveettil ve ark.[37],5 yıllık takipli çalışmalarında, PEEK ve zirkonya altyapıları üzerine lityum disilikat seramik ile hazırlanan implant destekli tek kuron restorasyonların, benzer biyolojik ve estetik sonuçlar gösterdiklerini, her iki restorasyon tipi için de %100 sağ kalım oranı ifade etmişlerdir.

Grup IV'de, Ali ve ark.[38]'nın, CoCr ve PEEK altyapıları ile hazırlanan hareketli bölümlü protezlerin klinik etkinliklerinin karşılaştırıldığı 1 yıllık takipli yürüttükleri çalışmalarında, %100 sağ kalım oranı belirtmişler ve her iki tip restorasyonun benzer sonuçlar ortaya koyduğunu rapor etmişlerdir.

Grup V'de, All-on-Four konsepti ile hazırlanmış, PEEK altyapının kullanıldığı hibrit protez çalışmaları değerlendirilmiştir. Malo ve ark.[39]'nın,37 hasta ile 1 yıl takipli yaptıkları çalışmalarında, %98 sağ kalım oranı bildirmişler. Başarısızlık nedeni olarak, protezde bulunan yapay diş kırıkları ifade edilmiştir. Nobre ve ark.[40],nın yaptıkları 3 yıl takipli çalışmalarında, %98 sağ kalım oranı rapor etmişlerdir. Başarısızlığın, protezlerdeki yapay diş kırıkları ve abutment vida kaybından meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Literatürde yapılan taramalarda, PEEK polimerinin kullanıldığı çalışmaların çoğunluğunun in-vitro olması ve uzun takipli klinik çalışmaların sayısının azlığı, materyalin klinik uygulanabilirliğini ve uzun dönem sağ kalım başarısını açıklamak için yeterli olmadığından, gelecekte yapılacak çalışmaların materyalin güvenilirliği ortaya koymak açısından önem arz etmektedir.

Sonuç

Bu derlemenin sınırlamaları değerlendirildiğinde;

PEEK polimeri ile hazırlanan farklı tip protetik restorasyonların 6 ay ile 8 yıllık takipli çalışmalarda yüksek sağ kalım oranları bildirilmiştir.

PEEK altyapının kullanıldığı tek kuron veya 3 üyeli köprü restorasyonlarında, biyolojik, mekanik ve estetik açıdan başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.

Hareketli bölümlü protezlerde altyapı materyali olarak kullanılan PEEK materyali, yapısal bütünlük ve hasta memnuniyeti açısından tercih edilebilir bir malzeme olmuştur.

Klinik başarıyı arttırmak için daha fazla uzun takipli çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Preis V, Hahnel S, Behr M, Bein L, Rosentritt M. In-vitro fatigue and fracture testing of CAD/CAM-materials in implant-supported molar crowns. Dent Mater. 2017;33(4):427–33.

2. Zoidis P, Bakiri E, Papathanasiou I, Zappi A. Modified PEEK as an alternative crown framework material for weak abutment teeth: a case report. Gen Dent. 2017;65(5):37–40.

3. Chen F, Ou H, Lu B, Long H. A constitutive model of polyether-ether-ketone (PEEK). J Mech Behav Biomed Mater. 2016; 53:427–433.

4. Skinner HB. Composite technology for total hip arthroplasty. Clin Orthop. 1988; (235): 224-36.

5. Tekin S, Cangül S, Adıgüzel Ö, Değer Y. Areas for use of PEEK material in dentistry. Int Dent Res 2018;8(2):84-92.

6. May R. Polyetheretherketones, in: H.F. Mark, N.M. Bikales, C.G. Overberger, G. Menges, J.I. Kroschiwitz (Eds.), Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, John Wiley and Sons, NewYork, 1988;313-320.

7. Kurz SM, Devine JN. Peek Biomaterials in Trauma, Orthopedic and Spinal İmplants. Biomaterials 2007;28(2):4845-4869.

8. Najeeb S, Khurshid Z, Matinlinna JP, Siddiqui F, Nassani MZ, Baroudi K. Nanomodified Peek Dental Implants: Bioactive Composites and Surface Modification—A Review. Int J Dent. 2015;2015:1-7.

9. Najeeb S, Zafar MS, Khurshid Z, Siddiqui F. Applications of polyetheretherketone (PEEK) in oral implantology and prosthodontics. J Prosthodont Res. 2016 Jan;60(1):12-9.

10. Zoidis P, Papathanasiou I, Polyzois G. The use of a modified poly-etherether-ketone (PEEK) as an alternative framework material for removable dental prostheses. A clinical report. J Prosthodont. 2016;25(7):580–4.

11. Zoidis P. The all-on-4 modified polyetheretherketone treatment approach: a clinical report. J Prosthet Dent. 2018;119(4):516–21.

12. Emera RM, Altonbary GY, Elbashir SA. Comparison between all zirconia, all PEEK, and zirconia-PEEK telescopic attachments for two implants retained mandibular complete overdentures: in vitro stress analysis study. J Dent Implant. 2019;9:24–9.

13. Zoidis P, Bakiri E, Polyzois G. Using modified polyetheretherketone (PEEK) as an alternative material for endocrown restorations: a short-term clinical report. J Prosthet Dent. 2017;117(3):335–9.

14. Zoidis P, Papathanasiou I. Modified PEEK resin-bonded fixed dental prosthesis as an interim restoration after implant placement. J Prosthet Dent. 2016;116(5):637–41.

15. Schwitalla A, Müller WD. PEEK dental implants: a review of the literature. J Oral Implantol. 2013;39:743–9.

16. Kaleli N, Sarac D, Külünk S, Öztürk Ö. Effect of different restorative crown and customized abutment materials on stress distribution in single implants and peripheral bone: a three-dimensional finite element analysis study. J Prosthet Dent. 2018;119(3):437–45.

17. Beretta M, Poli PP, Pieriboni S, Tansella S, Manfredini M, Cicciù M, et al. Periimplant soft tissue conditioning by means of customized healing abutment: a randomized controlled clinical trial. Materials (Basel). 2019;12(18):3041.

18. Chen F, Gatea S, Ou H, Lu B, Long H. Fracture characteristics of PEEK at various stress triaxialities. J Mech Behav Biomed Mater. 2016 Dec; 64:173-86.

19. Korn P, Elschner C, Schulz M, Range U, Mai R, Scheler U. MRI and dental implantology: Two which do not exclude each other. Biomaterials. 2015 Jun; 53:634-45.

20. AL-Rabab'ah M, Hamadneh W, Alsalem I, Khraisat A, Abu Karaky A. Use of High Performance Polymers as Dental Implant Abutments and Frameworks: A Case Series Report J Prosthodont. 2019 Apr;28(4):365-72.

21. Koutouzis T, Richardson J, Lundgren T. Comparative Soft and Hard Tissue Responses to Titanium and Polymer Healing Abutments. Journal Of Oral Implantology. 2011; (SPI): 174.

22. Tannous F, Steiner M, Shahin R, Kern M. Retentive forces and fatigue resistance of thermoplastic resin clasps. Dental Mater. 2012; 28:273–8.

23. Stawarczyk B, Thrun H, Eichberger M, Roos M, Edelhoff D, Schweiger J, et al. Effect of different surface pretreatments and adhesives on the load-bearing capacity of veneered 3-unit PEEK FDPs. J Prosthet Dent. 2015 Nov;114(5):666-73.

24. Bechir ES, Bechir A, Gioga C, Manu R, Burcea A, Dascalu IT. The advantages of BioHPP polymer as superstructure material in oral implantology. MATER PLAS. 2016: 53(3) / 394-8.

25. Rocha RF, Anami LC, Campos TM, Melo RM, Souza RO, Bottino MA. Bonding of the Polymer Polyetheretherketone (PEEK) to Human Dentin: Effect of Surface Treatments. Braz Dent J 2016;27(6):693-9.

26. Heimer S, Schmidlin PR, Roos M, Stawarczyk B. Surface properties of polyetheretherketone after different laboratory and chairside polishing protocols. J Prosthet Dent.2017 Mar;117(3):419-2.

27. Silthampitag P, Chaijareenont P, Tattakorn K, Banjongprasert C, Takahashi H, Arksornnukit M. Effect of surface pretreatments on resin composite bonding to PEEK. Dent Mater J 2016;35(4):668-74.

28. 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.

29. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC et al. The Cochrane collaboration' tool for assessing risk of bias in randomized trials. BMJ. 2011;343;d5928.

30. 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.

31. Klur T., Istabrak H., Ottersbach K., Stark H., Fichte M., Dirk C., Bourauel C. PEKK-made indirect temporary crowns and bridges: a clinical pilot study. Clinical Oral Investigations (2019) 23:771–777.

32. Sulaya K., Guttal S.S. Clinical evaluation of performance of single unit polyetheretherketone crown restoration-a pilot study. J Indian Prosthodont S. 2020;20:38-44.

33. Rajamani VK, Reyal SS, Gowda EM, Shashidhar MP. Comparative prospective clinical evaluation of computer aided design/ computer aided manufacturing milled BioHPP PEEK inlays and Zirconia inlays. J Indian Prosthodont Soc 2021;21:240-8.

34. Mangano F, Mangano C , Margiani B, Admakin O. Combining Intraoral and Face Scans for the Design and Fabrication of Computer-Assisted Design/Computer-Assisted Manufacturing (CAD/CAM) Polyether-Ether-Ketone (PEEK) Implant-Supported Bars for Maxillary Overdentures. Hindawi Scanning 2019; Article ID 4274715, 14 pages.

35. Bayer S, Komor N, Kramer A, Albrecht D, Mericske-Stern R, Enkling N. Retention force of plastic clips on implant bars: a randomized controlled trial. Clin. Oral Impl. Res. 23, 2012, 1377–1384.

36. Raj D.A., Chander N.G., Reddy J.R., Balasubramaniam M. Clinical acceptability of PEEK fixed dental prosthesis in partially edentulous patient – A one year single arm pilot study. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research 10 (2020) 523–528.

37. Ayyadanveettil P, Thavakkara V, Latha N, Pavanan M, Saraswathy A, Kuruniyan MS. Randomized clinical trial of zirconia and polyetheretherketone implant abutments for single-tooth implant restorations: A 5-year evaluation. J Prosthet Dent. 2021 Apr 28:S0022-3913(21)00147-5. doi: 10.1016/j.prosdent.2021.02.037. Epub ahead of print. PMID: 33933267.

38. Ali Z, Baker S, Sereno N, Martin N. A Pilot Randomized Controlled Crossover Trial Comparing Early OHRQoL Outcomes of Cobalt-Chromium Versus PEEK Removable Partial Denture Frameworks. Int J Prosthodont. 2020;33(4):386-392.

39. Maló P, de Araújo Nobre M, Moura Guedes C, Almeida R, Silva A, Sereno N, Legatheaux J. Short-term report of an ongoing prospective cohort study evaluating the outcome of full-arch implant-supported fixed hybrid polyetheretherketone-acrylic resin prostheses and the All-on-Four concept. Clin Implant Dent Relat Res. 2018;20(5):692-702.

40. de Araújo Nobre M, Moura Guedes C, Almeida R, Silva A, Sereno N. Hybrid Polyetheretherketone (PEEK)-Acrylic Resin Prostheses and the All-on-4 Concept: A Full-Arch Implant-Supported Fixed Solution with 3 Years of Follow-Up. J Clin Med. 2020 10;9(7):2187.

Presentation ID / Sunum No= 186

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0001-5309-0351

The Evaluation of Activities of Daily Living in Patients with Mild Cognitive Impairment

Asst. Prof. Dr. Şeyda Çankaya

Alaaddin Keykubat University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Alanya, Turkey

Abstract

Background: Mild Cognitive Impairment (MCI) refers to the transitional state between forgetfulness due to normal aging and dementia. People with MCI are much more likely to develop dementia, especially Alzheimer's disease. Although these patients have less cognitive impairment, their daily living activities are adversely affected. In order to improve the quality of life of patients, it is very important to examination of daily life parameters and take precautions in addition to cognitive evaluation. Aim: In this study, we aimed to draw attention to the deterioration in activities of daily living in MCI patients and to increase the awareness of clinicians on this issue. Method: Alzheimer's Disease Cooperative Study /Activities of Daily Living scale (ADCL) was applied to 30 MCI patients who applied to the neurology outpatient clinic to measure their activities of daily living. Taking notes, using the phone, going shopping, taking regular medication, finding belongings, talking about current events, watching television, starting complex activities, dating or It was determined that following the meetings, reading books, walking outside the home, and driving were impaired. Conclusion: Even in MCI, which is accepted as the stage before dementia, daily activities are significantly affected. Early detection of functional changes in MCI patients will increase the quality of life of patients by enabling early measures to be taken.

Keywords: Mild Cognitive Impairment, Activities of Daily Living, Quality of Life

Introduction

Related to progressive aging of the population, there is increasing concern about autonomy and quality of life (QoL) in the elderly. The concept of Mild Cognitive Impairment (MCI) has been characterized with a transitional state between normal cognitive aging and dementia [1]. Patients with MCI have cognitive complaints and decreased independence in daily life [2]. MCI is a condition that often progresses to dementia, in particular Alzheimer's disease (AD).[2] Thus, diagnosis of MCI and detecting the deteriorated daily life may lead to an early intervention allows raising patients' QoL and their families [3]. The studies have shown patients with MCI who have also functional impairment had a greater risk for dementia in the future. Despite a strong recommendation for applying the neuropsychological evaluation with functional measures in MCI patients, the application of the approved instruments is still not enough in the routine clinics.[4-6]

The Alzheimer's Disease Cooperative Study / Activities of Daily Living scale for MCI patients (ADCS/MCI/ADL24) is a functional evaluation scale for MCI patients, based on the information provided by an informant/carer, that tells the performance of patients in daily living.

The main aim of this study was to detect the impaired functional daily capacity in patients with MCI. Also, the relationship between ADL and cognitive impairment has been investigated. Furthermore, it has been aimed that raising awareness among clinicians for examining the activities of patients' daily lives.

Method

Patients who are admitting to the Neurology outpatient clinic at Alanya Research and Training Hospital have been recruited in this study. The ADCS/MCI/ADL24 scale was administered to caregivers of patients diagnosed with MCI by a Neurologist in line with the criteria recommended by the European Alzheimer's Disease Consortium MCI Working Group.[6,7]

The local ethics committee approved the study. Before any procedure, the participants gave their informed consent. Patients who are 60 years or older have been recruited.

ADCS/MCI/ADL24 scale is a functional scale based on the information provided by an informant/caregiver that describes the performance of patients in several activities of daily living.[8] The version with 24 items (score of 0 to 69) has six further items.

Mini Mental State Examination (MMSE) is widely used for a brief evaluation of the mental state and screening of dementia.[9] Subjects had to score above 22 if they had ≤11 years of education or above 27 if they had >11 years of schooling. These cut-off values adjusted to the education levels were similar to those found in other studies.[10,11]

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15.0, SPSS Inc: Chicago, IL). A significance level = 0.05 was used in all analyses. The normality of distribution of continuous variables was tested by one-sample Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables with normal distribution were presented as mean (standard deviation [SD]). The correlation between ADCS/MCI/ADL24 and MMSE has been analysed with Pearson correlation test.

Results

Thirty participants (20 women and 10 men) were included in the study. There were no statistical differences among the groups regarding the demographical variables (Table 1). Regarding the evaluation of the relationship between cognitive impairment and ADL, there was a significant correlation between ADCS/MCI/ADL24 and MMSE (p=0.001, pearson correlation) (Table 1). Age and gender were not correlated with ADCS/MCI/ADL24 score statistically (p=0.064 pearson correlation; p=0.073 Mann-Whitney U test, respectively). The frequencies of the scores in distinct items of ADCS/MCI/ADL24 are shown in Table 2.

Table 1. Demographical variables and results in the scales in patients with MCI

	MCI (N=30)	p-value
Age Mean (SD)	70.1 (6.5)	0.064
Sex Men Women	N=10 N=20	0.073
MMSE	24.4 (3.3)	< 0.001*
ADCS/MCI/ADL24	46.7 (8.3)	

ADCS/MCI/ADL24: Alzheimer's Disease Cooperative Study / Activities of Daily Living scale for MCI; MCI: Mild cognitive impairment; MMSE: Mini Mental State Examination; N: Number of patients. *p: significance level at <0.05 (Pearson correlation and Mann-Whitney U test).

It has been found that some activities impaired in MCI patients were controlling the cheque book, writing notes, keeping appointments or meeting, shopping, driving a car, reading and carrying through complex activities, and initiating complex activities (Table 2).

Table 2. Performances in the distinct items of ADCS/MCI/ADL24 scale in MCI patients. The mean (SD) scores are shown.

Item	**MCI**
1– finding personal belongings	2.6 (0.5)
2 – selecting one's clothes	2.5 (1.0)
3 – getting dressed	4.0 (0.2)
4 – cleaning a room	1.3 (0.9)
5 – balancing the cheque book or credit card	0.9 (0.9)*
6 – writing notes	0.8 (0.8)*
7 – doing the laundry	1.3 (0.9)
8– keeping appointments	1.8 (1.0)*
9 – using a telephone	2.7 (2.4)
10 – making a meal or snack	2.4 (0.9)
11 – travelling out of home	2.5 (0.9)
12 – talking about current events	2.7 (1.1)
13 – reading for over 5 minutes	1.5 (1.2)*
14 - watching television	2.2 (1.0)
15 – shopping	1.4 (0.7)*
16 – being left on one's own	2.9 (0.4)
17 – using household appliances	3.7 (0.8)
18 – practicing hobbies	2.4 (1.2)
19 – driving a car	0.6 (1.1)*

20 – taking medications	3.1 (1.1)
21– carrying through complex activities	0.9 (1.4)*
22 – initiating complex activities	0.5 (1.1)*
23 – time taken to perform complex tasks	2.2 (0.6)
24 – extraordinary circumstances	13%

MCI: Mild cognitive impairment, *: The impaired daily activities.

Discussion

The present study showed that the impaired ADL have high frequency and getting worse with cognitive decline. Previous studies showed main functional features differentiate healthy controls[1]. Also, declined ADL was found even when using different scales.[3,12]

Clinicians may have difficulties detecting ADL decline in patients with MCI in routine clinical practice. But, finding functional disturbances could allow better professional support such as environmental, psychosocial to the individuals.

Conclusion

The detection of functional changes with appropriate scales may contribute to raising the QoL of patients. Such as recommending regular physical activity, healthy eating, social activity, hobbies, and intellectual stimulation that can help slow cognitive decline. It can also be referred to national and community resources, including individual and carer support groups. The caregiver needs to learn and use respite care. Altogether, allow timely and targeted interventions to improve everyday function or prolong independence.

References

1. Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, et al. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people—the ADCS/MCI/ADL scale. *The journal of nutrition, health & aging.* 2010;14(8):703-709.

2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology.* 1999;56(3):303-308.

3. Cromwell DA, Eagar K, Poulos RG. The performance of instrumental activities of daily living scale in screening for cognitive impairment in elderly community residents. *Journal of clinical epidemiology.* 2003;56(2):131-137.

4. Nygård L. Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment? *Acta Neurologica Scandinavica.* 2003;107:42-46.

5. Peres K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo J, Dartigues J, Barberger-Gateau P. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology.* 2006;67(3):461-466.

6. Portet F, Ousset P, Visser P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006;77(6):714-718.

7. Artero S, Touchon J, Ritchie K. Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2001;16(11):1092-1097.

8. Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders.* 1997.

9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research.* 1975;12(3):189-198.

10. Uhlmann RF, Larson EB. Effect of education on the Mini-Mental State Examination as a screening test for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1991;39(9):876-880.

11. Ostrosky-Solís F, López-Arango G, Ardila A. Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied neuropsychology.* 2000;7(1):25-31.

12. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1992;40(11):1129-1134.

Presentation ID / Sunum No= 204

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-2926-6892

Sıçanlarda Deneysel Karaciğer İskemi-Reperfüzyon Modelinde Karaciğer ve Uzak Organ Hasarına Quercetinin Etkileri

Asst. Prof. Dr. Neziha Senem Arı[1]

[1]*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi*

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı sıçanlarda karaciğer iskemi-reperfüzyon modelinde karaciğer, akciğer, böbrek ve kalpte meydana gelen değişikliklerin ve bu değişikliklere Quercetin'in etkisinin histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak gösterilmesidir. Materyal ve metod: 18 adet Sprague Dawley sıçan; 1. Grup sham, 2. Grup iskemi-reperfüzyon, 3. Grup iskemi reperfüzyon +quercetin olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 3 gün boyunca gavaj yoluyla 1. Gruba distile su, 3. Gruba Quercetin verildi. 3. Gün sonunda 1. Gruba batın açma kapama, 2. Ve 3. Gruba hepatoduodenal ligamentin klemplenmesi ile 1 saat iskemi sonrası 4 saat reperfüzyon uygulanarak tüm sıçanlar sakrifiye edildi. Karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp doku örnekleri Hematoksilen Eozin (HE), Masson Trikrom, Periyodik Asit-Schiff (PAS); ayrıca apoptozu değerlendirmek için TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) deoxyuridine triphosphate nick end labeling assay) teknikleri ile boyanarak ışık mikroskobunda histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirildi. Bulgular: Karaciğerde; Hasar skoru; İR grubunda, sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, İR+Q grubunda İR grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştı. Yarı kantitatif skorlama parametrelerinde gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmezken, apoptotik indeks; İR grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek, İR+Q grubunda ise İR grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü. Akciğerde; Gruplar arasında akciğer hasar skorunda anlamlı düzeyde fark görülmedi. Apoptotik indeks; İR grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iken, İR+Q grubunda; İR grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştı. Böbreklerde; İR grubunda tübüler hücre dejenerasyonu ve intertübüler vasküler konjesyon sham grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Apoptotik indeks, İR grubunda sham ve İR+Q gruplarına göre yüksekken, İR+Q grubunda da sham grubuna göre yüksekti. Kalpte; miyokardial hücre dejenerasyonu ve vasküler hasar açısından gruplar arası fark bulunamadı. Apoptotik indeks; İR grubunda, sham ve İR+Q grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Sonuç: Karaciğerde deneysel olarak oluşturulan İR modelinde; karaciğer, akciğer, böbrek ve kalpte histopatolojik olarak hasar oluşmakta ve Quercetin uygulaması bu organlarda İR'ye bağlı hasarı ve apoptozisi azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Uzak Organ, İskemi-Reperfüzyon Hasarı, Quercetin

Giriş

Bir organın kan akışının bozulması; oksijen ve besin ihtiyacının karşılanamamasına neden olur ve belirli bir süre içinde hücre içi enerji depolarının boşalması, toksik metabolitlerin birikmesi ve oksidatif stres gibi birçok değişimi tetikleyerek iskemi ile sonuçlanır. Kan akımının belirli bir süre kesilmesinden sonra yeniden sağlanması ise oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen radikallerini (ROS) daha da artırarak ve inflamatuvar yanıtı uyararak hücresel düzeyde olan hasarı genişletir. Bu duruma iskemi-reperfüzyon hasarı

(İRH) adı verilir. Karaciğer hücreleri iskemiye oldukça duyarlı olup, özellikle travma veya tümör rezeksiyonu ve transplantasyon gibi uzamış cerrahiler sonrasında karaciğer dokusunda İRH riski yüksektir (1).

İRH'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında, deneysel hayvan modellerinin kullanılması oldukça faydalı olmuştur. Bu patofizyolojiden temel olarak iskemiye bağlı gelişen oksidatif stres ve reperfüzyon sonucunda açığa çıkan kemokinler, sitokinler, transkripsiyon faktörleri gibi birtakım inflamatuvar faktörler sorumlu tutulmaktadır (2). İskemi sırasında nekroza uğrayan hücrelerden, reperfüzyonla birlikte açığa çıkan, mitokondriyal peptidler gibi bazı endojen moleküller, karaciğerin makrofajları olan Kupffer hücrelerini uyarır. Kupffer hücreleri; ROS ve inflamatuvar mediatörleri açığa çıkarır, ayrıca vasküler yapıların endotel hücrelerinde büyük oranda apoptozise yol açar. Bu inflamasyon cevabı; inflamatuvar mediatörler tarafından bölgeye çağırılan ve karaciğer parankimine infiltre olan lökositler (özellikle nötrofiller) sayesinde daha da güçlü hale gelir (3).

Karaciğerde İRH varlığı, aynı zamanda diğer organları da tehdit etmektedir. Bunun sebebi; oksidatif stres sonucu açığa çıkan sitokinler yardımı ile inflamatuvar yanıtın uzak organlara da taşınmasıdır (4). Bazı durumlarda bu yanıt, multipl organ disfonksiyonu sendromuna (MODS) veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olarak ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir (5). Tüm bunlardan dolayı; oksidatif stres ve ROS artışı; İRH' nin önlenmesi ve tedavisinde hedef alınan temel patolojilerden birisidir. Antioksidatif tedavinin İRH'in neden olduğu karaciğer komplikasyonlarını azalttığı bilinmektedir (2,6).

Quercetin; tohumlar, kırmızı soğan, yaban mersini, elma gibi meyve ve sebzeler de dahil, birçok bitkide bulunan doğal bir flavonoiddir. Antioksidan, antiinflamatuar ve antifibrotik özelliklere sahip olan, oldukça aktif bir pigmenttir (6). Quercetinin birçok organ ve dokuda iskemi- reperfüzyona bağlı hasarı azalttığı veya önlediği gösterilmiştir (7,8). Quercetinin antioksidan etkileri arasında; serbest radikal süpürücü etkisi (9), nitrik oksit sentaz aktivitesini azaltma (9) ve ksantin oksidaz inhibisyonu önemlidir (10). Antiinflamatuvar etkisini ise siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ederek, ayrıca prostoglandinler ve lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörleri azaltarak gösterir (11). Yine antioksidan ve antiinflamatuvar süreçte önemli rol alan hem-oksijenaz 1 enzimini aktive ettiği gösterilmiştir (12). Ayrıca İRH'de reperfüzyon sırasında immobilize lökosit sayısını azaltarak inflamatuvar yanıtı ve uzak organların etkilenmesini de azaltmaktadır (13).

Bu çalışmada; sıçanlarda karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp dokularında İRH'ye bağlı histopatolojik değişimler üzerine Quercetinin etkileri incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Deneysel işlemler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nin (Trabzon, Türkiye) denek ve barınak imkanları kullanılarak yapıldı. Araştırma için ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 18 adet dişi Spraque Dawley tipi sıçan kullanıldı, All animals received humane care according to the criteria outlined in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the National Institutes of Health. Our study was approved by the Institutional Animal Ethical Committee of the Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey (Study protocol no: 2017-25).
Sıçanlara çeşme suyu ve standart sıçan yemi (Bayramoğlu Yem ve Un Sanayi Tic. A.Ş. Erzurum, Turkey) verilerek, tip III standart kafeslerde, 22±1° C de, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık döngüde tutuldu.

Experimental Dizayn

Çalışmada sıçanlar 3 gruba bölündü.

1. grup (Sham grubu, n= 6): Deney öncesi 3 gün gavajla 1 ml distile su verilen sıçanların, deney günü batını açılıp 1 saat beklenip kapatıldıktan 4 saat sonra kansızlaştırma ile sakrifiye edildi ve organları alındı.

2. grup (İskemi-reperfüzyon (İR) grubu, n=6): Deney günü 1 saatlik iskemi sonrasında 4 saat reperfüzyon yapılan sıçanlar kansızlaştırma ile sakrifiye edilip organları alındı.

3.grup (İskemi-reperfüzyon+Quercetin (İR+Q) grubu, n=6): Deney öncesi 3 gün gavajla Quercetin (Sigma-Aldrich; Merck KGaA, Darmstadt, Germany) verilen, 1 saatlik iskemi sonrasında 4 saat reperfüzyon yapılan sıçanlar kansızlaştırma ile sakrifiye edilip organları alındı.

Deney protokolü

Sıçanlara genel anestezi altında, abdominal median laparotomi yapıldı; mikro damar klemp yardımı ile hepatoduodenal ligament (portal ven, hepatik arter ve safra kanalı) klemplenerek hepatik iskemi oluşturuldu (Pringle manevrası). 1 saat sonunda klemp açılarak; karaciğer 4 saat reperfüze edildi ve sonrasında sıçanlar kansızlaştırma yöntemi ile sakrifiye edildi. Histolojik inceleme için karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp alındı.

Histolojik işlemler

Işık mikroskopu ile inceleme için hazırlanan dokularda; histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla Hematoksilen-Eozin (H&E) ve bağ dokunun incelenmesi için Masson trikrom boyaması yapıldı (14). Karaciğer, akciğer, böbrek ve kalpte glikojen birikimi; böbrek tübüllerinin epitel hücrelerinin mikrovillusları ve bazal membranlarını; akciğerde goblet hücrelerini incelemek amacıyla periodik asid-Shiff (PAS) boyaması yapıldı (15).

Hepatik iskemi/reperfüzyon hasarı derecelendirilmesi; Grade 0, hasar yok veya minimal hasar; Grade 1, hafif hasarla birlikte sitoplazmik vakuolizasyon ve nüklear piknozis; Grade 2, ılımlı hasarla birlikte genişletilmiş nükleer piknozis, sitoplazmik hipereozinofili ve hücre sınırlarının kaybedilmesi; Grade 3, yaygın hasarla birlikte nötrofil infiltrasyonu, yaygın nekroz şeklinde yapıldı (16). Ayrıca karaciğerde hepatositlerde dejenerasyon, piknotik çekirdekler, sinüzoidal dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonları, vasküler konjesyon ve hemoraji açısından yarı-kantitatif olarak 0-3 arasında (0: hiç, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli) skorlama yapıldı (17).

Akciğer dokusunun değerlendirmesinde; yarı kantitatif hasar skorlaması; Grade 0: Normal morfoloji, Grade 1: Hafif intra-alveolar ödem ve inflamatuar hücre infiltrasyonu, Grade 2: Orta derecede alveolar ödem ve inflamatuar hücre infiltrasyonu, Grade 3: Şiddetli alveolar ödem ve fokal hemoraji ile birlikte inflamatuar hücre infiltrasyonu, Grade 4: Yaygın inflamatuar hücre infiltrasyonu ve alveolar yapıda bozulma şeklinde yapıldı (18).

Böbrek dokusunun değerlendirilmesinde; tubuler hücrelerde dejenerasyon (tubuler dilatasyon, tubuler epitelyal hücrelerde dökülme ve vakuolizasyon) ve intertubuler vasküler konjesyon yarı kantitatif olarak skorlandı; Grade 0: hiç yok; Grade 1: hafif; Grade 2: orta ve Grade 3: şiddetli olarak değerlendirildi (19).

Kalp dokusunun değerlendirmesinde; myokardial hücre dejenerasyonu skorlaması; Grade 0 (normal): myositlerde dejenerasyon yok, Grade 1 (hafif): birkaç dejenere myosit, Grade 2 (orta): %50 civarında myosit dejenerasyonu, Grade 3 (şiddetli): %50'nin üzerinde myosit dejenerasyonu şeklinde yapıldı (20).

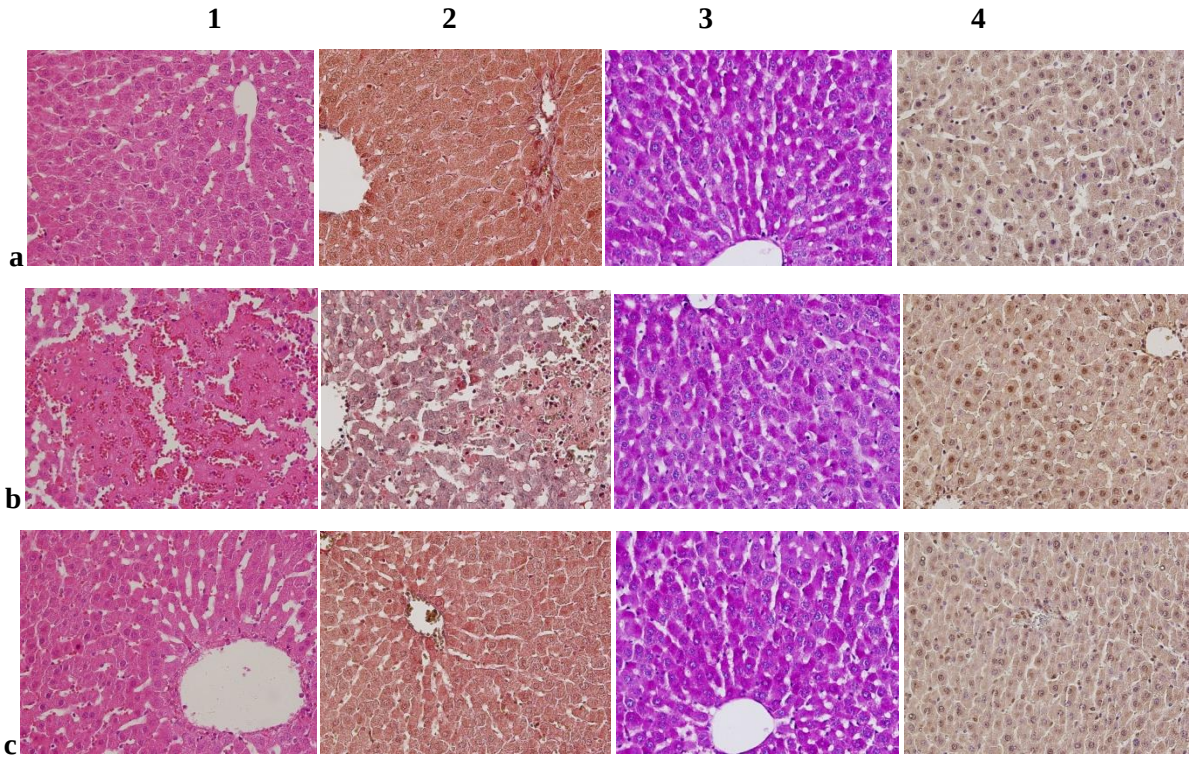
İmmünohistokimyasal İşlemler

Organlarda apoptozu değerlendirmek amacıyla Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) deoxyuridine triphospate (dUTP) nick end labeling assay (TUNEL) boyama yapıldı (11 684 817 910 Roche diagnostic, Mannheim, Germany). Nekroz alanları bulunmayan, homojen boyanmış kahverengi nükleuslu TUNEL (+) hücreler apoptotik hücre olarak tanımlandı. Değerlendirmede X400 büyütmede 5 farklı alanda 100 hücre sayılarak apoptotik ve normal hücreler kaydedildi ve Apoptotik indeks (AI) hesaplandı (AI=TUNEL (+) hücre sayısı/toplam hücre sayısı x 100) (21).

Bulgular

Karaciğer Dokusunun Histolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Histopatolojik değerlendirmelerde karaciğerde İR grubunda hepatositlerde eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleus, sitoplazmik vakuolizasyon ve hücre sınırlarının kaybıyla birlikte hepatosit dejenerasyonu, sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon, sentrilobüler nekroz, hemoraji, apoptotik hepatositler, hepatositlerde glikojen birikiminde azalma gözlendi. İR+Q grubunda ise İR grubu ile kıyaslandığında az miktarda sinüzoidal dilatasyon, yer yer eozinofilik sitoplazmalı ve bazen de piknotik çekirdekli hepatositler, hepatositlerde glikojen birikiminde artış izlendi (Resim 1).



Resim 1: Karaciğer (a satırı: Sham grubu, b satırı: İR grubu, c satırı: İR+Q grubu); 1. sütun: H&E, 2. sütun: Mason trikrom, 3. sütun: PAS, 4. Sütun: TUNEL boyama; (X400)

İR grubunda hasar skoru sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken (p<0,008), İR+Q grubunda hasar skoru İR grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştı (p<0,015). Yarı kantitatif skorlama parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05) (Tablo 1).

Karaciğerde TUNEL tekniği ile yapılan apoptotik indeks (AI%); İR grubunda sham grubuna göre yüksek bulunurken (p≤0,0001); İR+Q grubunda ise İR grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı (p≤0,0001) (Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer Skorlama Sonuçları ve AI Değerlendirmesi

	Sham mean±SD	**İR** mean±SD	**İR+Q** mean±SD	**P**
Kc. Has. Skor	0,5±0,84	2,5±0,84^{x}	0,67±1,21^{s}	<0,013
Hep. Dej.	0,33±0,51	2,17±1,32	0,67±1,21	<0,055
Pik. Çek.	0,33±0,51	2,17±1,32	0,67±1,21	<0,055
Sin. Dil.	0,0±0,0	0,83±0,75	0,33±0,81	<0,052
Mon. Hüc. İnf.	0,0±0,0	0,83±0,75	0,33±0,81	<0,052
Vas. Konj.	0,0±0,0	1,50±1,22	1,50±1,22	<0,052
Hemoraji	0,0±0,0	0,33±0,81	0,33±0,81	<0,588
Apoptotik İndeks(%)	26,33±0,51	63,97±6,84*	22,7±11,16˚	p≤0,0001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Her grupta n=6 sıçan

Kc. Has. Skor: Karaciğer Hasar Skoru, Hep. Dej: Hepatosit Dejenerasyonu, Pik. Çek: Piknotik Çekirdek, Sin. Dil: Sinüzoidal Dilatasyon

Mon. Hüc. İnf: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonları, Vas. Konj: Vasküler Konjesyon

[x]: (p<0,008) İR grubunda hasar skoru, sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

[s]: (p<0,015) İR+Q grubunda ise hasar skoru İR grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştı.

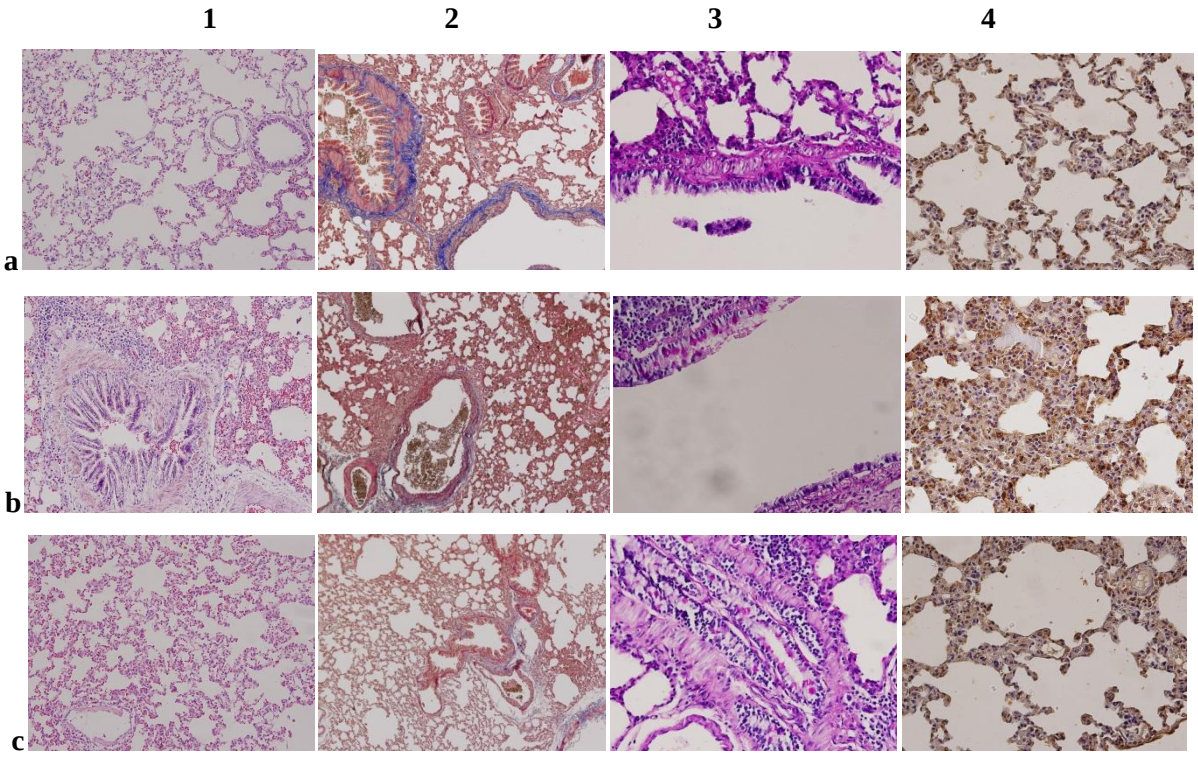
*: (p≤0,0001) İR grubunda apoptotik indeks, sham grubuna göre yüksek bulundu.

°: (p≤0,0001) İR+Q grubunda apoptotik indeks İR grubuna göre azalmıştı.

Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı farklılık bulunmadı.

Akciğer Dokusunun Histolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Akciğerde İR grubunda alveol epitel kalınlığında artış, vasküler konjesyon, interalveoler hemoraji, intraalveolar ödem, nötrofil infiltrasyonu, görülmekteyken; İR+Q grubunda İR grubuna kıyasla yer yer hafif derecede alveol epitelindeki kalınlaşmada, interalveoler hemorajide azalma izlendi. Akciğer PAS boyama ile değerlendirildiğinde ek olarak İR ve İR+Q grubunda bronş duvarında müsin salgısı ve goblet hücrelerinde artış görüldü (Resim 2).



Resim 2: Akciğer (a satırı: Sham grubu, b satırı: İR grubu, c satırı: İR+Q grubu); 1. sütun: H&E, 2. sütun: Mason trikrom, 3. sütun: PAS, 4. Sütun: TUNEL boyama; (X400)

Akciğer hasar skoru açısından gruplar değerlendirildiğinde ise gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı. (p<0,152) (Tablo 2)

Akciğerde gruplar apoptotik indeks (AI) açısından değerlendirildiğinde; İR grubunda sham grubuna göre anlamlı yüksek iken (p≤0,0001), İR+Q grubunda; İR grubuna göre anlamlı derecede azalmıştı (p≤0,0001) (Tablo 2).

Tablo 2. Akciğer Hasar Skoru ve AI Değerlendirmesi

	Sham mean± SD	**İR** mean± SD	**İR +Q** mean± SD	**P**
Akciğer Hasarı	1,17±0,41	2,17±1,17	1,50±0,55	p<0,152
Apoptotik İndeks(%)	25,12±7,84	59,21±9,46[x]	35,22±5,8[s]	p≤0,0001

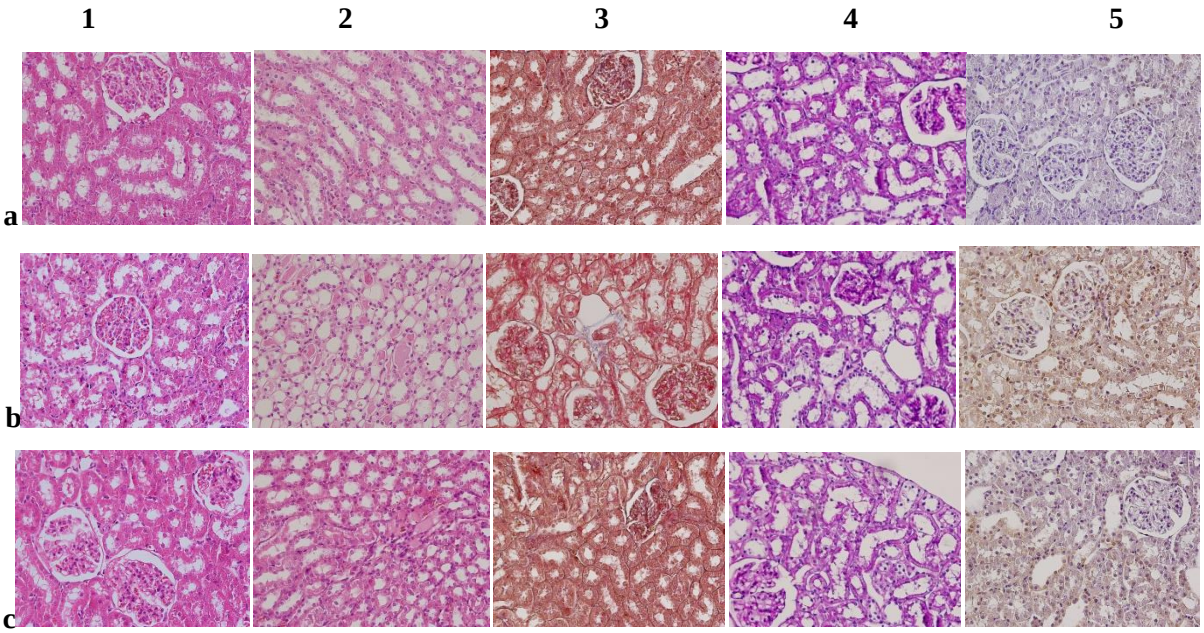
Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Her grupta n=6 sıçan

[x]: (p≤0,0001) İR grubunda apoptotik indeks, sham grubuna göre yüksek bulundu.

[s]: (p≤0,0001) İR+Q grubunda apoptotik indeks İR grubuna göre azalmıştı.

Böbrek Dokusunun Histolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Böbrekte İR grubunda kortekste tübül epitel hücrelerinde lümene dökülme ve vakuolizasyon, tübüler dilatasyon, intertübüler vasküler konjesyon, yer yer hafif derecede intertübüler kollajen artışı bulguları görülürken; böbrek medullasında ise tübül lümeninde kast yapılarıyla birlikte tübül epitelyal hücrelerde dökülme ve nekroz izlendi. İR+Q grubunda ise kortekste yer yer intertübüler konjesyon, tübül epitelyal hücrelerde dökülme, vakuolizasyon; medullada İR grubuna göre nadir olmak üzere yine tübül lümeninde kast yapılarıyla birlikte tübül epitelyal hücrelerde dökülme ve nekroz görüldü. Böbrek PAS boyama ile değerlendirildiğinde, ek olarak İR grubunda bariz olmak üzere; çok az sham ve yer yer de İR+Q gruplarında fırçamsı kenarlı epitel ve bazal membran yapıları kesintiye uğradığı görüldü (Resim 3).



Resim 3: Böbrek (a satırı: Sham grubu, b satırı: İR grubu, c satırı: İR+Q grubu); 1. sütun: H&E, 2. sütun: H&E (böbrek medullası), 3. sütun: Mason trikrom, 4. sütun: PAS, 5. sütun: TUNEL boyama; (X400)

İR grubunda tübüler hücre dejenerasyonu sham grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,004) (Tablo 3). Yine İR grubunda intertübüler vasküler konjesyon sham grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0,015) (Tablo 3).

Böbrek apoptotik indeks değerlendirmesinde; İR grubunda apoptotik indeks, sham ve İR+Q gruplarına göre anlamlı yüksekken (p≤0,0001, p≤0,0001); İR+Q grubunda apoptotik indeks, sham grubuna göre yüksekti (p<0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. Böbrek Hasar Skoru ve AI Değerlendirmesi

	Sham mean±SD	İR mean±SD	İR+Q mean±SD	p
Tüb. Hc. Dej.	0,50±0,55	2,17±0,75[x]	1,00±0,90	p<0,014
Vas. Konj.	0,33±0,52	1,50±0,55°	0,50±0,55	p<0,014
Apoptotik İndeks(%)	17,25±20,89	76,6±10,15*	45,08±12,76∞	p≤0,0001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Her grupta n=6 sıçan

Tüb. Hc. Dej: Tübüler Hücre Dejenerasyonu, Vas. Konj: Vasküler Konjesyon

[x]: (p<0,004) İR grubunda tübüler hücre dejenerasyonu, sham grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

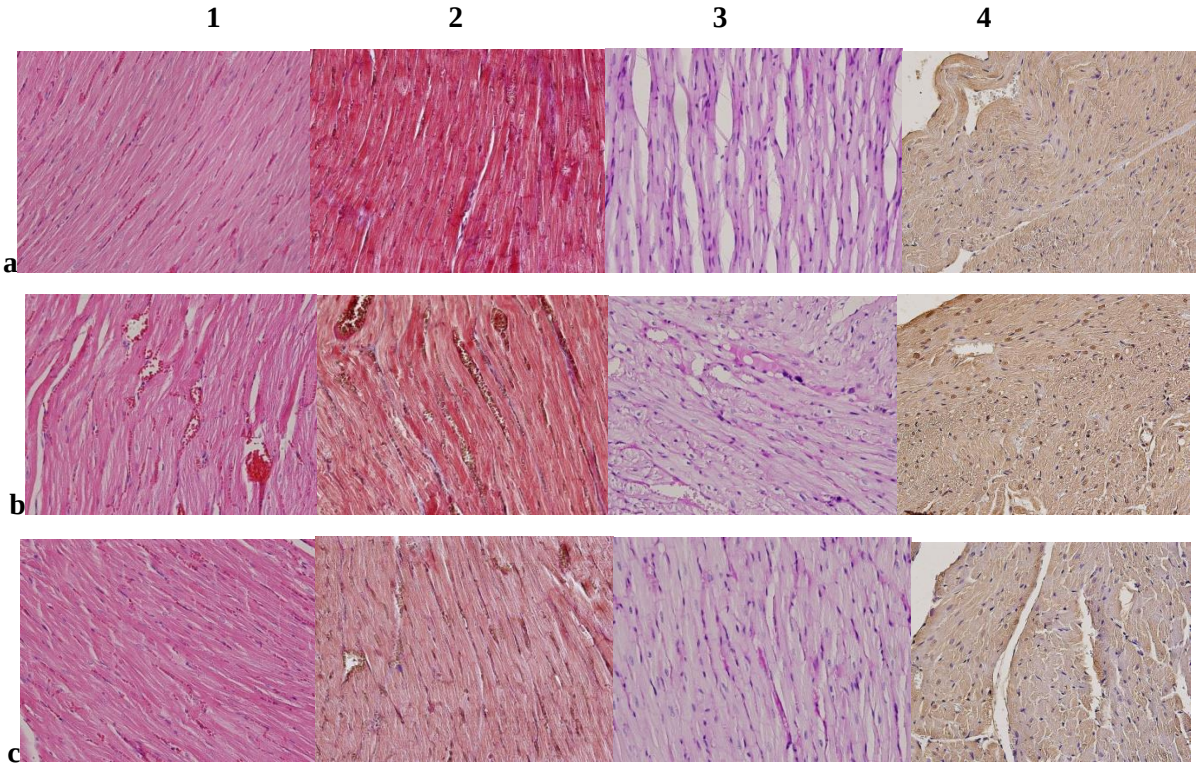
°: (p<0,015) İR grubunda intertübüler vasküler konjesyon, sham grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

*: (p≤0,0001) İR grubunda apoptotik indeks, sham grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

∞: (p≤0,0001) İR+Q grubunda apoptotik indeks İR grubuna göre anlamlı azalmıştı.

Kalp Dokusunun Histolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Kalp İR grubunda kalp kası liflerinde dejenerasyon ve çizgilenme kaybı, kas lifleri arasında ve perinükleer ödem, vasküler hemoraji görülürken; İR+Q grubunda yer yer perinükleer ve kas lifleri arasında ödemde azalma izlendi. Masson Trikrom boyama ile gruplar incelendiğinde; kollajen dağılımı açısından gruplar arası fark görülmedi. PAS boyama yapılan gruplar değerlendirildiğinde; kas lifleri arasında glikojen birikiminde gruplar arasında fark izlenmedi (Resim 4).



Resim 2: Kalp (a satırı: Sham grubu, b satırı: İR grubu, c satırı: İR+Q grubu); 1. sütun: H&E, 2. sütun: Mason trikrom, 3. sütun: PAS, 4. Sütun: TUNEL boyama; (X400)

Miyokardial hücre dejenerasyonu değerlendirildiğinde; gruplar arası fark bulunamadı. (p<0,090). Ayrıca miyokardial fibrozis ve vasküler konjesyon yarı-kantitatif olarak skorlandı. Miyokardial fibrozis görülen grup olmadı. Vasküler hasar açısından da gruplar arasında farklılık görülmedi (Tablo 4).

Kalpte TUNEL tekniği ile yapılan apoptotik indeks değerlendirmesine göre; İR grubunda apoptotik indeks, sham ve İR+Q grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p≤0,0001, p≤0,0001) (Tablo 4).

Tablo 4. Miyokardiyal Hücre Dejenerasyon, Kalp Vasküler Konjesyon Skor Sonuçları ve AI Değerlendirilmesi

	Sham	**İR**	**İR+Q**	**p**
	mean± SD	mean± SD	mean± SD	
Miy.Hüc.Dej.	1,17±0,98	2,33±0,82	1,67±0,52	p<0,090
Vask. Konj.	1,33±0,82	2,17±0,75	1,83±0,41	p<0,166
Apoptotik İndeks(%)	29,33±6,45	61,39±16,9[x]	37,09±7,41[s]	p≤0,0001

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Her grupta n=6 sıçan

Miy.Hüc.Dej: Miyokardiyal hücre dejenerasyonu

Vask. Konj: Vasküler Konjesyon

[x]: p≤0,0001, İR grubunda apoptotik indeks, sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti.

[s]: p≤0,0001, , İR+Q grubunda apoptotik indeks, İR grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü.

Tartışma

İRH; bir dokunun bir süre kan akımı kesildikten sonra tekrar sağlanması sonrası dokuda gelişen iskemik ve inflamatuvar yanıta bağlı gelişen hasara verilen addır. Transplantasyon veya tümör rezeksiyonu gibi uzamış karaciğer cerrahilerinde, travma sonrası veya şok tablolarında karaciğerde sık görülen bir komplikasyondur (1,22). Sunulan çalışmada İRH' yi değerlendirmede, deneysel karaciğer İR modelini kullanılmıştır (7,13).

İRH kompleks, multifaktöriyel bir patofizyolojik süreç sonucu ortaya çıkar. Hasarın başlangıcı öncelikle hasarlanan dokudan yüksek oranda açığa çıkan reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve inflamatuvar sitokinler aracılığı ile olurken, ilerleyen dönemde nonspesifik ve spesifik immun mekanizmalar aracılığı ile yayılarak artar (23). Oksijen ve besin ihtiyacını karşılayamayan dokuda gelişen asidoz ve lokal iskemi, kana karışan inflamatuvar mediatörler ve lökositler aracılığı ile uzak doku hasarı ve disfonksiyonu ile sonuçlanan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna neden olur (5).

Yapılan çalışmalarda karaciğerde İRH modeli oluşturulurken farklı sürelerde klempleme teknikleri uygulanmıştır. Sunulan çalışmada 1 saat iskemi ve 4 saat reperfüzyon uygulaması tercih edilmiştir. Çalışmamıza çok benzer bir yayında; 45 dakika iskemi, 1 saat reperfüzyon süresi uygulanarak deneysel olarak oluşturulan İRH' de Quercetinin karaciğer üzerine etkisi incelenmiştir (24). Jaeschke; karaciğer İRH' nin iki ayrı fazda olduğunu göstermiş ve ilk 6 saatlik dönemi akut faz, 6 saatten sonrasını geç veya subakut faz olarak değerlendirmiştir. Akut faz; ROS artışının olduğu, kupffer hücrelerinin aktive olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin arttığı dönemdir, subakut faz ise; yoğun inflamatuvar sitokin ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir (25). Çalışmamızda uygulanan İRH sonrası değerlendirme akut fazı kapsamaktadır.

Dokularda aerobik metabolizma sonucunda oluşan reaktif oksijen radikalleri (ROS); normal şartlarda organizmadaki antioksidan mekanizmalar tarafından nötralize edilir. Ancak; stres oluşturan normal dışı durumlarda bu mekanizmalar yetersiz kalabilir, hatta seviyeleri normalden daha düşük bulunabilir. Bu durum oksidatif stres ve hücre hasarı ile sonuçlanır (1). Taghizadieh ve ark, karaciğer İRH sürecinde glutatyon peroksidaz (GPH) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidanların düzeyinde ciddi düşüş saptamışlardır (26). İRH'de açığa çıkan aşırı ROS aktivitesinin hücre üzerindeki etkileri ve bu etkilerin çeşitli antioksidan

ajanlarla engellenmesi; birçok araştırmanın konusu olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda; melatonin (26,27), SOD (28), salidroside (22), karnozin (27) quercetin ve desferroksamin (24) gibi birçok antioksidan ajanın İRH üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir.

Quercetin; güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir flovanoiddir. Lipid peroksit radikallerinin oluşumunun engellenmesi, metal iyonlarını bağlaması, radikal süpürücü etkisi, indüklenebilir nitrik oksit sentaz aktivitesine etkisi, ksantin oksidaz inhibisyonu, lökosit immobilizasyonunun azaltılması, TNF-α inhibisyonu gibi birçok özelliği ile oksidatif stres ve inflamatuvar cevabı baskıladığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (6-10, 24, 29). Sıçanlarda quercetin alımının karaciğer toksisitesine bağlı malondialdehid (MDA), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamyl transpeptidaz (GGT) düzeylerini düşürüp; katalaz, SOD ve GSH enzim aktivilerini belirgin bir şekilde arttırdığı bildirilmektedir (30). Çalışmamızda; quercetin uygulamasının İRH'ye bağlı karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp dokularında oluşturduğu hasarı anlamlı düzeyde azalttığını görmekteyiz.

Histopatolojik olarak sonuçları değerlendirdiğimizde; çalışmamızda hepatositlerde piknotik nükleus, sitoplazmik vakuolizasyon ve hepatosit dejenerasyonu, sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon, sentrilobüler nekroz, hemoraji bulgularıyla birlikte karaciğer hasar skoru ve apoptotik indeks (AI) artmış olarak bulunurken; İR+Q grubunda histopatolojik bulgular daha az görülmüş, karaciğer hasar skoru ve AI de İR grubuna göre düşük bulunmuştur. Tokyol ve ark.' nın karaciğerde 45 dakika iskemi, 1 saat reperfüzyon uygulanarak oluşturduğu İRH'de histopatolojik bulgular ve karaciğer hasar skorları çalışmamızla benzerdir (24). İR süreleri çalışmamızla aynı olan Baykara'nın çalışmasında İR grubunda çalışmamızdaki bulgularla uyumlu olarak; hepatosit hücre kordonlarının bütünlüğü bozulmuş, multipl ve yaygın hepatosit nekroz alanları, parenkimal alanlarda nötrofil infiltrasyonu, sinuzoidlerde genişleme ve konjesyon izlenmiştir (27). Çalışmamızda genel hasar skorlamasında gruplar arasında anlamlı fark varken; tek tek parametreler açısından sayı olarak fark olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç kullanılan sıçan sayısının yetersiz olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İRH'de iskemiye maruz bırakılan organla birlikte uzak organ hasarı da söz konusudur. Bunun sebebi İRH sırasında açığa çıkan oksidatif mediatörlerin ve bu mediatörlerin aracılığı ile adezyona uğrayan lökositlerin sistemik inflamasyona neden olmasıdır (3,4). Çalışmamızda uzak organ hasarı değerlendirmesi için akciğer, böbrek ve kalp dokuları kullanılmıştır.

Akciğerler, kanın hepatik dolaşımı terkettikten sonra ulaştığı ilk kapiller yatak olduğu için; karaciğer İRH sonrası açığa çıkan inflamatuvar mediatörlerden en fazla etkilenen organdır (31). Akut akciğer hasarı ve akut solunum yetmezliği sendromu; büyük karaciğer cerrahilerinde oluşan İRH'in önemli bir komplikasyonudur (32). Aldığımız sonuçlar; akciğerlerde İR grubunda gözlenen alveol epitel kalınlığında artış, vasküler konjesyon, interalveoler hemoraji, intraalveolar ödem, nötrofil infiltrasyonu, apoptoziste artış gibi histopatolojik bulguların ve yine İR grubunda yükselen AI'in İR+Q grubunda azaldığı gözlenmiş, ancak hasar skorlamasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Oğuz ve ark; yaptıkları benzer bir çalışmada karaciğer İRH sonrası akciğerler dokusunda hasara bağlı oluşan histopatolojik değişikliklerin varlığını göstermişlerdir; ancak quercetin ile benzer antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler gösteren sülforafan uygulamasının bu hasara etkili olmadığını bildirmişlerdir (33). Yang ve ark; sıçanlarda karaciğere, 90 dakikalık iskemi ve 18 saatlik reperfüzyon uygulaması sonrası akciğerlerde çalışmamızla benzer histopatolojik bulguların yanısıra, inflamatuvar cevaptan sorumlu olan HMGB1 protein düzeyinde artış saptamışlardır (32). Yine karaciğerde 75 dakika iskemi sonrası 8 saat reperfüzyon uygulanan bir başka İRH modelinde; akciğerde tip II alveol hücrelerinde apoptozis ve strese cevap ile ilgili intraselüler enzim düzeylerinde, plazmada inflamatuvar sitokinlerde, bronkoalveoler lavajda ise nötrofil oranında ciddi artış saptanmıştır (31). Benzer şekilde, çalışmamızda da İR ve İR+Q gruplarında bronşlarda müsin salgısı ve goblet hücrelerinde artış olmasının hava yolu inflamasyonu ile ilgili olduğu düşüncesindeyiz.

Karaciğerde İRH'den sık etkilenen organlardan biri de böbrektir. Karaciğer operasyonları sonrası rapor edilen akut böbrek hasarı insidansı %40-85 arasındadır (34). Çalışmamızda İRH sonrası böbrek dokuları incelendiğinde; İR grubunda hem korteks hem medulla bölgelerinde hücresel dejenerasyon ve nekroz bulguları gözlendi. Yine hasar skorlamasında; İR grubunda tübüler hücre dejenerasyonu ve vasküler konjesyon skorları yüksekti. Ancak quercetin histopatolojik bozulmaları kısmen azaltırken hasar skorlamasını düzeltmede etkili olamadı. İR grubunda yükselen AI; İR+Q grubunda kısmen daha düşük bulundu. Miranda ve ark. sıçanlarda karaciğer İRH sonrası böbreklerde MDA ve MPO düzeylerinde artış olduğunu bildirmektedir (35). Bu çalışma,

bize olayın oksidatif stresle ilişki olduğunu göstermektedir. Karaciğer transplantasyonu sonrası böbrek dokusunda apoptozis ve bununla ilişkili Fas geni ekspresyonun ölçüldüğü bir çalışmada; her ikisinin de transplantasyondan 1 saat sonra başladığı ve 12 saate kadar arttığı gösterilmiştir (36). Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak apoptozis oluşumu için yeterli İRH süresi uygulanmıştır. Takhtfooladi ve ark, karaciğerde 30 dakika iskemi, 24 saat reperfüzyon uygulayarak yaptığı çalışmada böbrek hasarı değerlendirilmiş ve çalışmamızdan farklı olarak yaygın nekrozis ve glomerüler fibrozis bulguları görülmüş. Bu farklılığın çalışmanın reperfüzyon açısından subakut dönemi kapsamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünüyoruz (37).

Kalp dokusunda yaptığımız incelemede; İR grubunda gözlenen nükleer piknozis, perinükleer ve interstisyel ödem, vasküler hemoraji ve konjesyon gibi histopatolojik dejenerasyon bulgularının İR+Q grubunda kısmen düzeldiğini ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmekteyiz. Yapılan skorlamada myokard hücre dejenerasyonu, vasküler hasar ve myokardial fibrozis gözlenmedi. 150 dk iskemi ve 12 saat reperfüzyon ile oluşturulan bir başka çalışmada, miyokardiyal nekroz ve ödemle birlikte yüksek hasar skoru tanımlanmıştır (38). Aradaki farklılığın uygulanan İRH sürelerine bağlı olduğunun düşünmekteyiz. Çalışmamızda kalp dokusu AI açısından incelendiğinde, İR grubunda yükseldiği, İR+Q grubunda ise İR grubuna oranla düştüğü gözlendi. Kalp dokusunda İRH uygulanan benzer bir çalışmada; verilerimizle uyumlu olarak İRH'nin kalpte apoptozu indüklediği ve bu durumun quercetin tarafından azaltıldığını gösterilmiştir (39).

Masson Trikrom boyama yaptığımız her dört organın kesitlerindeki bağ dokusunda, böbreklerde İR grubunda yer yer hafif derecede intertübüler kollajen artışı hariç gruplar arasında anlamlı bir değişikliğe rastlamadık. Bu sonuç deney süremizin kollajen artışı için yeterli olmayışından kaynaklanıyor olabilir, İRH'nin 6-24 saatlik subakut döneminin deneye dahil edilmesi ile kesin sonuç elde edilebilir.

Sonuç ve öneriler

Elde edilen bulgular ışığında karaciğerde deneysel olarak oluşturulan İR modelinin karaciğer ve uzak organlarda histopatolojik olarak hasar oluşturduğu ve bu hasara Quercetinin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların klinikte uygulanabilir olması için farklı İRH sürelerinde, farklı Quercetin dozlarında daha ileri tetkiklerle desteklenerek yapılacak deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. E. Montalvo-Jave, T. Escalante-Tattersfield, J.A. Ortega-Salgado, E. Pina, D. A. Geller. Factors In The Pathophysıology Of The Lıver Ischemıa-Reperfusıon Injury. J Surg Res. 2008; 147(1): 153–159.

2. Shaowei Li, Masayuki Fujino, Terumi Takahara, Xiao-Kang Li. Protective role of heme oxygenase-1 in fatty liver ischemia–reperfusion injury. Medical Molecular Morphology. 2019; 52: 61–72

3. Oliveira THC, Marques PE, Proost P, Teixeira MMM (2018) Neutrophils: a cornerstone of liver ischemia and reperfusion injury. Lab Investig 98(1):51–62.

4. Freeman CM, Quillin III RC, Wilson GC, Nojima H, Johnson III BL, Sutton JM, Schuster RM, Blanchard J, Edwards MJ, Caldwell CC, Lentsch AB. Characterization of microparticles after hepatic ischemia-reperfusion injury. PloS one. 2014; 30;9:e97945.

5. Guo WA The search for a magic bullet to fight multiple organ failure secondary to ischemia/reperfusion injury and abdominal compartment syndrome. J Surg Res. 2013;184(2):792–793.

6. Liu X, Zhang Y, Liu L, Pan Y, Hu Y, Yang P, Liao M. Protective and therapeutic effects of nanoliposomal quercetin on acute liver injury in rats. BMC Pharmacology and Toxicology. 2020; 21: 11

7. B.L. Chen, L.T. Wang, K.H. Huang, C.C. Wang, C.K. Chiang, S.H. Liu, Quercetin attenuates renal ischemia/reperfusion injury via an activation of AMP-activated protein kinase-regulated autophagy pathway, J. Nutr. Biochem. 2014; 25: 1226–1234.

8. Uylaş M.U, Şahin A, Şahintürk V, Alataş İ.Ö. Quercetin dose affects the fate of hepatic ischemia and reperfusion injury in rats: An experimental research. International Journal of Surgery. 2018; 53: 117–121

9. Huk, I., Brovkovych, V., Nanobash Vili, J., Weigel, G., Neumayer, C., Partyka, L., Patton, S. Malinski, T. Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia–reperfusion injury: an experimental study. British Journal of Surgery. 1998; 85(8):1080-1085.

10. Al-Harbi M.S. Antioxidant, Protective Effect of Black Berry and Quercetin Against Hepatotoxicity Induced by Aluminum Chloride in Male Rats. International Journal of Pharmacology. 2019; 15 (4): 494-502

11. Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA, Lupton JR, Taddeo SS, Hong MY, et al. Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis. J Nutr. 2009;139:101–5.

12. Yara Atef,, Hassan M. El-Fayoumi, Yousra Abdel-Mottaleb, Mona F. Mahmoud. Quercetin and tin protoporphyrin attenuate hepatic ischemia reperfusion injury: role of HO-1. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2017; 390:871–881

13. Friesenecker B, Tsai AG, Allegra C, Intaglietta M. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. Journal of Vascular Research. 1994;14(1-2):50-5.

14. Young B, Woodford P, O' Dowd G. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. Sixth Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. 144-147, 228-233, 276-279, 292-298, 430.

15. Eroschenko VP. diFiore' nin Histoloji Atlası fonksiyonel ilişkileriyle. 12. Baskı. Çeviri Editörü: Demir R. Palme Yayıncılık; 2016;4.

16. Kesik V, Guven A, Vurucu S, Tunc T, Uysal B, Gundogdu G, Oztas E, Korkmaz A. Melatonin and 1400 W ameliorate both intestinal and remote organ injury following mesenteric ischemia/reperfusion. Journal of Surgical Research. 2009 Nov 1;157(1):e97-105.

17. Saral Ö, Yildiz O, Aliyazicioğlu R, et al. Apitherapy products enhance the recovery of CCL4-induced hepatic damages in rats. *Turk J Med Sci*. 2016;46(1):194-202. Published 2016 Jan 5. doi:10.3906/sag-1411-35

18. Tekinbas C, Ulusoy H, Yulug E, Erol MM, Alver A, Yenilmez E, Geze S, Topbas M. One-lung ventilation: for how long?. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2007 Aug 1;134(2):405-10.

19. Altun G, Cakiroglu Y, Pulathan Z, Yulug E, Mentese A. Renoprotective potential of exogen erythropoietin on experimental ruptured abdominal aortic aneurysm model: An animal study. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(2):271-276. doi:10.22038/IJBMS.2019.36215.8626

20. Tokatli F, Uzal C, Doganay L, Kocak Z, Kaya M, Ture M, Kurum T, Alkaya F, Karadag H, Kutlu K. The potential cardioprotective effects of amifostine in irradiated rats. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2004 Mar 15;58(4):1228-34.

21. Potten CS. What is an apoptotic index measuring? A commentary. British journal of cancer. 1996 Dec;74(11):1743.

22. Linlin Cai , Yonghua Lia , Qingqing Zhanga , Haijing Suna , Xiaodi Yana , Tong Huaa , Qiufeng Zhua , Haitao Xua, Hailong Fua. Salidroside protects rat liver against ischemia/reperfusion injury by regulating the GSK-3β/Nrf2-dependent antioxidant response and mitochondrial permeability transition. European Journal of Pharmacology. 2017; 806: 32–42

23. Yong Ho Ahn, Pu Reum Seok, Su Jin Oh, Jin Woo Choi, Jae-Ho Shin. A Study on the Protective Effect of Antioxidants on Damage Induced by Liver Ischemia/Repefusion in a Rat Model. Korean J Clin Lab Sci 2019;51:370-378

24. Tokyol C, Yilmaz S, Kahraman A, Cakar H, Polat C. The effects of desferrioxamine and quercetin on liver injury induced by hepatic ischaemiareperfusion in rats. Acta Chirurgica Belgica. 2006;106(1):68-72.

25. H. Jaeschke. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. J. Gastroenterol. Hepatol.2011; 26: 173-179

26. Taghizadieh M, Hajipour B, Ahmadi Asl N, Khodadadi A, Somi MH, Banei M. Combination effect of melatonin and dexamethasone on liver ischemia/reperfusion injury. Bratisl Med J 2016; 117 (1): 47 – 53

27. Baykara B. Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında karnozin ve melatonin'in koruyucu etkileri (Doctoral dissertation, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü); 2006.

28. Paulo Marcelinoa H. Susana Marinho, Maria Celeste Campos, Ana Rita Neves, Carla Real, Filipa S. Fontes, Alexandra Carvalho, Gabriel Feio, M. Bárbara F. Martinsd , M. Luísa Corvo. Therapeutic activity of superoxide dismutase-containing enzymosomes on rat liver ischaemia-reperfusion injury followed by magnetic resonance microscopy. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017; 109 :464–471

29. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies. Biochemical pharmacology. 2012 Jan 1;83(1):6-15.

30. Kısadere İ. Akut kadmiyum toksikasyonu oluşturulan ratlarda quercetinin bazı kan parametreleri ile antioksidan sistem üzerine etkisi (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü); 2016.

31. Hirsch J, Niemann CU, Hansen KC et al. Alterations in the proteome of pulmonary alveolar type II cells in the rat after hepatic ischemia–reperfusion. Crit Care Med 2008;36:1846–1854.

32. Z Yang, Y Deng, D Su, J Tian, Y Gao, Z He, X Wang. TLR4 as receptor for HMGB1-mediated acute lung injury after liver ischemia/reperfusion injury. Laboratory Investigation . 2013; 93: 792–800

33. Oguz A, Kapan M, Kaplan I, Alabalik U, Ulger BV, Uslukaya O, Turkoglu A, Polat Y. The effects of sulforaphane on the liver and remote organ damage in hepatic ischemia-reperfusion model formed with pringle maneuver in rats. International Journal of Surgery. 2015;18:163-8

34. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, Klintmalm GB. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. Liver transplantation. 2009;15:475-83.

35. Miranda LC, Capellini VK, Reis GS, Celotto AC, Carlotti Jr CG, Evora PR. Effects of partial liver ischemia followed by global liver reperfusion on the remote tissue expression of nitric oxide synthase: lungs and kidneys. InTransplantation Proceedings 2010; 42: 1557-1562.

36. B.Li, B.Chen, G.Zhang, K.Wang, L.Zhou, S.Hu. Cell Apoptosis and Fas Gene Expression in Liver and Renal Tissues After Ischemia-Reperfusion Injury in Liver Transplantation. Transplantation Proceedings . 2010; 42: 1550-1556

37. Takhtfooladi MA, Shahzamani M, Asghari A, Fakouri A. Naloxone pretreatment prevents kidney injury after liver ischemia reperfusion injury. International urology and nephrology. 2016;48(7):1113-20.

38. Papoutsidakis, N., Arkadopoulos, N., Smyrniotis, V., Tzanatos, H., Kalimeris, K., Nastos, K., Defterevos, G., Pafiti, A., Kostopanagiotou, G,Early myocardial injury is an integral component of experimental acute liver failure–a study in two porcine models. Archives of medical science. 2011; 7(2): 217.

39. Liu, H., Guo, X., Chu, Y, Lu, S. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats. Gene. 2014; 545: 149-155.

Presentation ID / Sunum No= 76

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000-0003-3488-4273

Temporomandibular Eklemin Redüksiyonlu Disk Dislokasyonu Olgularında, Anterior Konumlandırma Splinti Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

Asst. Prof. Dr. Sibel Dikicier[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı*

Özet

Amaç: Redüksiyonlu disk dislokasyonu (RDD) temporomandibular eklem (TME) düzensizlikleri arasında en sık görülen kondil-disk kompleksi bozukluklarından biridir. Ağzın açılması esnasında diskin kondilin anteriorunda yer alması, maksimum ağız açıklığında fizyolojik pozisyonuna gelmesi, ağzın kapatılması ile diskin tekrar anterior konuma dönmesi ile karakterizedir. Olgularda gözlemlenen en belirgin semptom; ağız açmada ve kapamada başlangıç ve resiprokal klik sesidir. Ayrıca ağız açmada kısıtlılık, mandibular deviasyon, kas spazmları ve ağrı görülebilir. Konservatif tedavisinde anterior konumlandırma splinti (AKS) sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak bu apareyin tasarım ve kullanım prosedürleri hakkında görüş farklılıkları bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, RDD tanısı konulmuş bir olgunun AKS ile tedavisinin ve klinik takibinin sunulması; ayrıca güncel literatürün incelenerek AKS' nin, RDD tedavisinde klinik etkinliğinin değerlendirilmesidir. Metod: Literatür değerlendirmesi için, Medline (Pubmed), Embase, Google Scholar olmak üzere üç elektronik veritabanı, 2005-2021 yılları arasını içeren, RDD olgularında AKS tedavilerinin klinik olarak değerlendirildiği çalışmalar için tarandı. Malokluzyonu olan 20 yaşında erkek hasta, sol TME' de palpasyonda ağrı, baş ağrısı, kısıtlı ağız açıklığı ve duyulabilir ve hissedilebilir resiprokal klik gibi semptomlarla başvurdu. Bulgular: RDD tanısı ile hastaya bir ay süreyle gece kullanımlı AKS uygulandı. Bir ay sonra, istirahatte ve çiğneme sırasında ağrıda azalma, ağız açıklığında artış gözlendi. Resiprokal klik ve kas ağrısı gözlenmedi. Tedavi sonrası birinci yılda, semptomlar elimine edildi. Sonuç: RDD tedavisinde AKS yaygın olarak kullanılmış ve başarılı bir konservatif tedavi olarak kabul edilmiştir. Ancak düzeltilmiş disk-kondil ilişkisinin stabil olup olmadığını belirlemek için tedavi edilen hastalar uzun dönem takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular Düzensizlik, Redüksiyonlu Disk Dislokasyonu, Anterior Konumlandırma Splinti

Evaluation of the Efficacy of Anterior Repositioning Splint Treatment in Disc Dislocation With Reduction of the Temporomandibular Joint: A Case Report and Literature Review.

Abstract

Aim: Disc dislocation with reduction (DDWR) is one of the most common condyle-disc complex disorders among temporomandibular joint (TMJ) disorders. It is characterized by the fact that the disc is dislocated anterior to the condyle during the mouth opening, repositioned physiological position at maximum mouth opening, and returned to anterior position at mouth closing. The most common symptom is an initial and a reciprocal click sound on opening and closing. In addition, limited mouth opening range, mandibular deviation, myospasms and pain may observe. Anterior repositioning splint (ARS) is often preferred in DDWR conservative treatment. However, there are many different clinical aspects about the design and usage procedures of this appliance. The purpose of the study is to present the treatment and clinical follow-up of a case diagnosed with DDWR with ARS; It is also to evaluate the clinical efficacy of ARS in the treatment of DDWR by examining the current literature. Method: Three electronic databases, MedLine (PubMed), Embase, and Google Scholar were scanned for clinical studies for ARS treatments in DDWR cases covering the years 2005-2021. A 20-year-old male patient with malocclusion presented with symptoms such as pain on palpation in the left TMJ, headache, limited mouth opening, and an audible and palpable reciprocal click. Results: With the diagnosis of DDWR, nocturnal ARS was applied to the patient for one month. After one month, a decrease in pain at rest and during mastication and an increase in mouth opening were observed. No reciprocal click and muscle pain were observed. In the first year after treatment, the symptoms were eliminated. Conclusions: ARS has been widely used in the treatment of DDWR and has been accepted as a successful conservative treatment. However, in order to determine whether the corrected disc-condyle relationship is stable, treated patients must be subjected to a long-term follow up period.

Keywords: Temporomandibular Disorders, Disc Dislocation With Reduction, Anterior Repositioning Splint

GİRİŞ

Temporomandibular eklem (TME); çiğneme, konuşma, yutkunma ve ayrıca tat ve nefes alma gibi önemli fonksiyonları olan çiğneme sisteminin bir parçasıdır. Mandibulanın kondili, temporal kemikteki mandibular fossa ve bu iki kemik yüzeyi birbirinden ayıran eklem diski TME'yi oluşturan yapılardır (1,2). TME düzensizlikleri (TMD) ise; eklem ağrısı, sertliği, ağız açıklığında kısıtlılık, eklemden ses gelmesi gibi bozuklukları da içeren hastalıkları ifade eder (3). Etyolojisi; makrotravma, mikrotravma, emosyonel stres, parafonksiyon (bruksizm) olarak belirtilmekte, bruksizm prevalansının % 4 - % 88 arası geniş bir değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (2).

TMD' ler üç geniş kategoriye ayrılırlar: Kondil-disk kompleksinin bozulmaları, eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzluğu , enflamatuar eklem bozuklukları. Kondil-disk kompleksinin bozulması, eklem diski ve kondil arasındaki ilişki patolojik olarak değiştiğinde meydana gelmektedir (4). Redüksiyonlu Disk Dislokasyonu (RDD), kondil-disk kompleksi bozukluklarından biri olup; eklem diskinde meydan gelen travmalara bağlı olarak diskin posterior kenarının daha ince hale gelmesi, diskin anteromedial yönde daha fazla yer değiştirmesi ve böylece kondilin diskin arka kenarında konumlanması ile karakterizedir. İnferior retrodiskal lamina ve diskal kollateral ligamanların uzamasıyla diskin posteriorunun incelmesi sonucu ağzın açılması esnasında klik sesi ile meydana gelir (2). Açma hareketi sırasında gözlemlenen bu tek klik, internal düzensizliğin erken evrelerini temsil eder. Açmadaki klik sesi, disk hareketine bağlı morfolojiye, kas çekilmesine ve superior retrodiskal laminanın uzamasına bağlı olarak bu hareket sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir. Kapatma esnasında superior retrodiskal laminanın posterior çekişi azalır ve diskin, hareketin başladığı daha anterior pozisyona geri kaymasını sağlar. Kondilin diskin arka kenarındaki bu son hareketi, ikinci bir resiprokal klik sesi oluşturur. Resiprokal klik, çene tam kapanmışken ya da interküspal konuma yakınken gerçekleşir (4). RDD' de klik sesine, ağrı ve etkilenen tarafa deviasyon eşlik edebilir (4,5).

RDD' de tedavi yöntemleri, bazı araştırmacılar tarafından geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz tedaviler olmak üzere iki ayrı sınıf olarak gruplandırılmıştır (6,7,8):

Geri dönüşümlü (reversible, konservatif) tedaviler;

- Fizyoterapi
- Farmakolojik tedavi
- Okluzal splint kullanımı
- Emosyonel stres tedavisi

Geri dönüşümsüz (irreversible) tedaviler;

- Okluzal uyumlama,
- Cerrahi girişimler (artroskopi, artrosentez, artrotomi, botulinum toksini)

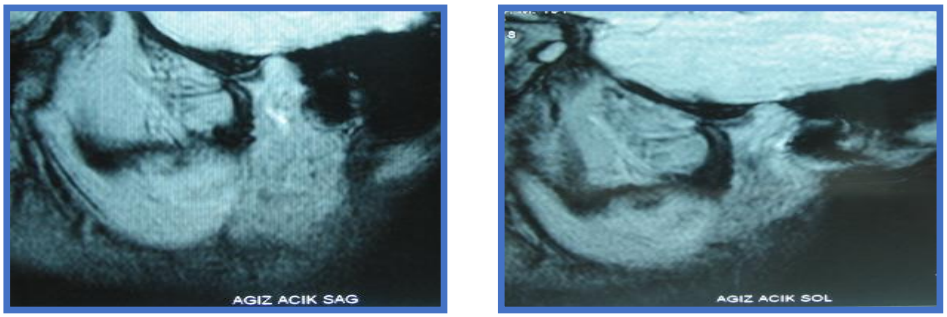
Hastaların çoğunluğu konservatif tedaviye olumlu cevap verir ve sağlığına kavuşur, ancak, sonuç alınamayan olgularda geri dönüşümsüz tedavi yöntemlerine başvurulabilir. Konservatif tedavilerin kullanıldığı pek çok çalışmada RDD hastalarının büyük oranda (%75- %85) bu tedaviler ile sağlığına kavuştukları veya tedavi sonrası şikayetlerinin büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir (9).

Okluzal splintler geçici olarak TME'yi doğru ortopedik stabil pozisyonunda tutacak okluzyonu sağlama, anormal kas aktivitelerini düzenleme amacıyla okluzal durumu tekrar organize etme, diş ve destekleyen yapıları anormal kuvvetlerden koruma amaçlarıyla uygulanmaktadır (2). Kondil-disk düzensizliklerinde stabilizasyon splinti etkili olmadığında, anterior konumlandırma splinti (AKS) temel olarak RDD' nin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu splint, diski ve mandibulayı geçici olarak anteriorda konumlandırarak, retrodiskal laminanın buna adapte olmasına ve rejenerasyonuna imkan tanır ve ağrı semptomunu hafifletir. Tedavide amaç; alt çeneyi klik sesinin duyulmadığı geçici bir terapötik pozisyonda tutmak ve böylece diskin yeniden konumlandırılmasını sağlamaktır. Splintin endikasyonu için hastadan mandibula protrüzyondayken ağzı açıp kapatması istenir, klik sesi kayboluyorsa AKS endikedir (10). AKS' nin uzun süreli kullanımı ile kalıcı ve geri dönüşümsüz malokluzyon oluşabileceğinden, semptomların azaltılması için kısa süreliğine ve dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (6,11). 6-12 haftadan fazla kullanımının geri dönüşümsüz okluzal patolojilere sebep olabildiği bildirilmiştir (12,13).

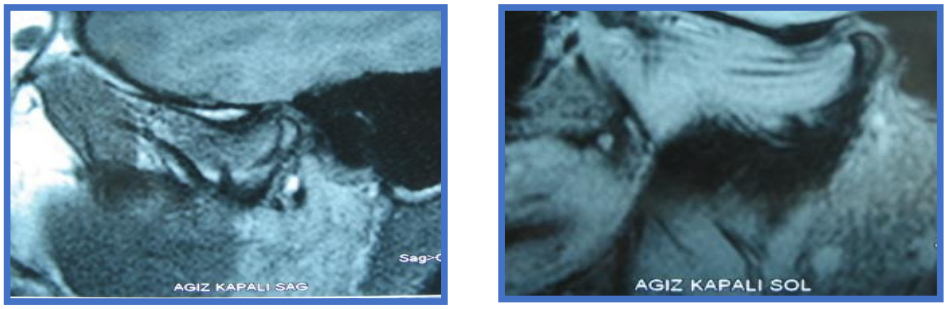
Bu çalışmanın amacı, RDD tanısı konulmuş bir olguda AKS ile tedavinin etkinliği ve klinik takibinin sunulması; ayrıca güncel literatürün taranarak AKS' nin ve kombine tedavilerinin, RDD tedavisinde klinik etkinliğinin değerlendirilmesidir.

OLGU SUNUMU

20 yaşında erkek hasta, sol TME ağrısı ve çene kilitlenmesi, palpasyonda ağrı, baş ağrısı, eklemde klik sesi, bruksizm şikayetleriyle kliniğe başvurdu. Semptomlar 6 ay önce başlamıştı. Hastanın alınan sistemik ve medikal anamnezinde, herhangi bir sistemik hastalığı olmadığı kaydedildi. Klinik muayenede, başlangıç aktif ağız açıklığı üst ve alt kesici kenarlar arasında 28 mm. olarak ölçüldü. Sol tarafa normal lateral hareket açıklığı vardı, ancak sağ lateral hareket 4 mm ile sınırlıydı. Sol TME' de palpasyonda ve lateral harekette ağrı vardı. Sol TME' de açmanın ilk 10. mm' sinde klik sesi ve kapamanın son 5 mm' sinde resiprokal klik sesi saptandı. Radyolojik değerlendirme, magnetik resonans görüntüleme (MRI) ile yapıldı ve bulgular klinik diagnozu doğruladı. Buna göre; diskin sol TME' de ağız açıkken anteriora disloke olduğu (Resim 1) ağız kapalı iken kondil başının anteriorunda yer aldığı tespit edildi (Resim 2). Okluzal muayenede Sınıf II malokluzyon saptandı (Resim 3). Temporomandibular Eklem Düzensizlikleri/ Araştırma Teşhis Kriterleri (Research Diagnostic Criteria for temporomandibular Disorders - RDC/TMD)' ne göre hastaya RDD teşhisi konuldu.



Resim 1. Ağız açık pozisyonda bilateral mandibula kondil-disk ilişkisi



Resim 2. Ağız kapalı pozisyonda sol eklem diskinin anterior dislokasyonu

Resim 3. Okluzyon ve intraoral görünüm

Hastaya; Okeson' un (4) talimatlarına göre, mandibulayı interküspal pozisyonda, daha anteriorda konumlandırmayı sağlayan böylece retrodiskal laminayı ve diski stabil pozisyona adapte eden, maksiller bir AKS yapılması planlandı. Alt ve üst çeneden ölçü alındı, sentrik ilişki kaydı alındı ve öncelikle üst çeneye sert akrilikten okluzal stabilizasyon splinti, yarı ayarlanabilir artikülatörde, modeller üzerinde laboratuvarda hazırlandı. Bu splint hasta ağzında kontrol edilerek uyumlaması yapıldı (Resim 4).

Resim 4. AKS hazırlanmadan önce laboratuarda hazırlanan stabilizasyon splinti

Ardından hastanın semptomlarını ortadan kaldıran en uygun mandibular pozisyonu bulmak için hastaya alt çenesini protrüzyona getirmesi ve açıp kapatması söylendi, klik sesini kesildiği bu nokta kesiciler hizasında işaretlendi. Anterior stoper, üst kesici dişler hizasına otopolimerize akrilik rezin (Integra Self Cure Acrylic, BG-Dental, Ankara, Türkiye) ilave edilerek, mandibula protruzyondayken, posterior diskluzyonu oluşturacak şekilde ve yükseklikte oluşturuldu. Hastaya stoper birkaç defa ısırttırıldı, açma-kapama esnasında semptomlar

değerlendirildi. Mandibula bu pozisyondayken açma ve kapama sırasında eklem sesleri gözlenmedi ve stoperin yeri doğrulandı (Resim 5,6).

Resim 5. Anterior stopun yerinin belirlenmesi

Resim 6. Anterior stopun akrilik rezin ile oluşturulması

Anterior stopun yeri doğru olarak belirlendikten sonra otopolimerize akrilik rezin splintin posterior okluzal yüzeylerine hamur kıvamında yığıldı. Splint, ağıza yerleştirildikten sonra, hastaya anterior stopu bulabilmesi ve tam olarak kapatması için ağzını birkaç kez açıp kapatması söylendi. Akrilik rezin sertleştikten sonra, stabilizasyon splintinde olduğu gibi, bu splintte de posterior okluzal uyumlamalar, artikülasyon kağıdı ile kontrol edilerek yapıldı. (Resim 7). Daha sonra anteriorda üst kesici dişlerin palatinaline rampa yapımı için akrilik rezin ilave edildi. Hastaya splinti doğru anterior pozisyonda ısırması talimatı verildi ve yönlendirildi Böylece oluşturulan rampa, mandibulanın retrüze olmasını engelledi (Resim 8). Son aşamada tesviye ve polisaj işlemleri bitirilerek teslime hazır hale getirildi. AKS hastaya teslim edilmeden önce splintin yumuşak dokulara uyumu, maksiller dişlere tam olarak oturup oturmadığı, mandibular dişlere temas ettiğinde stabil kalıp kalmadığı kontrol edildi. Anterior pozisyonun açma ve kapama sırasında eklem seslerini elimine ettiği, alt çenenin geriye hareketi sırasında rampanın bu hareketi engellediği gözlendi.

Resim 7. Mandibula anterior konumdayken oluşan posterior disklüzyonun akrilik rezin ile doldurulması

Resim 8. Anterior palatal rampanın oluşturulması ve splintin bitirilmesi

Apareyi kullanma süresine, TMD' nin süresi ve kronikliğine göre, aynı zamanda hastanın genel sağlığı ve yaşına dikkat edilerek karar verilmelidir. Buna ve semptomlara bağlı olarak, hastaya AKS'yi ilk iki hafta gece-gündüz 24 saat esasına göre kullanması önerildi. Hastanın 2. haftada yapılan kontrolünde ağrının ve klik sesinin azalma yönünde olduğu görüldü, hastaya splinti sadece gece kullanması söylendi. 10 haftalık gece kullanımının sonunda AKS' nin, istirahat pozisyonunda eklem ağrısını tamamen ortadan kaldırdığı ve çiğneme sırasında yüksek ölçüde azalttığı görüldü. Maksimum ağız açılma aralığı 38 mm idi. Sağ ve sol tarafta lateral hareket normal sınırlar içerisindeydi. Sol TME'de resiprokal klik ortadan kalkmıştı, eklem ve kasların palpasyon hassasiyeti azalmıştı. Bu aşamada AKS tedavisine son verildi, gerçek muskuloskeletal pozisyonu stabilize etmek için hastaya 3 ay boyunca bir stabilizasyon splinti gece kullanımı için uygulandı. Tedavi başlangıcından itibaren 6. ay kontrolünde, semptomlar ortadan kalkmıştı, hasta kendi isteğiyle stabilizasyon splintini kullanmaya devam etti ve 12. ay kontrolünde herhangi bir şikayetle karşılaşılmadı.

TARTIŞMA

TME nin internal düzensizliklerinden en sık görülen olgu; redüksiyonlu disk dislokasyonu'dur. Tedavisinde, non-invaziv yöntemler öncelikle tercih edilmekte, bunlardan, okluzal splintler, fizik tedavi uygulamaları, davranışsal terapi, düşük enerji seviyeli yumuşak doku lazer uygulamaları, konuşma terapileri, termoterapi, melatonin gibi tedavilere literatürde sıklıkla rastlanmaktadır. Literatürde önceki çalışmalar tarandığında; RDD olgularında 86 farklı semptom rapor edilmiş, bunlardan en çok rastlanılanı oksipital sefalalji (%94), en az rastlanılanı dilde yanma (%8) olarak bildirilmiştir. Diskin anteriora dislokasyonu, bilateral ya da unilateral olabilmekte, bilateral disloke disk, daha fazla semptom göstermektedir (14).

Diskin redüksiyonlu yer değiştirdiği durumlarda, mandibulayı daha ön bir konuma alarak, normal disk-kondil ilişkisini sağlamak için, en yaygın olarak AKS tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavide amaç diski yakalayarak eklem sesini elimine etmektir (14). AKS tedavisi 50 yıllık bir geçmişe sahip olup, ilk olarak Ireland isimli araştırıcı tarafından tanımlanmıştır (15). Okeson (4), disk dislokasyonlarında en iyi tedavinin kondilin diski yeniden yakalamasının sağlanması olduğunu belirtmektedir. Bunun için cerrahi olmadan uygulanabilecek iyi yöntem, AKS tedavisidir. Bu olguda, AKS nin 3 aylık düzenli kullanımı, ağrı, eklem sesi gibi semptomları elimine ederek, ağız açıklığını arttırmıştır. Bu bulgular, literatürdeki pek çok çalışmayla desteklenmektedir.

"Redüksiyonlu disk dislokasyonu olgularında AKS tedavisinin etkinliği" ne ilişkin bu literatür taraması "Pubmed", ''Embase'' ve ''Google Scholar'' veritabanlarından internet ortamında geçekleştirilmiştir. Tarama yapılırken "redüksiyonlu disk dislokasyonu", "anterior konumlandırma splinti", "ön konumlandırma splinti" anahtar kelimeleri kullanılmış ve taramalar İngilizce yapılmıştır. 2005-2021 yılları arasında ilgili veri tabanlarında yayınlanmış olan bilimsel çalışmalardan 11' i Pubmed, 12' si diğer veritabanlarından olmak üzere 23 klinik araştırma makalesi çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 1). Bu çalışmalardan elde edilen veriler; tanı kriterleri, tedavi şekli, tedavinin süresi, tedavi etkinliği ve klinik takip yönünden değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Literatür derlemesine dahil edilen çalışmalar

Pubmed	Embase, Google Scholar
Tecco ve ark. 2006, Devi ve ark. 2017, Mazzeto ve ark. 2009, Conti ve ark. 2015, Shen ve ark. 2019, Minervini ve ark. 2020, Tecco ve ark. 2010, Simmons ve ark. 2005, Tecco ve ark. 2008, Lei ve ark. 2019, Kurtoğlu ve ark. 2008	Kurt ve ark. 2011, Katamish 2017, Mohamed ve Abd El Azizi 2021, Eraslan ve ark. 2021, Pihut ve ark. 2018, Majid ve ark. 2020, Ragheb ve Ibrahim 2021, Abdelhay ve ark. 2021, Liu ve ark. 2016, Chen ve ark. 2017, Helal ve ark. 2021, Ma ve ark. 2019

Bu literatür taramasında, diskin anteriora dislokasyonunun, uzun süreli tedavi bulgularında, AKS ile oldukça başarılı tedavi edildiği; ağrı, eklem sesi ve kas hassasiyetinin büyük oranda ortadan kalktığı görülmüştür. Bunun nedeni; patolojik disk pozisyonunun düzeltilmesi sonucu, eklemi etkileyen kaslardaki, kas spazmının azalmasıdır. AKS ile ilgili tedavi süreçleri çeşitlilik göstermekle birlikte, ortalama 8-10 hafta süre ile günde 24 saat takılması önerilmektedir (4). Literatür tarandığında; semptomların süresi, şiddeti, yaş ve sosyal faktörlere göre 4 haftadan 6 aya kadar değişen sürelerde kullanımlar rapor edilmiştir. Günde 24 saat veya sadece uykuda kullanım öneren çalışmalarda, klinik başarı bildirilmiştir. Bu olguda, hastaya 2 hafta 24 saat, ağrı ve klik sesi semptomlarının 2. haftada gerilemesi ile birlikte 10 hafta uykuda kullanım önerilmiş ve başarı sağlanmıştır.

Tecco ve ark (16), internal düzensizlik tanısı olan 50 hastada, maksiller veya mandibular ARS kullanımının 6 aylık takipte, fonksiyonda eklem ağrısını ve eklem sesini azalttığını vurgulamışlardır. Derlemeye dahil edilen çalışmalarda, ARS kullanımının en çok stabilizasyon splinti (SS) ile kıyaslandığı çalışmalar mevcuttur (17-21). ARS ve SS nin eklem sesine etkisine bakıldığı çalışmada, elektrovibratografi cihazıyla yapılan ses ölçümlerinde, erken dönemde (4. hafta) ARS, SS' ne göre anlamlı oranda başarılı bulunmuştur (21). Katamish' in (17) çalışmasında ise 40 hasta da bu başarı oranı benzerdir. Ancak ARS kullanımının erken dönemde (2. hafta) palpasyonda ağrıyı anlamlı ölçüde azalttığı belirtilmiştir. ARS' nin kullanımda ilk 1 ay içerisinde semptomları azalttığı Mohamed ve Abd El Azizi' nin (22) çalışmasında da desteklenmektedir. Bu çalışmada SS kullanımı, 6. ayda ağrıyı azaltarak ağız açıklığını arttırmıştır. Bu derlemedeki olgu sunumunda, ARS tedavisinin devamında semptomların geri dönmemesi için SS ile tedaviye devam edilmesi de bu bulgular ışığında olumlu sonuç vermiştir.

ARS' nin Nociceptive Trigeminal Inhibition Clenching Supression System device (NTI-tss) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, davranışsal terapi de tedavi prosedürüne dahil edilmiştir (20). Buna göre aparey kullanan 60 hastaya ayrıca; uyku hijyeni, relaksasyon teknikleri, diyetin düzenlenmesi, termoterapi, kafein kullanımının kısıtlanması gibi davranışlar önerilmiştir. Apareyler uykuda kullanılmış ve sonuçlar 2, 6, ve 12. haftalarda kontrol edilmiştir. ARS ve NTI kullanımında ilk kontrolde ağrının azaldığı, aparey kullanmayan sadece davranışsal terapi verilen hastalarda ise 3. ayda azaldığı rapor edilmiştir. NTI'nın eklem sesini arttırdığı da bulgular arasındadır.

Derlemeye dahil edilen çalışmalar içerisinde, ARS ile "düşük enerji seviyeli lazer tedavisi" (low-level laser therapy) nin karşılaştırıldığı üç çalışmaya (23-25), ultrasonik tedavinin karşılaştırıldığı iki çalışmaya rastlanmıştır (26,27). Bu tedavi yöntemlerinin biostimüle edici etkileri, karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Cilt üzerinden TME bölgesine ve kaslarda ağrılı trigger noktalarına uygulanan lazer ışınlarının, RDD olgularında mandibula lateral hareketlerini önemli ölçüde rahatlattığı, ağız açıklığı ve eklem sesi semptomları açısından ARS tedavisiyle benzer etkileri gösterdiği bir çalışmada rapor edilmiştir (23). Pihut ve ark. (24), 4 ay boyunca günde 20 saat ARS tedavisinin 12 seans lazer tedavisine göre, semptomları azaltmada daha üstün olduğunu rapor etmişlerdir. Bir diğer çalışmada ARS ile lazer tedavisinin kombine uygulanmasının, tek başına ARS kullanımından daha etkili olduğu, eklem sesi, ağrı ve ağız açmada kısıtlılık gibi semptomları elimine ettiği belirtilmiştir (25). Ultrasonik tedavi uygulanan çalışmalarda, bu tedavinin ağrıyı azalttığı ancak diğer semptomlarda ARS nin üstün olduğu vurgulanmıştır. Özellikle eklem sesi, kas hassasiyeti, ağız açıklığında kısıtlılık gibi semptomlarda splint tedavisi daha etkili bulunmuştur (26,27).

ARS, RDD tedavisinde non-invaziv bir tedavi yöntemi olup, invaziv yöntemlerle tedavi etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma derlemeye dahil edilmiştir. Helal ve ark. (28), artrosentez uyguladıkları hastalarda, mandibular açma hareketi ve lateral hareketlerin ARS kullanan hastalar kadar olumlu gelişim gösterdiğini rapor etmişler, ancak non-invaziv bir tedavi olan ARS kullanımını öncelikli olarak önermişlerdir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), RDD tanı ve teşhisinde altın standart olarak vurgulanmıştır (29). Ultrason görüntülemenin de destekleyici tanı yöntemi olarak kullanıldığı diğer bir çalışmada görülmektedir (23). Shen ve ark. (30) MRI ile inceledikleri 210 RDD gösteren eklem diskinde, ARS kullanımı sonrası %84.3 repoziyon bildirmişler, Minervini ve ark. (29), RDD tanısı konulan 3 hastada ARS tedavisinden sonraki 2. yıldaki MRI görüntülemede retrodiskal bölgede psödodisk oluşumu gözlemlenmişlerdir. MRI ayrıca bazı çalışmalarda, sayısal ve açısal analiz için de kullanılmış, ARS nin kondil-disk kompleksini ideal uzaysal pozisyonuna getirdiği, tedavi sonrası diskin geriye yukarıya doğru açılandığı bildirilmiştir (31,32).

Malokluzyon, internal düzensizlik nedenlerinden biri olarak gösterilebilmektedir. Tecco ve ark. (33), Class II iskeletsel malokluzyon gösteren 10-20 yaş arası 50 hastada RDD tedavisinde, ARS kullanımının ağrı ve klik sesini azaltmakta etkili olduğunu, erken puberte döneminde daha etkili olup, 18 yaş sonrası hastalarda etkinliğinin azaldığını bildirmişlerdir. Eş zamanlı olarak normal kondil-disk ilişkisini geliştirirken, aynı zamanda kondiler adaptif remodeling ile malokluzyonu da tedavi etmekte olduğu ayrıca belirtilmiştir.

Dejeneratif disk düzensizliklerinde özellikle RDD olgularında, ARS tedavisinin kondiler remodeling/rejenerasyon meydana getirdiği rapor edilmektedir (4,34). Lei ve ark. (34), 69 hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi sonrası osseoz değişiklikleri 4 kategoriye ayırmışlardır: (a) ilerleme (b) değişim göstermeme (c) tamir olma (yeni kemik oluşumu olmaksızın remodeling) (d) rejenerasyon (yeni kemik oluşumu ile remodeling). Cone-beam bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile alınan görüntülemelerde ARS kullanan hastalarda etkilenen eklemlerin %78 inde kondiler tamir ve rejenerasyon, splint kullanmayanlara göre anlamlı olarak fazla oluşmuştur (34). TME kondil-disk kompleksinin, ARS tedavisi ile yapısal remodelasyonu ve restore edilmesi, güncel klinik araştırmalarda dikkat çekici bir alan halini almıştır ve bu yöndeki gelecek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

RDD' nin non-invasiv ve geri dönüşümlü tedavisinin gerçekleştirilmesinde bir çok yazar tarafından başarılı bulunan ARS tedavisi semptomlar ile şekillenmektedir. Burada önemli olan nokta, hastanın doğru ve detaylı olarak değerlendirilmesi ve splintin tanıya uygun bir şekilde uygulanmasıdır. Tedavi süresinin genellikle hastanın durumu ile belirlendiği ARS tedavisinin etki mekanizması halen tartışmalı ve araştırılan bir konu olmasına rağmen endike olduğu olgularda başarılı sonuçlar yarattığı görülmektedir. Ancak, tedavi sonrasında kesin iyileşme beklenmemeli, hasta uzun dönem takip sürecinde ayrıntılı değerlendirilmelidir. Oldukça geniş bir konu olan ARS tedavisi, üzerinde yapılacak uzun dönem klinik takipli araştırmalar gerektirmektedir. Sınırlamaları dahilinde bu çalışmada sunulan olgunun sonuçları; ARS tedavisinin RDD olgularında başarılı bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ramoglu S, Ozan O, Aydın M. Temporomandibuler eklem bozukluklarında konservatif tedavi yaklaşımları: Okluzal splintler. *J Clin Sci* 2011:5(3):913-923.

2. Sancaktar O, Yanıkoğlu N. Temporomandibular eklem hastalıklarında okluzal splint çeşitlerinin kullanımı: Derleme. *J Dent Fac Ataturk Uni* 2020;30(4):681-688.

3. Wanman A, Marklund S. Treatment outcome of supervised exercise, home exercise and bite splint therapy, respectively, in patients with symptomatic disc displacement with reduction: a randomised clinical trial. J *Oral Rehabil* 2020;47(2):143-149.

4. Okeson JP. Management of temporomandibular disorders and occlusion, St.Louis; Mosby: 2008;2-23. p.285-512.

5. Kuwahara T, Bessette R, Maruyama T. A retrospective study on the clinical results of temporomandibular joint surgery. *J Craniomand Prac* 1994;12(3):179-183.

6. Okeson JP. Treatment of functional disturbances of the masticatory system. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 7th ed. St. Louis: Elsevier Health Science 2014. p.375-399.

7. Aksuzek O, Mumcu E, Ceylan G, et al. Occlusal appliance theraphy in temporomandibular disorders. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2009;43(1-2):53-57.

8. Turker N, Buyukkaplan US. Temporomandibuler eklem rahatsızlıklarında splint tedavisi *Turkiye Klinikleri J Dental Sci* 2017;23(3):203-210.

9. Williamson EG. Temporomandibular dysfunction and repositioning splint therapy. *Prog Orthod* 2005;6(2):206-213.

10. Profozić A, Plazibat A, Polašek A, et al. Position of mandibular condyles during stabilization splint wearing. *Acta Clin Croat* 2017;56(4):594-599.

11. Lakshmi MS, Kalekhan SM, Mehta R, et al. Occlusal splint therapy in temporomandibular joint disorders: an update review. *J Int Oral Health* 2016;8(5):639-645.

12. Yengin E. Temporomandibular rahatsızlıklarda teşhis ve tedavi. İstanbul, Dilek Matbaacılık: 2000, p.234-239.

13. Bourbon B, Craniomandibular examination and treatment; Saunders manuel of physical therapy practice, Philadelphia, W.B. Saunders Co:1995, p.669-715.

14. Simmons CH 3rd. Guidelines for anterior repositioning appliance therapy for the management of craniofacial pain and TMD. *J Craniomand Pract* 2005;23(4):300-306.

15. Ireland VE. The problem of the clicking jaw. *Dent Dig* 1951;57(12):549-554.

16. Tecco S, Caputi S, Tete S, et al. Intra-articular and muscle symptomsand subjective relief during TMJ internal derangement treatment with maxillary anterior repositioning splint or SVED and MORA splints: A comparison with untreated control subjects. *Cranio* 2006;24(2):119-129.

17. Katamish M. Which splints are effective in treatment of TMD: Stabilizing splint for long period or anterior repositioning splint for short period. *Egyptian Dent J* 2017;63:1281-1286.

18. Kurt H, Mumcu E, Sulun T, et al. Comparison of effectiveness of stabilization splint, anteriorrepositioning splint and behavioral therapy in treatment of disc displacement with reduction. Turk J Phys Med Rehab 2011;57(1):25-30.

19. Devi J, Verma M, Gupta R. Assesment of treatment response to splint therapy and evaluation of TMJ function using joint vibration analysis in patients exhibiting TMJ disc displacement with reduction: A clinical study. *Indian J Dent Res* 2017;28(1):33-43.

20. Conti PCR, Correa ASD, Lauris JRP, et al. Management of painful temporomandibular joint clicking with different intraoral devices and counseling: a controlled study. *J Appl Oral Sci* 2015;23(5): 529-535.

21. Mazzeto MO, Hotta TH, Mazzetto RG. Analysis of TMJ vibration sounds before and after use of two types occlusal splints. *Braz Dent J* 2009;20(4):325-330.

22. Mohamed NG, Abd El Azizi M. Splint therapy for treatment of anterior disc displacement with reduction. *Egyptian Dent J* 2021;67:2055-2059.

23. Eraslan R, Kilic K, Zararsiz G. Effects of different therapeutic modalities on the clicking sound and quantitative assesment of the vertical and lateral mandibula movements of patients with internal derangements of the temporomandibular joint. *Int J Prosthodont* 2021;34(2):173-182.

24. Pihut M, Gorecka M, Ceranowicz P, et al. The efficiency of anterior repositioning splints in the management of pain related to temporomandibular joint disc displacement with reduction. Pain Res Manage 2018; https://doi.org/10.1155/2018/9089286.

25. Abdelhay LM, Hussein MM, Hassaneen AM. Effectiveness of occlusal splints with low-level laser therapy on anterior disc displacement of the temporomandibular joint. *Al-Azhar Assiut Dent J* 2021;4(1):13-19.

26. Ragheb NA, Ibrahim WI. Occlusal splints versus ultrasound therapy in management of anterior disc displacement with reduction. A Randomized clinical trial. *Egyptian Dent J* 2021;67:2547-2557.

27. Majid IA, Mubeen, Alikutty FK. Physiotherapy and anterior repositioning splint in the treatment of disc displacementwith reduction- A randomized controlled trial. *J Evolution Med Dent Sci* 2020;9(52):3926-3934.

28. Helal MA, Agou SH, Bayoumi A, et al. Management of internal derangement of temporomandibular joint disc displacement with reduction using two different lines of treatment. *Braz Dent Sci* 2021;24(2):1-8.

29. Minervini G, Nucci L, Lanza A, et al. Temporomandibular disc displacement with reduction treated with anterior repositioning splint: a 2-year clinical ang magnetic resonance imaging (MRI) follow-up. *J Biol Homeost Agents* 2020;34(1):151-160.

30. Shen P, Chen X, Xie Q, et al. Assesment of occlusal appliance for the reposition of temporomandibular joint anterior disc displacement with reduction. *J Craniofac Surg* 2019;30(4):1140-1143.

31. Liu MQ, Lei J, Han JH, et al. Metrical analysis of disc-condyle relation with different splint treatment positions in patients with TMJ disc displacement. *J App Oral Sci* 2017;25(5):483-489.

32. Chen HM, Liu MQ, Yap AUJ, et al. Physiological effects of anterior repositioning splint on temporomandibular joint disc displacement: a quantitative analysis. *J Oral Rehabil* 2017;44(9):664-672.

33. Tecco S, Tete S, Crincoli V, et al. Fixed orthodontic therapy in temporomandibular disorder (TMD) treatment: an alternative to intraoral splint. *Cranio* 2010;28(1):30-42.

34. Lei J, Yap AUJ, Liu MQ, et al. Condylar repair and regeneration in adolescents/young adults with early stage degenerative temporomandibular joint disease: A randomised controlled study. *J Oral Rehabil* 2019;46(8):704-714.

Presentation ID / Sunum No= 179

Oral Presentation / Sözlü Sunum

ORCID ID: 0000 0003 2513 2774

Meme Kanseri Operasyonu Geçiren Hastalarda Tip I Pektoral Sinir Bloğu ile Geleneksel Analjezinin Karşılaştırılması

Dr. Sevinç Dağıstanlı[1], Dr. Nevin Aydın[1]

[1]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
[2] Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Yoğun Bakım Kliniği

Özet

Amaç: Meme kanseri cerrahisi sırasında cerrahi anestezi ve postoperatif analjezi için pektoralis sinir bloğunun (PNB) etkinliğini ve güvenliğini araştırmak. Tasarım: İleriye dönük bir kohort çalışması. Merkez: Üçüncü basamak merkezinin anesteziyoloji ve reanimasyon ve genel cerrahi bölümleri. Hastalar: Veriler, meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 72 hastanın tıbbi dosyalarından elde edildi. Girişimler: Grup I (n = 33) sadece genel anestezi uygulanan kontrol grubuyken, Grup II (n = 39) genel anestezi indüksiyonundan önce tip I PNB kombinasyonu geçirmişti. Ana sonuç ölçütleri: Temel tanımlayıcılar, ağrı için görsel analog ölçek (VAS), sistolik ve diyastolik kan basınçları ve nabız hızı gibi hemodinamik parametreler, Ramsay sedasyon skoru, operasyon süreleri, ek analjezik ve antiemetik ilaçlara ihtiyaç ve ayrıca bulantı ve kusma 2 grup arasında karşılaştırıldı. Bulgular: VAS sonuçları açısından 2 grup arasında önemli farklılıklar vardı. Postoperatif 1. saatte Grup I'in ortalama VAS skoru Grup II'den 1.826 kat daha yüksekti. 3. saatte kontrol grubundaki ortalama VAS skoru tip I PNB uygulanan gruba göre 3.278 kat daha yüksekti. Benzer şekilde Grup I'de 6. saatte VAS skorları Grup II'den 4,975 kat daha yüksekti. Ameliyat sonrası 12. saatte Grup I'de VAS skoru Grup II'ye göre 4.608 kat daha yüksekti. Sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızları, bulantı ve kusma sıklıkları ve Ramsay sedasyon skorları 2 grupta benzerdi. Sonuç: Tip I PNB kombinasyonunun meme kanseri ameliyatı sonrası analjezi için güvenli ve etkili bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri; Ameliyat; Analjezi; Pektoralis Sinir Bloğu.

Giriş

Meme kanseri, kadın popülasyonunda en yaygın kanser türüdür. Tedavisi multidisipliner olmasına rağmen, cerrahi vakaların büyük çoğunluğunda tedavinin temelini oluşturur. Sadece minimal veya konservatif cerrahi ameliyat sonrası kayda değer bir ağrıya neden olmakla kalmaz, aynı zamanda önemli sayıda hastada kalıcı ağrı gelişebilir. Meme cerrahisi sonrası ağrıyı ortadan kaldırmak için torasik paravertebral, torasik epidural, interkostal sinir ve interskalen brakiyal pleksus bloğu gibi çeşitli teknikler kullanılmıştır [1].

Meme kanserinin cerrahi tedavisinin, özellikle akut postoperatif dönemde genellikle hem ciddi postoperatif ağrı hem de omuz hareketliliğinin kısıtlanması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [2]. Göğüs cerrahisi sonrası yeterli postoperatif analjezinin sağlanması için torasik paravertebral blok (TPVB) gibi yöntemler uygulanmış olsa da, özellikle aksilla ve üst ekstremitede ağrının giderilmesi için yeterli olmayabilir [3].

Pektoral sinir bloğu (PNB), meme cerrahisi sırasında ve sonrasında hem cerrahi anestezi hem de postoperatif analjeziyi gerçekleştirmek için geliştirilmiş yeni bir yöntemdir. Torasik duvar kasları arasına lokal anestezik solüsyonun uygulanmasına dayanmaktadır ve bu nedenle majör yan etkilerle ilişkili değildir [4,5]. PNB tip I, göğüs genişleticilerinin ve subpektoral protezlerin yerleştirilmesi gibi cerrahi prosedürler için etkin bir şekilde kullanılan yüzeysel bir tekniktir.

Bu çalışmanın amacı, meme kanseri için cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda PNB tip I'in etkinliğini değerlendirmektir.

Materyal ve metotlar

Çalışma tasarımı

Bu prospektif çalışma bir üniversite hastanesinin Anesteziyoloji & Reanimasyon ve Genel Cerrahi bölümlerinde yapıldı. Göğüs kanseri nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen 72 tıbbi dosyalarından elde edilen veriler üzerinde prospektif bir analiz yapıldı. Bu çalışma için uygunluk kriterleri, meme kanseri tanısı, ≥ 18 yaş ve bir Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) 1-3 durumu. Hariç tutma kriterleri arasında lokal analjezik alerjisi, kronik ağrı hastası, diabetes mellitus, girişim yerinde enfeksiyon, morbid obezite veya koagülopati yer alır.

Anestezik ve analjezik teknik

Bir gecelik açlık döneminden sonra, tüm hastalar önceki gece ve ameliyattan 2 saat önce 0,25 mg alprazolam ve 150 mg oral ranitidin ile premedike edildi. Hastalara ya sadece geleneksel analjezi (Grup I, n = 33) ya da PNB tip I (Grup II, n = 39) uygulandı. Hasta popülasyonumuzun ortalama yaşı 54,54 ± 14,08 (aralık: 29-78) idi. Grup I'e operasyon sonunda 100 mg tramadol (Contramal® Abdi İbrahim İlaç, İstanbul, Türkiye), 15 mg/kg parasetamol verildi. Pektoralis bloğu tip I, bupivakain hidroklorür (Marcaine®, Astra Zeneca Türkiye İlaç San., İstanbul, Türkiye) toplam hacim 20 cc (10 cc izotonik salin ve 10 mg bupivakain ampul ile 1 mg / kg dozunda.) uygulandı.

PNP tip I blok ameliyathane odasında genel anastezi öncesi aseptik şartlar hazırlanarak 22 gauge iğne (Pajunk, Sonoplex kanül Geisingen, Almanya; 80 mm) ve aynı ultrasonografi (Sonosite, Inc., Bothell, WA, ABD) ve doğrusal dizi probu (38 mm, 7-12 MHz frekans) kullanılarak uygulandı. Cilt giriş noktasına% 1 lidokain infiltre edildi.

Aksiller arter ve veni tanımlamak için ultrason probu inferolateral olarak midklaviküler seviyeye yerleştirildi. Daha sonra pektoralis minör görülene kadar yana doğru hareket ettirildi ve serratus anterior kasları üçüncü kosta seviyesinde görüldü. ultrason probu klavikulanın lateral üçte birinin altına üçüncü ve dördüncü kaburga arasına eğik olarak yerleştirildi. Akromiotorasik arter pektoral dalı yakınında pektoralis majör kası ile pektoralis minör kası arasında ilerletilen 22-G iğne ile lokal anestezik uygulandı.

Hasta elektrokardiyogram ve oksijen satürasyonu ölçümü için monitörize edildi.Blok uygulandıktan sonra başlangıçta ve 30 dakika boyunca her 5 dakikada bir kalp hızı ve kan basıncı kaydedildi.

Genel anestezi indüksiyonu, I V 1 µg / kg fentanil ve ardından I V propofol 1.5-2 mg / kg ile gerçekleştirildi.

Trakeal entübasyonu için I V 0.6-1.2 mg / kg rokuronyum uygulandı. Anestezi idamesi oksijen, sevofloran ve remifentanyl ile sağlandı. Hastalar cerrahi sırasında EKG, noninvazif kan basıncı, SpO2 açısından monitörize edildi. Kalp atım hızı ve kan basıncı indüksiyondan önce, indüksiyondan sonra, trakeal entübasyondan sonra, cilt insizyonu sırasında ve ardından ameliyatın sonuna kadar her 5 dakikada bir ölçüldü.

Operasyon sırasında tüm hastalara 5–8 ml / kg / saat hızla normal salin infüzyonu yapıldı. İki ardışık ölçüm için ortalama arter basıncının taban değerinin% 120'sini aşması durumunda, I V bolus fentanil (1.0 ug / kg) verildi. Hipotansiyon tedavisi (ortalama arter basıncı <başlangıç değerinin% 80'i) normal salin, bradikardi (kalp hızı <40 / dak) atropin ile tedavi edildi.

Tüm hastalara cerrahi bitmeden önce antiemetikler (ondansetron 0.1 mg / kg) rutin olarak uygulandı.Nöromüsküler blok neostigmin ve atropin veya sugammadex ile antagonize edildi Hastaların monitörizasyonu ameliyat sonrası 24 saat boyunca sürdürüldü.

Sonuç parametreleri

Çalışmanın sonuç parametreleri, başlangıç ve postoperatif verilerden oluşuyordu. Tanımlayıcı parametreler yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ), tanı, süre ve operasyon şekliydi. Postoperatif parametreler sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız, postoperatif ağrı düzeyi, bulantı - kusma gibi gastrointestinal yan etkiler, ek analjezik ve antiemetik ilaç ihtiyacı, Ramsay sedasyon skalasıydı. Bu değişkenler ameliyat sonrası 1., 3., 6. ve 12. saatlerde değerlendirildi.

Postoperatif ağrı, görsel bir analog skala kullanılarak değerlendirildi (VAS 0-10 arasında; 0: ağrı yok ve 10: akla gelebilecek en kötü ağrı). Postoperatif bulantı ve kusma, dört noktalı sayısal bir ölçek kullanılarak değerlendirildi (0: bulantı ve kusma yok, 1: hafif bulantı, 2: şiddetli

mide bulantısı ya da kusma. Skor 2 ise ondansetron I V 0.1 mg / kg dozunda uygulandı.)

Sedasyon düzeyini değerlendirmek için Ramsay sedasyon skalası kullanıldı. Ramsay sedasyon skalası şu şekilde tanımlanmıştır: 0-1: rahat; 2: hafif rahatsızlık; 3: rahatsız; 4: çok rahatsız; 5-6: ajite.

Analjezik veya antiemetik amaçlı ek ilaçlara ihtiyaç 0: hayır ve 1: evet olarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler, Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) sürüm 21 kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılması, parametrik test varsayımlarının karşılanması durumunda Student's T-testi ile, parametrik varsayımlar karşılanmamışsa Mann-Whitney u testi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı

Ek ilaç ihtiyacı, görsel analog skala ve Ramsay sedasyon skorları için regresyon analizi yapıldı. Önemlilik düzeyi, p değeri <0,05 olarak belirlendi.

Sonuçlar

Tablo 1'de görüldüğü gibi verilerimiz incelendiğinde iki grubun yaş (p = 0,570), vücut kitle indeksi (p = 0,056), ameliyat süresi (p = 0,791) , gerçekleştirilen ameliyat çeşidi (p = 0.187) olduğu görüldü.

Ameliyat sonrası 1., 3., 6. ve 12. saatlerde ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kalp hızları açısından 2 grup arasında anlamlı fark tespit etmedik (Tablo 2).

Bulantı - kusma sıklığı ve şiddeti açısından meme kanseri ameliyatı sonrası 1., 3., 6. ve 12. saatlerde 2 grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. (Tablo 3).

Ağrı düzeyini gösteren VAS sonuçları açısından 2 grup arasında dikkate değer farklılıklar vardı. Postoperatif 1. saatte Grup I'in ortalama VAS skoru Grup II'den 1.826 kat daha yüksekti. 3. saatte, kontrol grubundaki ortalama VAS skoru, tip II PNB grubuna göre 3.278 kat daha yüksekti. Benzer şekilde Grup I'de 6. saatte VAS skorları Grup II'den 4,975 kat daha yüksekti. Ameliyat sonrası 12. saatte Grup I'de VAS skoru Grup II'ye göre 4.608 kat daha yüksekti (Tablo 4).

Ek analjezik, anti-emetik ilaç ihtiyacı ve Ramsay sedasyon skorları açısından 2 grup arasında kayda değer bir fark yoktu (Tablo 4).

Tartışma

Ameliyat sonrası ağrının yetersiz rahatlaması, gecikmiş iyileşme, artan sağlık bakımı maliyetleri ve azalan hasta memnuniyeti ile ilişkilidir [7]. Lokal anestezikler analjeziyi kolaylaştırmak ve uzatmak , opioid gereksinimini ve yan etkilerini azaltmak için bölgesel anestezide kullanılmaktadır [7].

Pektoral sinir bloğu, diğer müdahalelere göre daha az invaziv ve güvenli bir yöntemdir. Yüzeysel bir sinir bloğu olarak işlev görür ve meme cerrahisi sırasında ve sonrasında iyi analjezi sağlayan diğer bloklara (örneğin nöroaksiyal ve paravertebral bloklar) bir alternatif oluşturabilir. Pektoralis sinir bloğu, genel anestezi altındaki meme ameliyatlarında postoperatif ağrı tedavisi için kullanılmıştır [8].

Bölgesel anestezi tekniklerinin büyük çoğunluğu, meme cerrahisi geçiren hastalarda opioid dozajını ve yan etkileri azaltarak postoperatif ağrının kontrolünde yararlıdır [8]. TPVB hala meme cerrahisinde bölgesel

anestezi yönteminin altın standardı olarak kabul edilmekle birlikte, invazivlik ve istenmeyen vasküler ponksiyon, hipotansiyon, epidural veya intratekal yayılma, plevral ponksiyon ve pnömotoraks gibi önemli komplikasyon olasılığı gibi kayda değer dezavantajlara sahiptir (0,5 %) [9]. Bu nedenle TPVB tüm meme cerrahisi vakaları için uygun olmayabilir.

Pektoralis sinir bloğu, son zamanlarda tarif edilen periferik bir sinir bloğudur, güvenliği ve etkinliği nedeniyle anestezistler tarafından tercih edilmektedir [5]. Pektoralis sinir bloğu, TPVB ve epidural blokaj sonrası karşılaşılabilecek sempatektomi gibi risklerden yoksundur. TPVB, medial ve lateral pektoral sinirleri, uzun torasik ve torakodorsal sinirleri bloke edemeyebilir, bu da özellikle göğüs ameliyatlarından sonra koltuk altı diseksiyonu ile birlikte analjezinin yetersizliğine yol açar. PNB bloğunda , modifiye radikal mastektomi sonrası TPVB bloğuna kıyasla daha düşük ağrı skorları bildirilmiştir

İntravasküler enjeksiyon ve üst ekstremite fistülü gibi PNB riskleri, ultrasonun doğru şekilde kullanılması ve lokal anasteziklerin uygun şekilde verilmesi ile önlenebilir. Bu teknik, özellikle hastanede kalış süresinin kısaltılması için yararlı olabilir. PNB, tip I veya tip II olarak kullanılabilir. PNB tip I, pektoralis majör fasyaları ve pektoralis minör kasları arasındaki düzlemde lateral ve medial pektoral sinirlerin bloğuna dayanan pratik ve güvenli bir yüzeysel bloktur. Bu teknik çeşitli meme ameliyatları için kullanılabilir ve PNB I kendi başına yetersiz ise PNB tip II ile birlikte kullanılabilir [8].

PNB I-II bloğunda postoperatif bulantı - kusmanın ve sedasyon skorlarının daha az sıklıkta, hasta memnuniyetinin daha fazla olduğu bildirmiştir. [8]. Bu avantajlarının yanı sıra PNB, özellikle genel anestezi alamayan hastalara alternatif sunabilir [12].

Enjekte edilen lokal anestezik solüsyonun yayılması vücut pozisyonu, enjeksiyonun hızı ve iğne ucunun yerleştirilmesi gibi farklı koşullara bağlı olabilir. [13]. Postoperatif 1., 3., 6. ve 12. saatlerde PNB tip I'den sonra VAS skorlarının anlamlı düşük olduğunu bulduğumuz bu çalışmamız

ilgili yayınlarla uyumludur. PNB tip I uygulanan hastalarda herhangibir lokal veya sistemik reaksiyon görülmedi. Düşük bulantı - kusma insidansı ve olumlu sedasyon sonuçları, opioid talebinin azalmasıyla bağlantılı olabilir.

Bu, periferik sinir bloklarının sadece yeterli ağrı azaltmakla kalmayıp, ek ilaç ihtiyacının da azalacağını ve polifarmasiye bağlı yan etkilerin ortadan kalkacağını gösteren önemli bir noktadır. Böylece maliyet etkinliğide azaltılmış olacaktır.

Mevcut araştırmanın temel sınırlamaları, geriye dönük tasarım, küçük örnek boyutu ve tek bir kurumun deneyimiyle sınırlı verileri içermesidir.

Sonuç

Sonuç olarak, PNB tip I basit ve pratik bir yüzeysel blok tekniğidir. Bu çalışmanın sonuçları, PNB tip I'in meme kanserlerinin cerrahi tedavisinde postoperatif analjezi için etkili bir yöntem olabileceğini göstermiştir. Cerrahi ve anesteziyoloji disiplinleri arasındaki yakın işbirliği, uygun hasta seçimi, komplikasyonların hızlı ve erken tespiti bu teknik için kılavuzların geliştirilmesi açısından çok önemlidir.

Tables

Table 1. A comparison of baseline descriptives and operative features in two groups.

Variable		**Group**		**p-value**
		I (n=33)	**II (n=39)**	
Age (years)		55.58±13.06	53.67±15.00	0.570
Body-mass index (kg/m^2)		32.12±11.72	28.11±4.88	0.056
Duration of operation (minutes)		155.48±47.43	151.82±65.87	0.791
Type of mastectomy	Simple	2 (6.1%)	8 (20.5%)	0.187
	Modified radical	21 (63.6%)	21 (53.8%)	
	Segmental	10 (30.3%)	10 (25.6%)	

Table 2. Comparison of systolic and diastolic blood pressures and heart rate in two groups on 1st, 3rd, 6th and 12th hours after the operation.

Time interval	**Variable**	**Group**		**p-value**
		I	**II**	
1st hour	Systolic BP	116.19±11.74	118.69±16.36	0.293
	Diastolic BP	72.22±9.04	70.82±9.31	0.815
	HR	78.72±5.66	76.67±8.36	0.224
3rd hour	Systolic BP	115.15±8.76	115.90±9.01	0.850
	Diastolic BP	70.36±6.47	72.18±6.57	0.234
	HR	78.70±5.07	77.36±7.25	0.376
6th hour	Systolic BP	118.64±9.29	155.23±8.85	0.193
	Diastolic BP	71.88±6.82	72.36±7.57	0.745
	HR	78.46±4.43	77.10±5.89	0.282
12th hour	Systolic BP	115.91±9.34	113.72±11.57	0.597
	Diastolic BP	69.64±7.29	71.67±7.28	0.422
	HR	76.73±4.19	75.64±5.88	0.378

Abbreviations: BP: blood pressure; HR: heart rate.

Table 3. The distribution and severity of nausea and vomiting on 1st, 3rd, 6th and 12th hours after mastectomy in 2 groups.

Time interval	Nausea and vomiting severity	Group		p-value
		I (n=33)	II (n=39)	
1st hour	0	32 (100%)	35 (89.7%)	0.122
	1	0	0	
	2	0	4 (10.3)	
3rd hour	0	32 (97%)	36 (92.3%)	0.482
	1	0	1 (2.6%)	
	2	1 (3%)	2 (5.1%)	
6th hour	0	31 (93.9%)	38 (97.4%)	0.590
	1	0	0	
	2	2 (6.1%)	1 (2.6%)	
12th hour	0	31 (93.9%)	37 (94.9%)	1.000
	1	0	0	
	2	2 (6.1%)	2 (5.1%)	

Table 4. The results of regression analysis carried out to compare the need for additional analgesic and antiemetic drugs, visual analog sclae for pain and Ramsay sedation scores on 1st, 3rd, 6th and 12th hours between groups.

Time interval	Variable	Group	B value	Standard error	Beta value	CI	p-value
1st hour	Need for drug(s)	I	-0.184	0.299	0.832	0.462-1.496	0.538
	VAS	I	0.602	0.277	1.826	1.060-3.146	***0.030****
	Ramsay score	II	0.121	0.212	1.128	0.74-1.709	0.569
3rd hour	Need for drug(s)	I	0.418	0356	1.519	0.756-3.055	0.240
	VAS	I	1.187	0.396	3.278	0.140-0.663	***0.003****
	Ramsay score	I	-0.149	0.222	0.862	0.557-1.332	0.503
6th hour	Need for drug(s)	I	0.660	0.383	1.934	0.913-4.094	0.085
	VAS	I	1.604	0.382	4.975	0.095-0.426	***<0.001****
	Ramsay score	I	-0.100	0.221	0.905	0.586-1.397	0.653

12th hour	Need for drug(s)	I	0.445	0.265	1.560	0.928-2.623	0.094
	VAS	I	1.528	0.363	4.608	0.107-0.442	***<0.001****
	Ramsay score	I	-0.128	0.223	0.880	0.568-1.363	0.567

References

1. Versyck B, van Geffen GJ, Van Houwe P. Prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of the pectoral nerves (Pecs) block type II. J Clin Anesth. 2017;40:46-50.

2. Fecho K, Miller N, Merritt S, Klauber-Demore N, Hultman C, Blau W. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. Pain Med 2009;10:708–15.

3. Arunakul P, Ruksa A. General anesthesia with thoracic paravertebral block for modified radical mastectomy. J Med Assoc Thai 2010;93:S149–53.

4. Blanco R. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. Anesthesia 2011;66:847–8.

5. Blanco R, Fajardo M, Maldonado TP. Ultrasound description of PecS II (modified PecS I) a novel approach to breast surgery. Rev Esp Anestesiol Reonim 2012;59:470–5.

6. Ramsay MA, Savage TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxone-alphadone. Br Med J 1974;2:656-9.

7. Hefni AF, Mahmoud MS, Al Alim AA. Epidural dexamethasone for post-operative analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy: A dose ranging and safety evaluation study. Saudi J Anaesth. 2014;8:323-7.

8. Moon EJ, Kim SB, Chung JY, Song JY, Yi JW. Pectoral nerve block (Pecs block) with sedation for breast conserving surgery without general anesthesia. Ann Surg Treat Res. 2017;93:166-9.

9. Batra RK, Krishnan K, Agarwal A. Paravertebral block. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27:5-11

10. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. Anesth Analg 2006;103:703-8.

11. Bashandy GMN, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. Reg Anesth Pain Med 2015;40:68-74.

12. Fujiwara A, Komasawa N, Minami T. Pectoral nerves (PECS) and intercostal nerve block for cardiac resynchronization therapy device implantation. Springerplus 2014;3:409.

13. Kulhari S, Bharti N, Bala I, Arora S, Singh G. Efficacy of pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after radical mastectomy: a randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2016;117:382-6.